

Příprava pacientů s poruchou hemostázy k invazivním lékařským zákrokům

M. Penka¹, A. Bulíková¹, P. Smejkal¹, J. Kissová¹, M. Matýšková¹, J. Gumulec², S. Králová², M. Šlechtová¹, G. Chlupová¹

¹ Univerzitní centrum pro trombózu a hemostázu MU Brno a Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

² Onkologické centrum J. G. Mendla Nový Jičín, přednosta prim. MUDr. Jaromír Gumulec

Předneseno na XIII. Pařížkových dnech s mezinárodní účastí „Diagnostika a léčba krvácení v praxi“, konaných v Novém Jičíně ve dnech 15. a 16. 3. 2007.

Souhrn: Tendencí současné medicíny je zachování možnosti provádění potřebných úkonů u nemocných, u nichž je jejich provedení ztíženo poruchou hemostázy. Mezi ně patří vrozené poruchy krevního srážení, poruchy hemostázy provázející další choroby a také léčba, která hemostázu buď cíleně, nebo v rámci nežádoucích účinků narušuje. Ke koagulačním poruchám řadíme vrozené krvácivé či trombotické stavy, získané poruchy krevního srážení – v naprosté většině kombinované – provázející těhotenství, závažná interní a chirurgická onemocnění, těžší úrazy, poranění, popáleniny, malignity, systémová onemocnění pojiva, zánětlivá onemocnění střeva a celou řadu dalších chorob. Samostatnou kapitolou je protisrážlivá léčba – ať již protidestičková – používaná v léčbě či prevenci tepenné trombózy nebo antikoagulační, dominantně využívaná k řešení žilního tromboembolismu. V potaz musí být brána také léčba, která koagulaci ovlivňuje svými nežádoucími účinky.

Klíčová slova: operace – krvácení – trombóza – transfúzní přípravky – krevní deriváty – heparin – warfarin

Preparation of patients with haemostatic disorder for invasive medical interventions

Summary: The current trend in medicine is to sustain the possibility for necessary procedures to be performed in patients who suffer from haemostatic disorders which complicate eventual surgery. Among such disorders are congenital blood coagulation disorders, haemostatic disorders concomitant with other diseases and also therapies which affect haemostasis either on purpose or as part of adverse effects. Among coagulation disorders are congenital haemorrhagic or thrombotic conditions, acquired blood coagulation disorders – combined in the vast majority of cases – and associated with pregnancy, severe internal diseases and surgery related diseases, severe injuries, wounds, burns, malignancies, systemic connective tissue diseases, inflammatory bowel disease, and a number of other diseases. A separate issue is that of anticoagulation therapy – both antiplatelet, used in the treatment or prevention of venous thrombosis, and anticoagulation, predominantly used to manage venous thromboembolism. Also considered should be any therapy which may have a negative impact on coagulation due to its adverse effects.

Key words: surgery – haemorrhage – thrombosis – transfusion preparations – blood derivatives – heparin – warfarin

Úvod

Současná medicína se snaží o zachování možnosti provádění potřebných úkonů u nemocných, u nichž je jejich provedení ztíženo poruchou krevního srážení. Mezi ně patří vrozené poruchy krevního srážení a sekundární poruchy hemostázy provázející další choroby. Také léčba, která hemostázu buď cíleně, nebo v rámci nežádoucích účinků narušuje, je významným koagulačním problémem chirurgických či jiných intervenčních výkonů.

Ke koagulačním poruchám řadíme, jak již bylo zmíněno, vrozené krvácivé nebo trombotické stavy a získané poruchy krevního srážení – v naprosté většině kombinované, provázející těhotenství, závažná interní a chirurgická onemocnění, těžší úrazy, poranění, popáleniny, malignity, systémová onemocnění pojiva, zánětlivá onemocnění střeva, selhání jater, ledvin, srdce, hemolytické anémie, paroxysmální noční hemoglobinurie, myeloproliferace, paraproteinemie a další choroby.

Významnou kapitolou problému krevního srážení je protisrážlivá léčba – ať již antitrombocytární používaná v léčbě a prevenci tepenné trombózy, nebo antikoagulační, resp. antitrombotická, dominantně využívaná k řešení žilního tromboembolismu [6]. Na tomto místě je třeba zmínit také léčbu, která koagulaci ovlivňuje svými nežádoucími účinky. K tomu dochází např. při léčbě nesteroidními antiflogistiky, hormonálními přípravky (především estrogyny) nebo cytostatiky aj.

Aspekty přípravy nemocných s hemokoagulační poruchou k intervenčnímu výkonu

Příprava nemocných s hemokoagulační poruchou k intervenčnímu výkonu vychází ze současného chápání poznání hemokoagulačních procesů, které se opírají o následující aspekty: jedná se o změny v reaktivním systému organismu, které zahrnují odraz všech změn v dynamicky udržované homeostáze organismu a jedná se o vliv a vzájemné prolínání příčin a následků s vyústěním do mnohdy protichůdných klinických i laboratorních situací [15]. Hemokoagulační porucha může u vrozené dispozice mít hypokoagulační charakter s klinickými projevy krvácivé diatézy nebo hyperkoagulační charakter s trombotickými projevy. V případech získaných poruch koagulace se setkáváme většinou s kombinovaným defektem vedoucím ke vzniku smíšené klinické symptomatologie krvácení a trombózy – k trombohemoragickému syndromu.

V souvislosti s přípravou nemocných s již zmíněnými koagulačními poruchami k chirurgickému zákroku či jinému intervenčnímu výkonu je třeba vedle dokonalého posouzení poruchy krevního srážení také posouzení náročnosti samotného výkonu [17]. V tomto směru je od počátku nutná úzká spolupráce ošetřujícího lékaře s konziliárním hematologem v otázce oboustranného vyjasnění okolností přípravy pro volbu co nejbezpečnější léčby u komplikovaného nemocného.

V rámci předoperační diagnostiky k odhalení poruchy hemostázy existuje několikastupňový algoritmus, který může rychle určit cílená opatření k zajištění plánované intervence a který také určuje další postup dodatečného vyšetření stavu, v případě, že se to ukazuje jako potřebné. Zároveň určuje sledování nemocného jak z hlediska spektra prováděných vyšetření, tak také z hlediska délky intervalu prováděných kontrol.

Z testů krevního srážení a hemostázy patří mezi základní laboratorní testy

vyšetření počtu krevních destiček (Plt), protrombinový čas (PT), aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT), stanovení koncentrace fibrinogenu a mnohdy také vyšetření antitrombinu (AT) a D-dimerů (DD) [5].

K zajištění nemocného s rizikem krvácení máme pro nemocné s koagulopatií k dispozici transfuzní přípravky, krevní deriváty a hemostyptické léky [19] nebo také, na první pohled paradoxně, za určitých okolností antitrombotické léky, které lze podávat jako součást komplexního zajištění nemocného [9].

Transfuzní přípravky jsou ty, které jsou získány a zpracovány z odběrů krve dárců na transfuzních pracovištích, zatímco krevní deriváty jsou přípravky získané výrobními technologiemi v rámci produkce farmaceutického průmyslu, ať již z plazmy, nebo jako jejich analogum rekombinantními postupy. Hemostyptické medikamenty se získávají v rámci zpracování přírodních surovin nebo jsou syntetickými preparáty.

K dispozici je tedy celý arzenál, jehož základem jsou především transfuzní přípravky a krevní (plazmatické) deriváty či jejich analoga s možností jejich cíleného využití ve specifických situacích. Některé z nich jsou přípravky obsahující větší množství koagulačních působků, některé z nich jsou naopak koncentráty jednotlivých faktorů či inhibitorů, některé jsou v aktivní, jiné v neaktivní formě, některé jsou biologickými produkty, jiné rekombinantními přípravky. Biologické preparáty se liší mírou a způsobem protivirového ošetření, některé patří k čištěným a některé k vysoce čištěným přípravkům. Je pochopitelné, že se jednotlivé přípravky značně liší také pořizovací cenou [16]. Léčba zmíněnými preparáty může být doplňovaná hemostyptiky. Nemocné zajišťujeme i antitrombotickou prevencí, která při normalizaci koagulačního nálezu zajišťuje nemocného proti vzniku

trombotických komplikací, které by vyplývaly z obecného i individuálního protrombotického rizika.

V každém případě musí probíhat zajištění nemocných ve spolupráci ošetřujícího lékaře (chirurga, radiologa), intenzivisty, hematologa a případně dalších specialistů. V současné době lze navíc s výhodou využít doporučení mezinárodních konferencí a společností, které jsou k dispozici ve stále podrobnějších zpracováních [7].

Způsob zajištění nemocných pro intervenční výkon

Z transfuzních přípravků se nejčastěji využívá čerstvě zmrazené plazmy, případně kryoproteinu, a také destičkového koncentráty. Z plazmatických derivátů jsou dominantními přípravky koncentráty protrombinového komplexu či koncentráty aktivované tenázy a protrombinázy – tedy komplexu aktivovaného faktoru IX nebo faktoru X. Použít však lze i koncentráty některých jednotlivých faktorů plazmatického systému krevního srážení, jako jsou např. koncentráty faktoru VIII či faktoru IX k substituční léčbě především hemofiliků, dále pak koncentrát faktoru XI u nemocných s jeho defektem, či faktoru VII ke kompenzaci jeho izolovaného defektu. K dispozici je také koncentrát faktorů XIII a I, tedy fibrinogenu, a jeho stabilizujícího faktoru.

U nemocného s diagnostikovaným defektem se v rámci přípravy vypočítává sytící a následně i udržovací dávka substitučního přípravku. Principem kalkulace je přepočet požadované dávky získané z rozdílu výchozí a doporučené hladiny s ohledem na povahu a náročnost plánovaného výkonu. Vždy je dle hemostatické úrovně pro konkrétní výkon tedy dáno, jakou minimální hladinu toho kterého faktoru a na jak dlouho je třeba nastavit a jak toho s danými možnostmi léčebných přípravků dosáhnout. Dle známého obsahu dodaných preparátů vypočítáme požadovanou úroveň vstupního nastavení [13].

Výpočet sytící dávky provádíme následujícím způsobem:

požadovaná hladina faktoru – výchozí hladina faktoru (%) × tělesná hmotnost (kg) = množství faktoru (v jednotkách)

1 jednotka faktoru = aktivita faktoru obsažená v 1 ml normální směsné plazmy [18].

Čerstvě zmraženou plazmu, jejíž výhoda tkví především v tom, že je substrátem všech faktorů i inhibitorů, a je tudíž vyváženým preparátem, podáváme jak u vrozených, tak i získaných koagulopatií velmi širokého spektra [8]. K jejím indikacím patří především DIC a koagulopatie provázející jaterní onemocnění, dále mikroangiopatické hemolytické syndromy, hemolytické onemocnění novorozenců, zčásti i poruchy navozené perorální antikoagulační léčbou kumariny, zde je však vytlačována koncentráty faktorů protrombinového komplexu, které jsou léčbou specificky zaměřenou.

Kromě plazmy lze využít ke komplexní úpravě i kryoprotein, který může mít svoje uplatnění u nemocných s hypofibrinogenemií, defektem faktoru VIII či vWF a faktoru XIII. Ve většině indikací je vytlačen specifickými monovalentními přípravky a používá se spíše z důvodu „nouze“.

Výpočet dávky kryoproteinu z hlediska fibrinogenu:

fibrinogen požadovaný – fibrinogen aktuální × PV/minimální množství fibrinogenu (150 mg) v TU

Výpočet dávky kryoproteinu z hlediska F VIII:

F VIII požadovaný – F VIII aktuální × PV/minimální F VIII (80 j) v TU,

kde PV (ml) = TBV × (1 – hematokrit),
TBV (ml) = tělesná hmotnost × 70.

Ze specifických (monovalentních) přípravků jsou to antihemofilika (koncentráty F VIII a F IX), dále koncentráty faktorů I, VII, XI, XIII a vWF

Tab. 1. Přehled krevních derivátů.

Koncentráty faktoru VIII

- plazmatické deriváty (pdF VIII): Fanhdi, Immunate, Octanate
- rekombinantní preparáty: Advate, Refacto, Recombinate

Koncentráty faktoru IX

- plazmatické deriváty (pdF IX): Immunine, Octanine
- rekombinantní preparáty: Benefix

Koncentrát fibrinogenu

- Haemocomplettan

Koncentráty faktoru VII

- plazmatický derivát: Factor VII concentrate
- rekombinantní aktivovaný preparát: Novo Seven

Koncentráty faktoru XI

- Hemoleven

Koncentráty a vysokým obsahem von Willebrandova faktoru

- Haemate P, Willate, Wilfactin

Koncentrát protrombinového komplexu

- Prothromplex, FEIBA

Koncentrát antitrombinu

- Antitrombin III concentrate, Kybernin, Atnativ

Koncentrát proteinu C

- neaktivovaný protein C – Ceprotin, aktivovaný protein C – Xigris

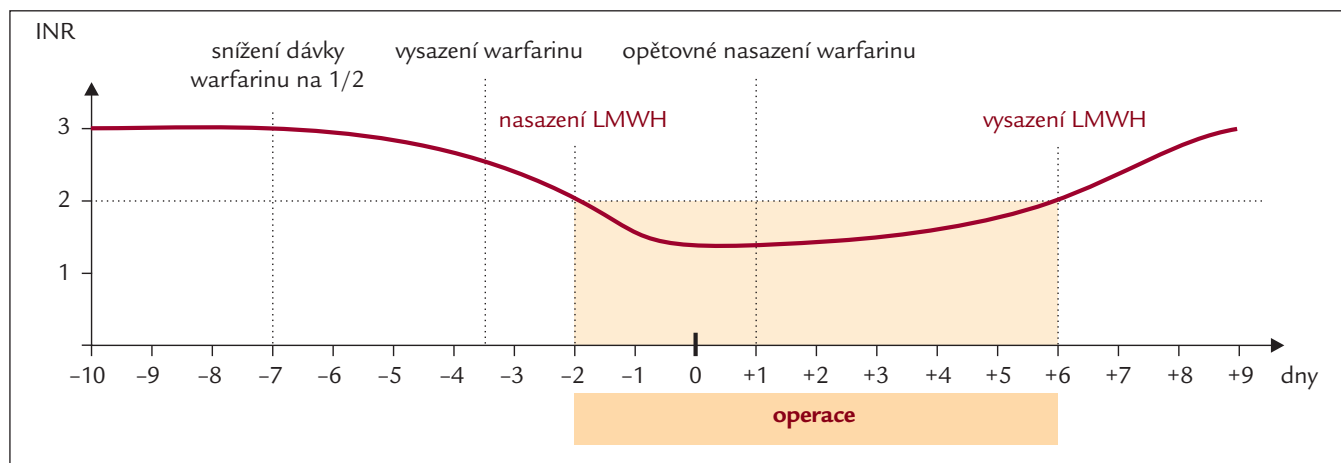
[10,12,14] (tab. 1). I v těchto, resp. zvláště v těchto případech provádíme výpočet dávky koncentrátu, který je pochopitelně v důsledku odlišné individuální výtěžnosti dosažení požadované úrovně léčby kontrolován specifickými testy laboratorního vyšetření.

Vedle koncentrátů jednotlivých faktorů jsou z klinického hlediska velmi užívané koncentráty komplexu faktorů, u nichž může kolísat míra aktivity jednotlivých komponent (F IX, F VII). Patří k nim koncentrát faktoru protrombinového komplexu (PCC), ev. i specifický koncentrát komplexu faktorů obsahující aktivovaný F IX používaný k obchvatu, resp. bypassové léčbě v případě výskytu inhibitoru faktorů VIII či IX.

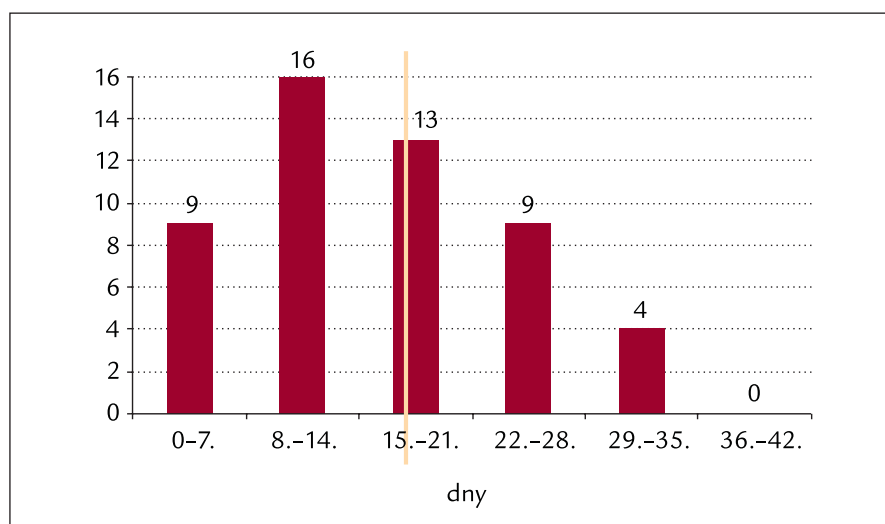
Kromě zmíněných koncentrátů faktorů plazmatického původu jsou k dispozici i rekombinantní cestou vyráběné prostředky, z nichž jsou dnes k dispozici rF VIII, rF IX, rF VII. Posledně jmenovaný je ve své aktivní podobě (rF VIIa) používán jako univerzální hemostyptikum. K jeho všeobecně uzna-

ným indikacím patří především specifické inhibitory faktoru VIII (IX) u hemofiliků či nehemofilických pacientů, vrozený defekt faktoru VII a jedna z vrozených poruch primární hemostázy – Glanzmann-Naegeli trombastenie. V současné době se však stále více prosazuje možnost účinného využití u život ohrožujícího krvácení, ať již jakéhokoli původu [20].

K základním požadavkům na substituční léčbu (tedy léčbu založenou na doplnění snížené hodnoty faktorů plazmatického systému krevního srážení) patří bezpečnost, rychlost, dostatečná kvantitativní a kvalitativní úroveň. Z tohoto důvodu existují algoritmy léčby transfuzními přípravky a krevními deriváty, které určují, jaký preparát má být v dané chvíli použit, v jakém množství k saturaci a v jakém k udržovací léčbě, jak dlouho má udržovací léčba trvat, jaké jsou možnosti klinického a laboratorního sledování a jaké možnosti jsou k dispozici k dalšímu ovlivnění koagulační poruchy. Jsou dána také souběžná



Obr. 1. LMWH jako „přemostující“ léčba.



Obr. 2. Časový vývoj vzniku pooperačních příhod VTE.

opatření, která ovlivňují léčbu (především pH, tělesná teplota, nastavení základních parametrů krevního obrazu a koagulace). Nevýznamná není ani ekonomická náročnost jednotlivých postupů, která se může lišit nejen v rozličných geografických a ekonomicky odlišných oblastech, ale také v závislosti na vývoji klinického stavu, přetrvávání krvácivých nebo trombotických komplikací apod.

Při samotném plánu intervenčního zákroku se řeší, zda je nutno výkon provést bezodkladně, nebo je možné jej odložit, zda je nutné zajistit předběžná, souběžná nebo následná opatření, jaká a jak dlouho. Dále je třeba zajistit adekvátní sledování klinického stavu a laboratorního nálezu a adekvátní konzultaci v případě její potřeby.

Důležité je vědět, čím je pacient více ohrožen, zda krácením nebo trombózou. Obecně přitom platí (na základě závěru řady studií), že více obávanou je trombotická než krvácivá komplikace [15]. Právě proto v některých případech všeobecně akceptovaných (operace katarakty, endoskopická vyšetření, artrocentézy, nekomplikované zubní extrakce) [3,7] není nutno přerušovat antikoagulační léčbu zavedenou u nemocných z jiné závažné indikace.

Dalším aspektem shora zmíněného je zajištění antitrombotické prevence u nemocných na substituční terapii, která může mít sama o sobě trombotický potenciál nebo posouvá nemocného do „normálního trombotického rizika“ anebo samo trombotické riziko

převyšuje v dané situaci riziko krvácivé. Za těchto okolností se sahá k běžným antitrombotickým opatřením [1], která se řídí obecnými principy tohoto zajištění. Většinou se podávají nízkomolekulární hepariny LMWH dle paušálního doporučení nebo jsou doporučeny adjustované dávky (50–100 IU/kg tělesné hmotnosti a 24 hod) s dosažením hodnot anti-Xa aktivity v rozmezí 0,2 až 0,6 IU/ml laboratorní kontroly.

Podobně je nutno provést antitrombotické zajištění LMWH u nemocných s dlouhodobou antikoagulační léčbou v době, kdy je nutno tuto léčbu pro provedení např. chirurgického výkonu přerušit [17] (obr. 1).

Trendem je také dlouhodobé pooperační antitrombotické zajištění nemocných dosahujících u větších výkonů (především ortopedických) až 35 či 42 dní. Tento požadavek se opírá o fakt, že k 1/2 tromboembolických pooperačních komplikací dochází po 14 dnech od provedení chirurgického výkonu a není při jejich vzniku rozhodující, zda se jedná o nemocné již mobilizované, rehabilitované, nebo nikoliv (obr. 2) [2,6].

Při zavedené antitrombotické prevenci naopak před operacemi (jinými intervencemi) zvažujeme vysazení této medikace, pokud to příčina jejich nasazení umožňuje a pokud je to z hlediska plánovaného výkonu nutné.

Na základě dosavadních zkušeností [15] se doporučuje vysazovat následně

dující léky v následujících odstupech od provedení výkonu (tab. 2, 3 a 4).

V případech, v nichž léky vysazujeme, nahrazujeme tyto léky na přechodnou dobu takřka vždy nízkomolekulárními hepariny (v budoucnu jistě naděje v této roli skýtají pentasacharidy).

Závěr

V každém případě se snažíme řešit každý případ individuálně na základě všeobecně přijatých doporučených postupů, s možností využití spíše exaktních než paušálních doporučení, pokud je to možné, a proto je výhodnější tyto stavy řešit nikoliv na běžných pracovištích, ale spíše na pracovištích specializovaných, která mají vybavení a zkušenosti úměrné požadovaným nárokům. Každé pracoviště by mělo zajistit to, nač je vybaveno a vyškoleny. Vyškolení neznamená ale pouhou znalost věci, ale i specifickou zkušenost.

U nemocných s preexistující poruchou krevního srážení a její dispenzarizací je vhodná konzultace lékaře, u něž je nemocný v dispenzární péči, a také konzultace z hlediska povahy chirurgického výkonu nebo intervence [11]. U nemocných podstupujících léčbu ovlivňující krevní srážení (léčebně nebo v rámci nežádoucích účinků), je nutno kvalifikovaně tuto léčbu posoudit, upravit, vysadit a ev. nahradit a zároveň se snažit o co nejšetrnější provedení výkonu – pracoviště se zkušenostmi, operatér se zkušenostmi, volba výhodné varianty, zvažování nutného.

Výhodné je nastavení algoritmu, který se provádí jako většinová alternativa a odchylky provádět cílevědomě a po ev. konzultaci.

Literatura

1. Bates SM, Weitz JL. The status of new anticoagulants. Br J Haematol 2006; 1345: 3–19.
2. Bick RL. Therapy for Venous Thrombosis: Guidelines for Competent and Cost-effective Approach. Unresolved Issues and Proposed Guidelines. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 1999; 5: 2–9.

Tab. 2. Doporučení k vysazení antitrombotik před operačním výkonem.

Antitrombotika				
lék	místo účinku	aplikace	místo degradace	vysazení před výkonem
UFH	Ila/Xa	i.v./s.c.	játra	6 hod
LMWH	Xa/Ila	s.c./i.v.	ledviny	12–24 hod
pentasach.	Xa	s.c.	ledviny	4 hod
hirudin	Ila	i.v.	ledviny	8 hod
bivalirudin	Ila	i.v.	játra	2–3 hod
argatroban	Ila	i.v.	játra	4–6 hod
kumariny	vit. K dep.	p.o.	játra	2–4 dny
t-PA	plg	i.v.	játra	1 hod
APC	Va-VIIIa	i.v.	játra	12 hod

Tab. 3. Doporučení k vysazení antiagregancií před operačním výkonem.

Antiagregancia				
lék	místo účinku	aplikace	místo degradace	vysazení před výkonem
ASA	COX 1-2	p.o.	játra	7–10 dní
dipyridamol	adenosin	p.o.	játra	24 hod
clopidogrel	ADP	p.o.	játra	5 dní
tiklopidin	ADP	p.o.	játra	10 dní
abciximab	GPIIb/IIIa	i.v.	ledviny	3 dny
epifibatid	GPIIb/IIIa	i.v.	ledviny	24 hod
tirofiban	GPIIb/IIIa	i.v.	ledviny	24 hod

Tab. 4. Doporučení k vysazení nesteroidních antiflogistik před operačním výkonem.

Nesteroidní antiflogistika				
lék	místo účinku	aplikace	místo degradace	vysazení před výkonem
piroxicam	COX 1-2	p.o.	játra	10 dní
indometacin	COX 1-2	p.o.	játra	48 hod
ibuprofen	COX 1-2	p.o.	játra	24 hod
naproxen	COX 1-2	p.o.	játra	48 hod
diclofenac	COX 1-2	p.o.	játra	24 hod
celecoxib	COX 2	p.o.	játra	0

3. Bulik O. Problematika stomatochirurgického ošetření v průběhu antikoagulační terapie. Čes Stomat 2003; 103: 102–106.

4. Kessler P. Léčba orálními antikoagulanty. Praha: Orion – yhtymä Oyj, Orion Pharma 2002.

5. Knotke-Marchant K. Laboratory diagnosis of hemorrhagic and thrombotic disorders. Diagnostic hematology. Hematol Oncol Clin North Am 1994; 8: 809–853.

6. Kaftan M, Tuddenham E. Assessing thrombotic risk. Br Med J 1998; 317: 520–523.

7. Levine MN, Raskob G, Betty RJ et al. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 287–310.

8. Makris M, Graeves M, Philips W et al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. Tromb Haemost 1996; 77: 477–480.

9. Marder VJ, Rosove MH, Minning DM. Foundation and sites of action of

antithrombotic agents. Best Practice. In: Mueller RL. First-generation agents: aspirin, heparin and coumarins. Best Pract Res Clin Haematol 2004; 17: 3–22.

10. Meyer M. Molekularbiologie der Gerinnung: Fibrinogen, Faktor XIII. Haemostaseologie 2004; 24: 108–115.

11. Monroe DM, Hofman M. What Does It Make the Perfect Clot? Arterioscl Tromb Vac Biol 2006; 26: 41–48.

12. O'Connell NM. Factor XI Deficiency. Semin Hematom 2004; 41(Suppl 1): 76–81.

13. Penka M, Matýšková M, Buliková A et al. Příprava nemocného s dlouhodobou antikoagulační léčbou v ambulantní praxi k chirurgickému výkonu. Inter Med Prax 2000; 5: 20–23.

14. Pipe S. Consideration in Hemophilia Rtherapy Selection. Sem Hematom 2006; 43(Suppl 3): 23–27.

15. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current Concepts of Hemostasis. Implication for Therapy. Anesthesiology 2004; 100: 722–730.

16. Roberts HR, Monroe DM, White GC. The use of recombinant factor VIIa in the fragment of bleeding disorders. Review in translational hematology. Blood 2004; 104: 3858–3864.

17. Schellong SM, Halbritter K. Management of anticoagulation before and after surgery in patient receiving longterm VKA therapy. Oral presentation GSK Thrombosis Masterclass. Berlin 2005.

18. Srivastava A. Dose and response in haemophilia – optimization of factor replacement therapy. Blood 2004; 127: 12–25.

19. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D et al. Guidelines on the Management of massive blood loss. Br J Haematol 2006; 135: 634–641.

20. Vincent JL, Rossaint R, Riou B et al. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for masive bleeding – a European perspective. Crit Care 2006; 10(4): R120.

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: m.penka@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 4. 2. 2008

www.geriatrickarevue.cz