

AGATA BOJDO¹, PAWEŁ ŁAGUNA², *MONIKA POHORECKA³, JACEK WITWICKI¹

Kiedy stosowanie preparatów osocza w leczeniu zaburzeń krzepnięcia u noworodka jest skuteczne?

When fresh frozen plasma is clinically effective in neonate with clotting disorders?

¹Oddział Neonatologii, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Szpital Bielański, Warszawa
Kierownik Oddziału: dr n. med. Jacek Witwicki

²Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak

³Oddział Chorób Dziecięcych i Noworodkowych, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych, Warszawa
Kierownik Oddziału: dr n. med. Adam Sybilski

Summary

The authors of the publication listed and described preparations of plasma available for transfusion. They mention the method of processing and preparing for safe applying with newborn babies.

In the text we may also read about significant differences between the preparations which are applied and contraindications to their transfusion.

This paper discusses the most common cause of bleeding in the neonatal period, depending on the state and maturity of the child. We can also find out about the separation of the homeostasis in the first month of life and the resulting different range of standards examined factors and clotting times. An interpretation of performed examinations was described as well. In 2004 the indications for use of plasma preparations were drawn up by the British Committee for Standards in Haematology (BCSH).

In given recommendations few situations in which the supply of plasma is justified and those which proved lack of efficacy plasma were mentioned. In the paper authors described known and possible complications arising from taking these preparations. Regardless of the existing recommendations the number of performed transfusions is growing up. The highest one is in intensive care neonatal units. The authors analyse the causes of increased consumption of plasma products in the world. From the published data we see that even in the 30% of cases plasma is being given off the record, most often prophylactically. The most frequently cited reasons include the risk of bleeding into the central nervous system in newborns, preterm birth and abnormal coagulation.

Keywords

newborn infant, homeostasis, clotting disorders, plasma

WSTĘP

W ciągu ostatnich dwóch dekad znacznie wzrosło zużycie świeżo mrożonego osocza (ang. *fresh frozen plasma* – FFP). W 1991 roku w USA przetoczono 2,3 mln jednostek, a w 2008 roku już 4,5 mln jednostek świeżo mrożonego osocza. Przy czym wiadomo, że nawet 50% transfuzji wykonano profilaktycznie.

Z dostępnych danych wynika, że około 30% przetoczeń preparatów osocza w pediatrii wykonuje się w oddziałach noworodkowych, zwłaszcza w oddziałach intensywnej terapii noworodka (OITN). Częstość stosowania osocza u pacjentów intensywnej terapii noworodka jest różna i wynosi od 2 do 20% w zależności od ośrodka (1-3).

PREPARATY OSOCZA I WSKAZANIA DO ICH STOSOWANIA

Świeżo mrożone osocze (FFP) otrzymujemy metodą manualną lub systemem automatycznej plazmaferezy albo przez odpowiednie odwirowanie krwi pełnej i zamrożenie w czasie, który umożliwi utrzymanie funkcjonalnego stanu labilnych czynników krzepnięcia. Przyjmuje się, że jedna jednostka FFP ma objętość ok. 200 ml w zależności od stosowanej metody preparatyki krwi pełnej.

FFP zawiera wszystkie stabilne czynniki układu krzepnięcia, albuminy i globuliny oraz nie mniej niż 50 g/l białka całkowitego.

FFP otrzymywane podczas preparatyki krwi pełnej konserwowanej powinno zostać całkowicie zamrożone do temperatury poniżej -30°C w ciągu 8 godzin od zakończenia donacji. W przypadku otrzymania FFP metodą plazmaferezy manualnej zamrażanie do -30°C powinno odbyć się w ciągu 6 godzin. W obu przypadkach proces schładzania do temperatury -30°C nie powinien trwać dłużej niż jedną godzinę. Jeżeli FFP jest przechowywane w temperaturze od -18 do -25°C , termin ważności wynosi 3 miesiące, a przy przechowywaniu poniżej -25°C – 36 miesięcy.

Należy pamiętać, że po rozmrożeniu FFP (najlepiej w suchym podgrzewaczu o temp. 37°C) przetaczamy przez filtr 170-200 mm natychmiast po rozmrożeniu, ale jeżeli nie możemy od razu ich przetoczyć, to możemy je przechowywać w temp. $2-6^{\circ}\text{C}$ maksymalnie do 6 godzin. Nie wolno FFP ponownie zamrażać.

Jeżeli osocze zostało zamrożone w terminie późniejszym niż 8 godzin i nieprzekraczającym 14 dni od chwili pobrania krwi pełnej, nosi nazwę osocza mrożonego.

Do użytku klinicznego mogą być przeznaczone wyłącznie jednostki uprzednio poddane co najmniej 16-tygodniowej karencji lub otrzymane z FFP karencjonowanego co najmniej przez 16 tygodni albo uzyskane z osocza po inaktywacji (4).

Oba rodzaje preparatów mogą się nieznacznie różnić zawartością mniej stabilnych składników, tj. czynnika V i VIII. FFP zawiera około 70% czynników krzepnięcia, ich inhibitorów, a także białek ostrej fazy, albumin i immunoglobulin (5).

Krioprecypitat to frakcja krioglobulin osocza uzyskana podczas jego rozmrażania. Jest to koncentrat czynników VIII, XIII, vWF, fibronektyny i fibrynogenu. To co zostaje po oddzieleniu krioglobulin, to kriosupernatant – osocze pozbawione krioglobulin.

Wskazane jest, aby osocze, które stosujemy u noworodków, poddane było inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych. Obecnie stosowane metody wykorzystują do tego celu czynniki fotouczulające w połączeniu z ekspozycją na światło widzialne lub ultrafioletowe, a także poddawanie osocza tylko ekspozycji na światło ultrafioletowe. W zależności od mechanizmu możemy podzielić metody inaktywacji na:

- reakcję fotodynamiczną (czynnik fotouczulający: błękit metylenowy, ryboflawina),
- reakcję fotochemiczną (czynnik fotouczulający: chlordokrek amotosalenu).

W reakcji fotodynamicznej czynniki chorobotwórcze inaktywowane są za pośrednictwem wolnych rodników tlenowych, natomiast reakcja fotochemiczna polega na zastosowaniu odpowiednich związków chemicznych, które z kwasami nukleinowymi czynnikami chorobotwórczymi tworzą nieodwracalne wiązania kowalencyjne i uniemożliwiają ich dalsze namnażanie.

Dzięki tym metodom zmniejsza się ryzyko przeniesienia czynników chorobotwórczych, zarówno znanych, ale nieoznaczonych rutynowo, jak i dotychczas nieznanymi.

Wskazania do stosowania preparatów osocza, wobec niewielu znanych dowodów uzyskanych w wyniku przeprowadzonych badań z randomizacją, zostały ustalone w większości na podstawie doświadczenia i opinii ekspertów (rekomen-dacja C), po wykluczeniu sytuacji, w których udowodniono brak poprawy po przetoczeniu osocza.

Ostatnie wskazania do stosowania preparatów osocza zostały opracowane w 2004 roku przez British Committee for Standards in Hematology (BCSH) i są następujące:

- krwawienie w przebiegu wrodzonego niedoboru izolowanych czynników krzepnięcia, w przypadku braku dostępnego czynnika frakcjonowanego, np. czynnika V,
- wieloczynnikowy wrodzony niedobór z masywnym krwawieniem lub wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym (DIC),
- duże krwawienie w przebiegu choroby krwotocznej obok dożylnie podanej witaminy K, przy braku koncentratów zespołu protrombiny PCC (rekomen-dacja C IV),
- u noworodka z czynnikami ryzyka krwawienia, tj. hipoksją, hipotensją, posocznicą, chorobami wątroby przebiegającymi ze znaczną koagulopatią i krwawieniem lub ryzykiem krwawienia związanym z wykonywanymi procedurami inwazyjnymi (rekomen-dacja C IV),
- w zabiegach leczniczej plazmaferezy lub w leczeniu profilaktycznym u chorych z zakrzepową płamicą małopłytkową.

Wpływ podania osocza na poprawę biochemicznych markerów koagulopatii jest nie do przewidzenia i wymaga kontroli.

Za nieuzasadnione użycie FFP uważa się:

- stosowanie FFP u noworodków urodzonych przed 32. tc, jako prewencja wylewów śródczaszkowych (ICH) (rekomen-dacja AII),
- stosowanie FFP w celu uzupełnienia objętości krwi krążącej,
- stosowanie FFP jako źródło immunoglobulin,

- wskazaniem do podania osocza nie są również polycytemia, hipowolemia ani wydłużony INR bez cech krwawienia (6).

Bez względu na przeciwwskazanie do podaży osocza jest:

- nietolerancja któregoś ze składników osocza,
- u noworodków poddawanych fototerapii nie należy stosować osocza inaktywowanego z wykorzystaniem amotosalenu,
- u pacjentów ze stwierdzonymi reakcjami alergicznymi na związki chemiczne stosowane lub powstające w procedurze inaktywacji czynników chorobotwórczych,
- u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej w przypadku osocza inaktywowanego z pomocą błękitu metylenowego.

Względny przeciwwskazaniem jest niewydolność krążenia i obrzęk płuc (5).

Rekomendowana, terapeutyczna dawka FFP to 10-15 ml/kg masy ciała, niemniej jednak sytuacja kliniczna może uzasadniać zmianę dawki (rekomendacja 1C).

Powikłania po zastosowaniu osocza są najpoważniejsze wśród wszystkich preparatów krwi.

Do niepożądanych reakcji związanych z przetoczeniem osocza, zwanych także reakcjami (powikłaniami) poprzetoczeniowymi, zalicza się: reakcje wczesne – występujące w czasie transfuzji lub do 24 godzin po przetoczeniu, i reakcje późne – powyżej 24 godzin od przetoczenia.

Do poważnych reakcji poprzetoczeniowych u biorcy zalicza się w szczególności: reakcję hemolityczną, posocznicę poprzetoczeniową, poważne zaburzenia układu oddechowego, w tym TRALI, poważne zaburzenia układu krążenia (TACO), reakcje anafilaktyczną, poprzetoczeniową płamicę małopłytkową, chorobę przeszczep przeciw biorcy i przeniesienie zakażenia.

Należy podkreślić, że TRALI występuje 6-9 razy częściej po podaniu FFP niż po podaniu koncentratu krwinek czerwonych. Jest to niekardiogeny obrzęk płuc przebiegający z ostrą hipoksemią, występujący w czasie lub do 6 godzin po transfuzji. Prowadzi do zgonu w 5-25% przypadków. Przeciążenie krążenia związane z transfuzją (TACO) to kardiogeny obrzęk płuc, który prowadzi do zgonu w 5-15% (7).

ODRĘBNOŚCI OKRESU NOWORODKOWEGO

U noworodków urodzonych przedwcześnie stężenie czynników zależnych od witaminy K, tj. II, VII, IX, X, oraz czynników kontaktowych, tj. XI, XII, jest mniejsze o co najmniej połowę od wartości prawidłowych dla dorosłych. Analogicznie mniejsze są wartości antykoagulantów: białka C, S i antytrombiny III. W konsekwencji zmniejszone jest tworzenie i hamowanie tworzenia trombiny. Fizjologicznie obniżone jest również stężenie plazminogenu, białka kluczowego dla procesu fibrynolizy, co skutkuje relatywną hipofibrynolizą u noworodków.

Liczba płytek krwi u noworodka jest ostateczna, ale niedojrzała jest jeszcze ich funkcja, co powoduje, że obowiązują wyższe normy przy zabiegach w celu zabezpieczenia homeostazy w małopłytkowości. Należy zaznaczyć, że pomimo tego, iż płytki noworodka są hiporeaktywne, to czas krwawienia, który jest funkcją interakcji płytek i ściany naczynia, nie jest wydłużony. Natomiast podwyższone

w stosunku do ostatecznej normy jest stężenie białka von Willebranda (vWF). Z tego powodu okres noworodkowy nie jest właściwym czasem do diagnozowania niedoboru czynnika von Willebranda. Wraz z wiekiem dziecka dojrzewa układ krzepnięcia, osiągając ostateczne wartości około 6 miesiąca życia (8). Stężenie określonych czynników osoczowych bezpośrednio wpływa na wartości i zakres norm czasów używanych w diagnostyce zaburzeń krzepnięcia. Najczęściej oznaczane są: PT (czas protrombinowy), który przede wszystkim mierzy aktywność czynników II, V, VII, X; APTT (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji) – mierzy aktywność czynnika II, V, VIII, IX, X, XI, XII; TT (czas trombinowy) – ocenia niedobór i dysfunkcje fibrynogenu, a także jego ilość, liczbę płytek krwi; oraz INR (międzynarodowy znormalizowany współczynnik).

Normy dla noworodków urodzonych przedwcześnie i donoszonych zebrano w tabelach 1A i 1B. Pierwszą trudnością w procesie diagnostycznym zaburzeń krzepnięcia u noworodka jest właściwe pobranie krwi do badania. Sama ilość i sposób jej pobrania u dziecka z masą ciała od 500 do 4000 g i adekwatną objętością krwi krążącej stanowią wyzwanie. Dodatkowo próbka krwi nie powinna być zanieczyszczona heparyną i produktami aktywacji krzepnięcia.

Kolejnym problemem jest analiza wyników badań w kontekście wieku dziecka i właściwa ich interpretacja w aspekcie zakresu norm dla wieku noworodkowego (8) (tab. 2).

KRWAWIENIE W OKRESIE NOWORODKOWYM

Układ krzepnięcia to szereg skomplikowanych, wzajemnie powiązanych procesów angażujących śródbłonek, płytki krwi oraz białka osocza. Ich prawidłowy przebieg gwarantuje utrzymanie homeostazy. Konieczne jest współdziałanie zarówno aktywatorów, jak i inhibitorów krzepnięcia. W najcięższej postaci zaburzenia tej równowagi mogą prowadzić do krwawienia bądź wykrzepiania. Skaza osoczowa to wrodzony lub nabyty, przejściowy bądź trwały niedobór jednego lub kilku czynników osoczowych krwi.

Przyczyna i miejsce krwawienia związane są z: dojrzałością, wiekiem postnatalnym oraz stanem klinicznym dziecka. Noworodki urodzone przed terminem porodu mogą podkrwawiać ze śluzówek jamy ustnej, nosa, mieć przedłużone krwawienie z miejsc pobierania krwi do badań, podbarwioną kwią wydzielinę w rurce intubacyjnej. Są to objawy niewielkiego krwawienia niewpływającego na rokowanie i zwykle niewymagającego leczenia. Natomiast krwawienia wewnętrzczaskowe (ICH) i krwotoki z płuc mają wpływ na rokowanie, są stanem zagrożenia życia i wymagają leczenia.

U noworodka urodzonego o czasie najczęściej stwierdza się krwawienie jako powikłanie urazowego porodu: krwiaki nadtwardówkowe, krwawienie podpajęczne, ostry wrzód stresowy lub – w konsekwencji niedoboru witaminy K – chorobę krwotoczną. Krwawienie wewnętrzczaskowe występuje bardzo rzadko i może być podstawą do diagnostyki wrodzonych, genetycznie uwarunkowanych zaburzeń krzepnięcia.

Choroba krwotoczna, czyli krwawienie z powodu niedoboru witaminy K, występuje w pierwszych 6 miesiącach życia. Rozróżniamy postać wczesną (pierwsze 24 godziny życia), klasyczną (od 2. do 5. doby życia) i późną (od 2. do 12. tygodnia życia).

Tabela 1A. Normy dla noworodków urodzonych przedwcześnie między 30. a 36. tygodniem ciąży.

Test	1. doba	5. doba	30. dzień	Dorosły
Białko von Willebranda (U/ml)	1,36 (0,78-2,1)	1,33 (0,72-2,19)	1,36 (0,66-2,16)	0,92 (0,5-1,58)
Białko S (U/ml)	0,26 (0,14-0,38)	0,37 (0,13-0,61)	0,56 (0,22-0,9)	0,92 (0,6-1,24)
Białko C (U/ml)	0,28 (0,12-0,44)	0,31 (0,11-0,51)	0,37 (0,15-0,59)	0,96 (0,64-1,28)
Antytrombina III (U/ml)	0,38 (0,14-0,62)	0,56 (0,3-0,82)	0,59 (0,37-0,81)	1,05 (0,79-1,31)
Plazminogen (U/ml)	1,7 (0,1,12-2,48)	1,91 (1,21-2,61)	1,81 (1,09-2,53)	3,36 (2,48-4,24)
II (U/ml)	0,45 (0,41-1,44)	0,57 (0,29-0,85)	0,57 (0,36-0,95)	1,08 (0,71-1,46)
VII (U/ml)	0,67 (0,21-1,13)	0,84 (0,3-1,38)	0,83 (0,21-1,45)	1,05 (0,67-1,43)
IX (U/ml)	0,35 (0,19-0,65)	0,42 (0,14-0,74)	0,44 (0,13-0,8)	1,09 (0,55-1,63)
X (U/ml)	0,41 (0,11-0,71)	0,51 (0,19-0,83)	0,56 (0,20-0,92)	1,06 (0,7-1,52)
XI (U/ml)	0,30 (0,08-0,52)	0,41 (0,13-0,69)	0,43 (0,15-0,7)	0,97 (0,67-1,27)
XII (U/ml)	0,38 (0,1-0,66)	0,39 (0,09-0,69)	0,43 (0,11-0,75)	1,08 (0,52-1,64)
PT (s)	13 (10,6-16,2)	12,5 (10,0-15,3)	11,8 (10,0-13,6)	12,4 (10,8-13,9)
APTT (s)	53,6 (27,5-79,4)	50,5 (26,9-74,1)	44,7 (26,9-62,5)	33,5 (26,6-40,3)
Fibrynogen (g/l)	2,43 (1,5-3,73)	2,8 (1,6-4,2)	2,54 (1,5-4,14)	2,78 (1,56-4,0)

Tabela 1B. Normy dla noworodków urodzonych o czasie.

Test	1. doba	5. doba	30. dzień	Dorosły
Białko von Willebranda (U/ml)	1,53 ± 0,67	1,40 ± 0,57	1,28 ± 0,59	0,92 ± 0,33
Białko S (U/ml)	0,36 ± 0,12	0,50 ± 0,14	0,63 ± 0,15	0,92 ± 0,16
Białko C (U/ml)	0,35 ± 0,09	0,42 ± 0,11	0,43 ± 0,11	0,96 ± 0,16
Antytrombina III (U/ml)	0,63 ± 0,12	0,67 ± 0,13	0,78 ± 0,15	1,05 ± 0,13
Plazminogen (U/ml)	1,95 ± 0,35	2,17 ± 0,38	1,98 ± 0,36	3,36 ± 0,44
II (U/ml)	0,48 ± 0,11	0,63 ± 0,15	0,68 ± 0,17	1,08 ± 0,19
VII (U/ml)	0,66 ± 0,19	0,89 ± 0,27	0,9 ± 0,24	1,05 ± 0,19
IX (U/ml)	0,53 ± 0,19	0,53 ± 0,19	0,51 ± 0,15	1,09 ± 0,27
X (U/ml)	0,40 ± 0,14	0,49 ± 0,15	0,59 ± 0,14	1,06 ± 0,23
XI (U/ml)	0,38 ± 0,14	0,55 ± 0,16	0,53 ± 0,13	0,97 ± 0,15
XII (U/ml)	0,53 ± 0,20	0,47 ± 0,18	0,49 ± 0,16	1,08 ± 0,28
PT (s)	13 ± 1,43	12,4 ± 1,46	11,8 ± 1,25	12,4 ± 0,78
APTT (s)	42,9 ± 5,8	42,6 ± 8,62	40,4 ± 7,42	33,5 ± 3,44
Fibrynogen (g/l)	2,83 ± 0,58	3,12 ± 0,75	2,7 ± 0,54	2,78 ± 0,61

Krwawienie w pierwszej dobie życia to najczęściej wynik działania leków przyjmowanych przez kobietę ciężarną, które interferują z metabolizmem witaminy K. Postaci klasyczna i późna choroby krwotocznej noworodków są związane z karmieniem piersią i niewystarczającym wchłanianiem witaminy K w jeszcze słabo skolonizowanym florą bakteryjną jelicie noworodka. Krwawienia wewnątrzczaszkowe

występują zwykle w postaci wczesnej i/lub późnej (12). W chorobie krwotocznej stwierdzamy wydłużony czas protrombinowy, prawidłową ilość fibrynogenu i liczbę płytek krwi. Potwierdzeniem rozpoznania jest zatrzymanie krwawienia oraz korekcja czynników zależnych od witaminy K po jej suplementacji. W przypadku wątpliwości, rozpoznanie potwierdza badanie czynników zależnych od witaminy K

Tabela 2. Interpretacja wyników badań.

Wydłużony APTT	Wrodzony niedobór czynników VIII, IX, XI, XII, leczenie heparyną, zanieczyszczenie heparyną
Wydłużony PT	Wrodzony niedobór czynnika VII, niedobór witaminy K
Wydłużony TT	Hipofibrynogenemia, zanieczyszczenie próbki heparyną
Wydłużony APTT i PT	Wrodzony niedobór czynników II, V, X, choroby wątroby
Wydłużony APTT, PT, TT	Wrodzony niedobór fibrynogenu, DIC, ciężkie choroby wątroby
Prawidłowy APTT, PT	Niedobór czynnika XIII, małopłytkowość

i nieaktywna postać czynnika II (dekarboksyprotrombin PIVKA II). Zgodnie z rekomendacją BCSH (punkt nr 3), jedynie masywne krwawienie uzasadnia podaż świeżo mrożonego osocza, w innych przypadkach wystarczająca jest suplementacja witaminy K.

Najlepszym sposobem postępowania jest powszechnie stosowana profilaktyka wtórna. Jednorazowa, domięśniowa dawka witaminy K podana po urodzeniu w pełni chroni przed klasyczną i późną postacią choroby. Kwestionowano bezpieczeństwo takiej drogi podaży i w efekcie w niektórych krajach, między innymi w Polsce, wprowadzono suplementację doustną witaminy w powtarzanych dawkach (8).

Zaburzenia krzepnięcia noworodków chorych, niezależnie od dojrzałości, to wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC) i wtórne koagulopatie występujące w przebiegu np. chorób wątroby czy choroby Kasabacha-Meritta.

Wykrzepianie wewnątrznaczyniowe może być następstwem niedotlenienia, kwasicy, zespołu zaburzeń oddychania (ZZO), infekcji, obumierającego zapalenia jelit (NEC), zespołu aspiracji smółki (MAS) czy hipotermii. DIC jest złożonym procesem angażującym czynniki krzepnięcia i mediatory procesu zapalnego. Może prowadzić zarówno do krwawienia, jak i wykrzepiania. W początkowym stadium DIC jest trudne do zdiagnozowania. Później, gdy jego przebieg ma burzliwy charakter, w badaniach laboratoryjnych obniżona jest liczba płytek krwi (najczęściej jest to pierwszy symptom DIC, choć zupełnie niespecyficzny), obniżona ilość fibrynogenu, wydłużone czasy krzepnięcia: czas protrombinowy (APTT), wzrost D-dimerów (produktów rozpadu fibrynogenu). Katastrofalna postać DIC prowadzi do niekontrolowanej produkcji trombin, masywnych i wszechobecnych złożeń fibryny, zużycia białek krzepnięcia i płytek krwi. Stosowane leczenie jest empiryczne i według zaleceń BCSH (punkt nr 2) obejmuje przetoczenia świeżo mrożonego osocza jako źródła prokoagulantów, białka C, S i antytrombiny. Krioprecypitat, który jest bogatszym źródłem czynnika VII i fibrynogenu, stosuje się, gdy stężenie fibrynogenu jest niskie. W istotnej małopłytkowości wskazane jest również uzupełnienie płytek krwi. Niemniej jednak, konieczne jest przede wszystkim leczenie przyczynowe (8).

KONTROWERSJE W STOSOWANIU PREPARATÓW OSOCZA

Osiemnaście lat temu, w 1996 roku, przez Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group zostało przeprowadzone duże, prawidłowo skonstruowane, randomizowane badanie. Wykazano w nim jednoznacznie, że profilaktyczne podawanie osocza u noworodków urodzonych przed 32. tygodniem ciąży nie zmniejsza częstości wylewów wewnątrzczaszkowych (ICH) i nie poprawia wyników leczenia, ocenianych w 2. roku życia. Można stwierdzić, że od momentu opublikowania wyników tego badania, bezzasadność stosowania osocza w profilaktyce ICH u noworodków urodzonych przedwcześnie nie budzi wątpliwości i jako procedura niezalecana została odnotowana w rekomendacjach BCSH z 2004 roku.

Z badań wynika, że najczęściej osocze jest stosowane profilaktycznie u pacjentów z nieprawidłowym koagulogramem, bez istotnego klinicznie krwawienia, pomimo że nie wykazano zależności średnio wydłużonego INR lub czasu protrombinowego z ryzykiem krwawienia ani korekcji tych odchyleń w koagulogramie po przetoczeniu osocza (1, 5, 7, 10, 11, 13). Wiadomo, że wydłużony PT i APTT nie odzwierciedla obniżonej zdolności do tworzenia trombin (2). Analizowano przeprowadzone i opublikowane badania opisujące korelację nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych i krwawienia u pacjentów, u których stosowano procedury inwazyjne. Dostępne dla przeprowadzonej analizy były: jedno badanie kontrolowane i dwadzieścia cztery badania obserwacyjne, z których połowa miała grupę kontrolną. Na tej podstawie stwierdzono, że nie udało się wykazać zależności między wydłużonym czasem protrombinowym (PT/INR) a zwiększoną częstością krwawienia. Uważa się, że wyniki badań laboratoryjnych (nawet po uwzględnieniu faktu, że ich normy są wydłużone u noworodków donoszonych, a jeszcze bardziej u noworodków urodzonych przed terminem porodu) bez objawów krwawienia nie są wskazaniem do leczenia substytucyjnego (5). Wydaje się, że inicjacja krwawienia oparta jest na zbyt wieloczynnikowym procesie, aby dostępne markery laboratoryjne mogły ją prognozować. Lepszy byłby parametr odzwierciedlający globalną homeostazę.

W ankietaowym badaniu włoskim z 2014 roku wykazano bardzo dużą liczbę zastosowań preparatów osocza poza protokołem, w niektórych OITN nawet 60% przypadków (2). Stosowanie osocza obarczone jest poważnym ryzykiem wystąpienia znanych powikłań, dlatego decyzja o jego zastosowaniu powinna być oparta na wyważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka. W 2011 roku Poglase wykazał, że natychmiast po obciążeniu objętościowym układu żylnego owiec dochodzi do zwiększenia przepływu płucnego i wyrzutu z lewej komory, a w 50% przypadków krwotoku z płuc. Wzrost ciśnienia w kapilarach płucnych prowadzi do uszkodzenia ścian pęcherzyków, wzrostu ich przepuszczalności i obrzęku z przesączeniem białek (14). W innym badaniu Klukow wykazał większą podaż albumin i preparatów krwi w grupie pacjentów z krwotokiem z płuc (4).

Stanworth dwukrotnie dokonał przeglądu i analizy istniejących badań dotyczących stosowania FFP. Wyniki swojej pracy opublikował w 2007 i w 2012 roku (9, 13). W sumie przeanalizowano 80 opublikowanych badań z randomizacją,

nie znajdując danych potwierdzających korzyści z profilaktycznego czy terapeutycznego podawania osocza. Za pierwszym razem zakwalifikował do analizy 12 badań z udziałem w sumie 1502 noworodków. Osocze stosowano w różnych sytuacjach klinicznych: u dzieci z policytemią, zaburzeniami oddychania, hipotensją, sepsą, a w przypadku największej grupy badanej oceniano skuteczność osocza w profilaktyce wylewów wewnątrzczaszkowych (ICH) u noworodków urodzonych przedwcześnie. W żadnym badaniu nie wykazano korzyści wynikających z zastosowania w leczeniu preparatów osocza.

W czasie drugiego przeglądu badań opublikowanych między 2002 a 2011 do oceny nie zakwalifikowano żadnego badania noworodków (nie spełniały przyjętych kryteriów) (5, 9). Wydaje się, że wzrost zużycia FFP w oddziałach intensywnej terapii noworodka nie jest związany z literalnym

realizowaniem rekomendacji. Przyczynami nadmiernego, profilaktycznego stosowania osocza mogą być: wysokie ryzyko krwawienia u pacjentów OITN, brak czynnika dobrze prognozującego masywne krwawienie, a także trudności diagnostyczne i interpretacyjne.

W przypadku podejrzenia u noworodka skazy osoczowej, np. hemofilii, i wydłużonego APTT wykazano, że podawanie profilaktyczne osocza przy braku krwawienia nie przynosi korzyści i nie jest zalecane.

Z dokonanego przez autorów przeglądu piśmiennictwa wynika, że pomimo braku dowodów na skuteczność profilaktycznej podawanego osocza rośnie jego zużycie. Wydaje się, że zjawisko to tłumaczy jedynie lęk klinicyści przed poważnym, pogarszającym rokowanie krwawieniem pacjenta, który jest ostatecznym argumentem w podejmowaniu decyzji.

Adres do korespondencji

*Agata Bojdo
Oddział Neonatologii,
SPZOZ, Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel.: +48 (22) 569-05-33
e-mail: bagata@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo

1. Altuntas N, Yenicesu I, Beken S et al.: Clinical use of fresh frozen plasma in neonatal intensive care unit. *Transfus Apher Sci* 2012; 47: 91-94.
2. Motta M, Del Vecchio A, Perrone B et al.: Fresh frozen plasma use in the NICU: a prospective, observational, multicentred study. *Arch Dis Child FN* 2014; 99: 303-308.
3. Puetz J, Witmer Ch, Huang Y-S V, Raffin L: Widespread use of fresh frozen plasma in US Children's Hospitals despite limited evidence demonstrating a beneficial effect. *J Pediatr* 2012; 160: 210-215.
4. Dąbrowska A: Preparatyka krwi i jej składników. [W:] Łętowska M (red.): *Medyczne zasady pobierania krwi, oddzielania jej składników i wydawania obowiązujące w jednostkach organizacyjnych publicznej służby krwi*. Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa 2014: 283-296.
5. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A et al.: Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009; 7: 132-150.
6. British Committee for Standards in Hematology, Blood Transfusion Task Force: Guideline for use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *BSH* 2004; 126: 11-28.
7. Pandey S, Vyas GN: Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion* 2012; 52: 65S-79S.
8. Chalmers E: A Neonatal coagulation problems. *Arch Dis Child FE* 2004; 89: 475-478.
9. Yang L, Stanworth S, Hopewell S et al.: Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion* 2012; 52: 1673-1686.
10. Dara S, Rana R, Afessa B et al.: Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit Care Med* 2005; 33: 2667-2671.
11. Wong M, Droubatchevskaia M, Chipperfield KM et al.: Guidelines for frozen plasma transfusion. *BC C Med J* 2007; 49(6): 311-319.
12. Zalecenia Zespołu Ekspertów dotyczące profilaktyki krwawienia z niedoboru witaminy K u noworodków i niemowląt.
13. Stanworth S: The evidence-based use of FFP and Cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007: 179-186.
14. Ferreira CF, Carmonab F, Martinez FF: Prevalence, risk factors and outcomes associated with pulmonary hemorrhage in newborns. *J Pediatr* 2014; 90(3): 316-322.

nadesłano: 18.08.2015
zaakceptowano do druku: 02.09.2015