



İcbari Tibbi Sığorta
üzrə Dövlət Agentliyi



TƏBİB
Tibbi Ərazi Bölmələrini
İdarəetmə Birliyi

COVID-19

**ANTİSİTOKİN-İLTİHABƏLEYHİNƏ
MÜALİCƏLƏR, KOAQULOPATİYANIN
İDARƏ OLUNMASI**



İcbari Tibbi Sığorta
üzrə Dövlət Agentliyi



TƏBİB
Tibbi Ərazi Bölmələrini
İdarəetmə Birliyi

**İCBARİ TİBBİ SİĞORTA ÜZRƏ DÖVLƏT AGENTLİYİ
TİBBİ ƏRAZİ BÖLMƏLƏRİNİ İDARƏETMƏ BİRLİYİ**

**ANTİSİTOKİN-İLTİHABƏLEYHİNƏ
MÜALİCƏLƏR, KOAQULOPATİYANIN
İDARƏ OLUNMASI**

ANTİSİTOKİN-İLTİHABƏLEYHİNƏ MÜALİCƏLƏR, KOAQULOPATİYANIN İDARƏ OLUNMASI

53 illik bir keçmişi olan KRDS və keçmişdən bəri bildiyimiz sepsis gedişatında sitokin əleyhinə müalicələrinin faydalı olacağına dair bir dəlil yoxdur və bu dərmanlar rutin müalicədə istifadə edilmir. KRDS müalicəsində randomizə nəzarət altında olan çalışmalar ilə sağ qalmanı artırdığı göstərilən yeganə tətbiq olunan metod ağciyərlərin qoruyucu mexaniki ventilyasiyadır. Sepsis əsasən immunsupressiv bir vəziyyət olaraq qəbul edilir və gedişatında ölüm hallarına səbəb daha çox xəstəxanadaxili və opportunist infeksiyalardır. Anti-IL6R təsir effekti olan monoklonal tosilizumab anticisimi kimi müalicələrin özlərinin də KRDS-yə səbəb ola biləcəyinə dair dəlillər mövcuddur.

Ancaq müxtəlif infeksiyalar səbəbi ilə yaranan sepsisin gedişatında fərqli immun cavabların da ola biləcəyi və bəzi xəstələrdə güclü iltihabi cavaba bağlı olaraq yaranan sitokin fırtınası ilə xarakterizə olunan makrofaq aktivləşməsi sindromu (MAS) və ya başqa ifadə ilə desək qazanılmış (ikincili) hemofagositik limfositosis (HLH) əlamətlərinin yarandığı bildirilmişdir. Sepsis xəstələrində aparılan müalicə tədqiqatlarının alt qrup təhlilində də, yanaşı olaraq MAS əlamətləri olan xəstələrin anti-sitokin müalicədən fayda görə biləcəyi görülmüşdür.

COVID-19 infeksiyasının gedişatında, sepsis və KRDS əlamətləri olan və ya olmayan xəstələrdə MAS yarandığı müşahidə edilmiş və bu xəstələrin anti-sitokin müalicələrdən fayda görə biləcəyi bildirilmişdir.

MAKROFAQ AKTİVLƏŞMƏSİ SİNDROMU

COVID-19 xəstəliyinin gedişatında MAS yaranma biləcəyi məlumdur, ancaq rastgəlmə tezliyi və konkret müalicəsi ilə bağlı dəlillər yoxdur. COVID-19 xəstələrinin 10%-nin kritik vəziyyətdə ola biləcəyi və kritik müddətin yaranmasında və gedişatının pisləşməsində MAS nəticəsində yaranan sitokin fırtınasının təsirinin ola biləcəyi düşünülməkdədir.

Bu səbəblə, anti-sitokin müalicələrindən fayda görə biləcək xəstə qruplarının düzgün və vaxtında bilinməsi, effektiv (təsiredici) və etibarlı bir müalicə planlanması baxımından əhəmiyyətli yətlidir. Bu günə qədər məlum olan xəstəlik halları və müşahidələr, COVID-19 xəstələrində rast gəlinən MAS əlamətləri irsi HLH və ya revmatik xəstəliklərdə olan MAS ilə ümumilikdə oxşar olsa da, xəstəliyin gedişatına bağlı olaraq bütün MAS/HLH əlamətlərinin görülməyəcəyi və digər xəstəliklərin diaqnostikasında istifadə olunan kriteriyaların həmişə köməkçi vasitə ola bilməyəcəyi nəzərə alınmalıdır. Bu səbəblə, MAS diaqnozu qoyarkən, bir dəfə icra edilən məhdud dəyərləndirmə metodlarından çəkinilməli, klinik və laborator əlamətlərdəki saatlar və günlər içərisində müşahidə edilən dəyişikliklər nəzərə alınmalıdır.

Müalicəyə baxmayaraq yüksək davam edən hərarət, mütəmadi yüksək olan və ya artmaya meyilli olan CRP və ferritin səviyyələri, D-dimer yüksəkliyi, limfopeniya və trombositopeniya şəklində sitopeniyalar, qaraciyər funksional testlərində pozğunluq, hipofibrinogenemiya və ya triqliserid səviyyələrində yüksəlmə kimi əlamətlərin varlığı xəstəliyin gedişatında yanaşı olaraq MAS olduğunu göstərir. Bu laborator əlamətlərdən başqa, ardıcıl olaraq ölçülən CRP, ferritin, D-dimer səviyyələrində artma, və/və ya limfosit, trombosit sayında enmələrin nəzərə alınması, yaranmaqda olan MAS əlamətlərini vaxtında təyin etmək baxımından çox önəmlidir.

Bundan başqa, yanaşı gedən ikincili bir infeksiyanın olmadığına kultivasiya və normal prokalsitonin səviyyələri ilə təsdiq edilməsi də çox vacibdir.

MAS yaxından təqib və vaxtında müalicə tələb edən bir ağırlaşmadır və diaqnoz qoyulduqdan sonra bir neçə saat ərzində müalicə olunmazsa, yaranan sitokin fırtınası nəzarətdən çıxar və təqib etmək mümkün olmaz. MAS diaqnozunun təsdiqləmək üçün revmatoloq və/və ya hematoloq müayinəsi mütləqdir və diaqnoz qoyulan xəstələrə ən qısa zamanda müalicə başlanılmalıdır.

MAS MÜALİCƏSİNDƏ TOSİLİZUMAB

Çox az xəstə sayının daxil olduğu tədqiqatların olmasına baxmayaraq, tosilizumabın COVID-19-a bağlı yaranan MAS-da müsbət nəticələrinin olduğu bildirilmişdir. Həm tosilizumab və digər IL-6 blokadası yaradan bioloji dərmanların, eləcə də IL-1 blokadası yaradan Anakinra dərmanının ciddi gedişatlı COVID-19 xəstəliyindəki təsiri kontrollu klinik tədqiqatlarla hələ də araşdırılmaqdadır.

Hazırda, xəstələrin sözügedən dərmanı daha asan əldə edə bilmələri baxımından MAS əlamətləri yaranan COVID-19 xəstələrində tosilizumab müalicəsi məsləhət görülür. **Tosilizumab 8 mg/kg (ən çox 800 mg) istifadə oluna bilər. Xəstəlik əlamətlərin ağırlığına görə bir dəfəlik 400 mg və ya 800 mg venadaxili istifadə edilə bilər. İlk istifadə olunan doza 400 mg olarsa, kliniki və laborator əlamətlərdəki dəyişikliklər nəzərə alınmaqla, bu doza 12-24 saat ərzində 200-400 mg şəklində təkrarlana bilər.**

Ümumi 800 mg istifadə edildikdən sonra cavab alınmasına baxmayaraq, hələ də MAS əlamətləri davam edən xəstələrdə ikinci dəfə əlavə (200 və ya 400 mg) tosilizumab istifadəsindən qaçınılmalı və mütləq revmatoloq və/və ya hematoloq müayinəsi olunaraq alternativ müalicə seçimləri gözdən keçirilməlidir.

Tosilizumab hamiləlik, neytropeniya (<500/mm³), aktiv vərəm, aktiv B və ya C hepatiti, allergiya, hipersensibilizasiya vəziyyətlərində istifadə olunmamalı, qaraciyər funksiyası və trombosit sayı təqib olunmalı, anamnezində divertikulit olan xəstələr qastrointestinal perforasiya baxımından yaxından təqib olunmalıdır.

TOSİLİZUMAB MÜALİCƏSİNİN TƏTBİQİ

Steril 100 ml 0.9 % Na Cl infuziya məhlulundan aseptik şəraitdə xəstə üçün hesablanan tosilizumab konsentrasiyasına bərabər həcmdə maye (200 mg üçün 10 ml, 400 mg üçün 20 ml və 800 mg üçün 40 ml) çəkilir. İstifadə olunacaq miqdarda tosilizumab konsentrasiyası flakondan çəkilir və 100 mL-lik infuziya torbasına əlavə edilir. İnfuziya torbasındakı son maye həcmi 100 mL olmalıdır. Torbanın içərisindəki məhlul yavaş-yavaş başaşağı çevrilərək köpükləndirilmədən qarışdırılır. Venadaxili olaraq bir saat ərzində yeridilir.

TOSİLİZUMAB MÜALİCƏSİ TƏTBİQ EDİLƏN XƏSTƏLƏR ÜZƏRİNDƏ NƏZARƏT

Tosilizumab müalicəsindən sonra, dərmanın klinik təsirindən asılı olmadan CRP səviyyəsi aşağı düşə bilər. Bunu nəzərə alaraq kəskin faza cavabının təqibində əlavə təhlillər (serum IL-6 səviyyəsi, serum amiloid A proteini) istifadə edilir. Müalicəyə müsbət cavab olsa belə, ferritin səviyyəsindəki azalmanın sürətli olmayacağı bilinməli və təhlillərin bir müddət yüksək səviyyədə qalması müalicəyə cavabsız hal kimi qiymətləndirilməməlidir. Bundan başqa, müalicəyə cavabın qiymətləndirilməsində, iltihab əlamətləri (hərərət, leykosit, CRP, ferritin və s.), hipoksiya, tənəffüs çatışmazlığı, şok və multiorqan çatışmazlığı əlamətləri də nəzərə alınmalıdır.

Sitokin əleyhinə müalicə alan xəstələrdə, ikincili infeksiyalar qoşulduğunda hərərət, CRP, leykosit artımı kimi iltihab göstəricilərinin təzyiqlə altında olması nəzərə alınmalı və diaqnoz üçün kultivasiyası, prokalsitonin kimi əlavə təhlillərdən istifadə edilməlidir.

MAS MÜALİCƏSİNDƏ DİGƏR SEÇİMLƏR

MAS əlamətləri yaranan xəstələrdə, mümkün olduqda Anakinra (rekombinant IL-1 reseptor antoqonisti, Kineret 100 mg hazır inyeksiya) istifadəsi də etibarlı müalicə seçimlərindəndir. Orqanizmdən eliminasiya yarımdövrünün qısa olması (4-6 saat), ehtiyaca görə doza hesablanmasının mümkün olması (2-10mg/kg) və yeridilmə yolunun (dəri altı və ya venadaxili) avantajları bu müalicə metodunun etibarlılığını artırır. Xəstənin klinik simptomlarının şiddətinə görə gündə bir və ya iki dəfə 100 mq dərialtı inyeksiya şəklində, çox şiddətli əlamətlər olarsa, gündə 3 dəfə 200 mq venadaxili istifadəsi mümkündür. Cavab alınan xəstələrdə günlük doza azaldıla bilər və ehtiyaca görə lazımi doza ilə davam etdirilə bilər. Tosilizumab kimi birbaşa CRP sintezi bloklaşdıran üçün, anakinra müalicəsi alan xəstələrdə CRP kəskin faza cavabının qiymətləndirilməsində etibarlı test olaraq istifadə edilə bilər.

Kortikosteroidlərdən bacardıqca çəkinilməli, ancaq məcburi vəziyyətlərdə 0.5-1 mq/kg həddini keçməyən dozalarda istifadə edilməli, refraktor şok və KRDS yarandıqda ESICM rəhbərində göstərilən şəkildə istifadəsi məqsədəuyğundur.

Sitokin əleyhinə müalicələr kifayət etmədiyi hallarda JAK inhibitorları (ruksolitinin və digərləri) də istifadə oluna bilər. IVIg müalicəsi də, Ig səviyyəsinin təqibi ilə (IgA çatışmazlığında istifadə edilməməli) gündə 2 q/kg olmaqla cəmi 2 gün verilə bilər.

Sepsis və MAS əlamətləri ilə birlikdə rast gəlinən laxtalanma pozğunluqları və xüsusilə damardaxili koagulopatiya əlamətləri yaxından təqib olunmalı və müalicə planı hazırlanmalıdır.

Son nəticə olaraq, Tosilizumab və Anakinra kimi bioloji sitokin əleyhinə müalicələr sadəcə yuxarıda qeyd olunan (göstərilən) MAS klinikası və laborator əlamətləri yaranan COVID-19 xəstələrində, nizamsız iltihabi cavabı nəzarət altına almaq məqsədilə diqqətli şəkildə istifadə oluna bilər. Müalicəyə başlama zamanını və dozaları təyin etmək üçün lazım gələrsə, revmatoloq və/və ya hematoloq məsləhəti oluna bilər. **Sitokin əleyhinə müalicələr standart müalicəyə cavab verməyən COVID-19 pnevmoniyalı xəstələr üçün alternativ müalicə seçimi olaraq istifadə edilməməlidir və bu müalicələri alan xəstələr, ikincili və opportunist infeksiyalar baxımından yaxından təqib olunmalıdır.**

COVID-19 GEDİŞATINDA KOAQULOPATİYA

COVID-19 gedişatında müxtəlif mexanizmlər ilə tromboemboliya epizodlarının yaranması müşahidə olunmuşdur.

Mümkün hallar hələlik üç təsir mexanizmi ilə izah oluna bilər.

1. Virusun ACE2-yə bağlanması ilə və/və ya birbaşa endotel təbəqəni zədələməsilə bağlı;
2. Sepsisdə müşahidə olunan vaskulyar mikrotrombotik xəstəliyə bağlı (komplementin aktivləşməsi ilə endotel zədələnməsi və iltihabi və mikrotrombotik yolun aktivləşməsi);
3. Hərəkətsizlik/ xəstəxanada yatan xəstələrdə yaranan durğunluğa bağlı;

Çində Uhan-dan bildirilən təcrübələrdə koaqulopatiya yaranan xəstələrdə ölüm riski daha çox müşahidə olunmuşdur.

Təklif 1:

Xəstələrə diaqnoz qoyulması anında yanaşı olaraq ən gec 2 gün fasilə ilə koaqulopatiya təqibi başlanılmalıdır (Cədvəl 1).

Cədvəl 1. COVID-19 gedişatında təqib olunan koaqulopatiya əlamətləri

Laborator istək	Məntiqli nəticə
Trombosit	<100.000 / μ l
PT	3 saniyə uzanma
aPTT	5 saniyə uzanma
Fibrinogen	<150mg/dl
D-Dimer	x 4-6 qat artımı

COVID-19 xəstələrində D-Dimer yüksəkliyinin koaqulopatiya əlaməti olaraq ölüm riski ilə düz mütənasib əlaqədə olduğu aşkarlanmışdır.

Təklif 2:

Bütün COVID-19 xəstələrində aktiv qanaxma və ya trombositopeniya (<25-30.000/μl) olmadığı müddətdə tromboz profilaktikası tətbiq olunmalıdır.

Tromboz profilaktikasında aşağı molekul çəkili heparin profilaktikası tövsiyə olunur. (Cədvəl 2, 3, 4, 5)

Cədvəl 2: Tromboz profilaktikasında aşağı molekul çəkili heparin:

D-dimer <1000 ng/m2	BMI <40 kq/m2	BMI ≥40 kq/m2
CrCl ≥ 30ml/dəq	Enoksiparin 40 mg/gün	Enoksiparin 40 mg 1x2 sc
CrCl < 30ml/dəq	Standart heparin 5000 U 1x2 və ya 1x3	50% doza azaldılmış aşağı molekul çəkili heparin
D-dimer ≥ 1000 ng/m2		
CrCl ≥ 30ml/dəq	Enoksiparin 0.5 mq/kq, 2x1	
CrCl < 30ml/dəq	Standart heparin 5000 U sc 1x2 və ya 1x3	
Standart heparin istifadə edən xəstələrdə aPTT deyil, anti-Xa ilə müşahidə aparılması tövsiyə olunur.		

Cədvəl 3: Anamnezində venoz tromboz olan xəstələrdə antikoagulyant profilaktikası:

Venoz tromboz müddəti	
> 90 gün	Heparin qorunmasında dəyişiklik edilmir
≤ 90 gün	Heparin qorunması müalicə dozasında verilir

Cədvəl 4: Anamnezində heparinlə əlaqəli trombositopeniya və ya tromboz olan xəstələrdə antikoagulyant profilaktikası:

Aşağı molekul çəkili heparin əvəzinə fondaparinux >50 kq xəstədə tövsiyə olunur	
CrCl ≥ 50ml/dəq	Fondaparinux 2.50mq sc 1x1
CrCl < 50 - > 30ml/dəq	Fondaparinux 1.25mq sc 1x1
CrCl < 30ml/dəq	Fondaparinux tövsiyə olunmur

Cədvəl 5: Əvvəllər atrial fibrilasiya, protez ürək qapaqları səbəbilə antikoagulyant istifadə etməkdə olan xəstələrdə profilaktika

COVID-19 riski	Dərmanların qarşılıqlı təsiri var	Dərmanların qarşılıqlı təsiri var
Aşağı risk	Oral antikoagulyant dəyişdirilmir	Aşağı molekul çəkili heparinlə əvəz olunur
Yüksək risk	Aşağı molekul çəkili heparinlə əvəz olunur	

Cədvəl 6: Oral antikoagulyant istifadə etməkdə olan xəstələrdə profilaktika

	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Standart doza	2.5 mq per os 1x2	10 mq per os 1x1	110 mq per os 1x1
CrCl	Doza dəyişdirilməsinə ehtiyac yoxdur	<30 ml/dəq və ya böyrək funksiyaları stabil deyilsə tövsiyə olunmur	<30 ml/dəq və ya böyrək funksiyaları stabil deyilsə tövsiyə olunmur
Dərmanların qarşılıqlı təsiri	Yüksək	Yüksək	Yüksək

Antiviral dərmanların qanamaya meyillilikdə rolu ola bilər.

Ribavirin: Warfarin dozasına təsir edir.

Lopinavir/ritonavir: CYP3A reseptoruna bağlanan dərmanların (rivaroksaban və apixaban) birlikdə istifadəsi əsnasında doza azaldılmalı və ya birlikdə istifadə edilməməlidir. Bundan başqa P2Y12 inhibitorlarına CYP3A4 inhibisiyası mexanizmi ilə təsir edirlər. Beləliklə klopidogrel və prasugrelin aktiv metabolit serum konsentrasiyasında azalmaya səbəb olurlar. Ticagrelorun isə səviyyəsi artır.

ARTERİAL TROMBOEMBOLİYA EPİZODUNDAN MÜDAFİƏ

Arteriyal fibrilasiya, insult və ya venoz tromboembolizm anamnezi səbəbiylə oral anti-koagulyant və ya K vitamin antaqonisti istifadə edən xəstələrdə aşağı molekulyar çəkili heparinə qayıdış düşünülməlidir.

Cədvəl 7: Aktiv qanaxma və ya trombositopeniya olan xəstələrdə antikoagulyant profilaktikası

Pnevmatik təzyiq tətbiqi	Hərəkət edə bilməyən hər xəstədə fasiləli pnevmatik təzyiq tətbiqi faydalı olacaqdır. Trombosit sayı <25-30.000/μl olan xəstələrdə mexanik tromboprofilaktika tövsiyə olunur.
---------------------------------	---

Dərin vena trombozu: USM ilə təsdiqlənmiş amma klinik güclü şübhə olan hallarda əks göstəriş olmadığı təqdirdə tam doza aşağı molekulyar çəkili heparinə keçilməlidir.

Pulmonar emboliya: Pulmonar emboliya şübhəsi güclü olarsa mümkünsə USM ilə DVT və ya EXO-KQ müayinəsi ilə sağ ürək çatışmazlığı aşkarlanarsa, tam doza antikoagulyasiya tövsiyə olunur. Hər iki müayinə metodunun müxtəlif səbəblərdən aparıla bilməməsi hallarında, güclü klinik emboliya şübhəsi varsa yenə tam doza antikoagulyasiyaya keçilir.

Cədvəl 8: Tromboz müalicəsi məqsədilə parenteral antikoagulyasiya tövsiyələri

	Standart heparin	Enoxaparin	Fondaparinux
Standart doza	AKS: 60mq/kq bolus + 12 U/kq/saat VTE/AF: 80mq/kq bolus +18 U/kq/saat	1 mq/kq sc 1x2	<50kq:5mq sc 50-100 kq: 7.5mq
CrCl	Doza dəyişdirilməsinə ehtiyac yoxdur	29-15 ml/dk 1 mq/kq 1x1	<30 ml/dəq Tövsiyə olunmur
BMI>40kq/m2 və ya >120kq		CrCl >30 ml/dəq 0.75mq/kq 1x1 >150 kq tövsiyə olunmur	>100kq: 10mq sc

Aspirin: COX-1 və COX-2 (prostaglandin-PG-H sintaz-1 və 2 olaraq da adlandırılır) zülal aktivliyini geridönməz şəkildə inhibisiya edir. COX-1 trombositlərdə, COX-2 isə iltihab reaksiyası göstərəbilən hüceyrələrdə daha çox miqdarda mövcud olur. COX izozülallarının inhibisiyası aspirinin dozası ilə əlaqəlidir. Aşağı doza aspirin COX-1i inhibisiya etdiyi halda, COX-2nin inhibisiyası üçün yüksək doza lazım olur. Sağlam şəxslərdə 100 mq aspirin, TX A2 yaranmasını 80% hallarda azaldır. Trombositlərin hər gün 10%-i yenilənir, aspirinin inhibisiya edici təsiri 5-6 gündən sonra trombositlərin 50%-dən çoxunda aradan qalxır. COVID xəstələrində aşağı dozalı antiaqreqant məqsədilə istifadə oluna bilər. Lakin, qanaxma riski yüksək xəstələrdə uzun müddətli təsiri də nəzərə alınarsa, arzuolunmaz nəticəsi ola bilər. Ümumilikdə, bu səbəblə istifadəsi tövsiyə olunmur.

İltihab əleyhinə və antiaqreqant olaraq dipiridamol (DIP): Çində aparılan bir tədqiqatda COVID-19-lu DIP verilən bir neçə xəstədə (150mq/gün) DIP müalicəsinin hiperkoagulyopatiyanın qarşısını almaqda təsirli olduğu qənaətinə gəlinmişdir. DIP-in antiaqreqant və iltihab əleyhinə təsirinin bir sıra fosfodiesteraz təsiri ilə viral replikasiyanın da qarşısını alaraq antiviral təsiri in vitro tədqiqatlar ilə irəli sürülmüşdür. Sitokin ifrazı və endotel zədələnməsinə bağlı Trombotik Trombositopenik Purpuraya (TTP) bənzər trombotik mikroangiopatiyada C5a inhibitoru olan eculizumabın təsiri hələ klinik tədqiqatlar mərhələsindədir.

(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04288713>)

COVID-19 XƏSTƏLƏRİNDƏ QANAXMA

Yayılmış damardaxili laxtalanma (DDL) (Cədvəl 9) sağ qalan xəstələrdə olduqca nadir (0.4%) olduğu halda, vəfat etmiş xəstələrdə 21% sıxlıqda bildirilmişdir.

Serum fibrinogen səviyyəsində azalma adətən 7-ci gündən etibarən müşahidə edilməkdədir.

TÖVSIYƏ

DDL yaranmış xəstələrdə qan komponenti verilməsinə göstəriş: diffuz qanaxmanın yaranmasıdır. Laxtalanma faktorunun transfuziyası vacib olmadıqca edilməməlidir.

Diffuz qanaxma qan təzyiqinin <90 mm c. s. və/və ya ürəyin zirvə vurğusunun > 110/dəq olması olaraq qəbul olunur.

Diffuz qanaxmalı xəstələrdə qan komponenti transfuziyası:

1. **Trombosit transfuziyası:** Trombositopeniya <50.000/μl olması zamanı 1 aferez vahidi və ya 4-lü 1-2 hovuz vahidi istifadə olunur.
2. **Təzə dondurulmuş plazma:** Qanaxma və PT (3 san) və/və ya aPTT artması (5 san) hallarında təzə dondurulmuş plazma 10 – 15ml/kq təxmini 4 vahid 6-8 saatda bir olmaqla verilir.
3. **Hipofibrinogenemiya (<150mq/dl):** 4 vahid təzə donmuş plazma və ya 1V/10kq kriyopresipitat, və ya 3-4 qram fibrinogen verilə bilər.

Antitrombin və ya recombinant trombomodulinin verilməsi hələ sübuta yetirilməyib.

Cədvəl 9: Yayılmış damardaxili laxtalanma (DDL); ISTH kriteriyası ≥5 bal olması DDL olduğunu göstərir.

Trombosit x 10⁹/L	>100 50- <100 <50	Bal 0 Bal +1 Bal +2
D-dimer/fibrin parçalanma məhsullarının artımı	Yoxdur Orta dərəcə artım Şiddətli artım	Bal 0 Bal +2 Bal +3
PT uzanmış	< 3 saniyə 3- <6 saniyə >6 saniyə	Bal 0 Bal +1 Bal +2
Fibrinogen/L	>1 <1	Bal 0 Bal +1

