

A vértranszfúzió-takarékos eljárások alkalmazása a szívsebészetben

Kosztá György dr. ■ Sira Gábor Tihamér dr. ■ Béczy Krisztina dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Debrecen

A vérkészítményekhez való hozzáférés világszerte egyre korlátozottabbá válik. A rendelkezésre álló források észszerű felhasználása emiatt is kiemelt jelentőségű napjaink perioperatív betegellátásában. Az összes vérkészítmény-felhasználás közel fele a cardiovascularis sebészetben történik. A jelen közleményben összefoglaltuk a vérkészítmény-megtakarítás lehetséges módszereit a szívsebészeti betegellátás kapcsán, kiemelve a súlyos perioperatív vérzés kezelésével megelőzésével kapcsolatos szempontokat.

Orv Hetil. 2020; 161(37): 1579–1587.

Kulcsszavak: szívsebészeti vérzéscsökkentési algoritmus, viskoelasztikus tesztek, PCC, fibrinogénkoncentrátum, vértranszfúzió

Patient Blood Management in cardiac anesthesia

The accessibility to blood products is increasingly limited worldwide. Approximately half of the blood products is utilized in cardiovascular surgery. The rational use of the available blood products has therefore paramount importance in everyday practice. In the present publication, the possible methods of blood-product sparing in cardiac surgery are summarized. We have emphasized the principles of the treatment and the prevention of severe perioperative bleeding.

Keywords: cardiac surgical bleeding management, viscoelastic tests, PCC, fibrinogen concentrate, blood-component transfusion

Kosztá Gy, Sira GT, Béczy K. [Patient Blood Management in cardiac anesthesia]. Orv Hetil. 2020; 161(37): 1579–1587.

(Beérkezett: 2020. március 25.; elfogadva: 2020. április 20.)

Rövidítések

ACT = (activated clotting time) aktivált alvadási idő; ADH = anti-diuretikus hormon; ANH = akut normovolaemiás haemodilútió; ATIII = antitrombin-III; ATACAS = Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery; CABG = (coronary artery bypass grafting) coronariarevascularisációs műtét extracorporalis keringésben végezve; CHADS-VASc score = pitvarfibrilláció thromboticus kockázatának becslésére használt pontszám; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; CPDA = citrát-foszfát-dextróz-adenin-tartalmú alvadásgátló és vértartósító oldat; CT = (clotting time) alvadási idő; DDAVP = dezmopresszin; DOAC = direkt ható orális antikoaguláns; ECC = (extracorporeal circulation) extracorporalis keringés; EF = ejekciós frakció; EXTEM = az extrinszik alvadási mechanizmus vizsgálatára szolgáló viskoelasztikus, betegágy melletti teszt; FEIBA = factor eight inhibitor bypass activity; FFP = friss

fagyasztott plazma; FIBTEM = a fibrinogénszint vizsgálatára szolgáló viskoelasztikus, betegágy melletti teszt; FVIII = a VIII-as számú alvadási faktor; FIX = a IX-es számú alvadási faktor; FXIII = a XIII-as számú alvadási faktor; FXa = a X-es számú aktivált alvadási faktor; GPIIb/IIIa = glikoprotein IIb/IIIa; Hb = hemoglobin; HEPTEM = heparinhatás kimutatására szolgáló viskoelasztikus, betegágy melletti teszt; INR = (international normalized ratio) nemzetközi normalizált ráta; INTEM = az intrinszik alvadási mechanizmus vizsgálatára szolgáló viskoelasztikus, betegágy melletti teszt; LMWH = (low-molecular-weight heparin) kis molekulatömegű heparin; MCF = (maximal clot firmness) a viskoelasztikus-teszt-regisztrátum maximális szélessége; OR = (odds ratio) esélyhányados; PCC = protrombinkomplex-koncentrátum; POCT = (point-of-care test) betegágy melletti teszt; rFVIIa = a VII-es számú rekombináns aktivált alvadási faktor; ROTEM-tesztek (EXTEM,

INTEM, FIBTEM, APTEM) = rotációs tromboelasztográfia; ScvO₂ = (mixed venous oxygen saturation) a szívbe visszatérő vér oxigénszaturációja; SIRS = (systemic inflammatory response syndrome) szisztémás immunválasz szindróma; tPA = (tissue plasminogen activator) szöveti plazminogénaktivátor; TRICS = Transfusion Requirements in Cardiac Surgery; TXA = tranexámsav; UFH = (unfractionated heparin) frakcionálatlan heparin; VWF = Von Willebrand-faktor

A szívsebészeti betegek közel 50%-a részesül vörösvérsejt-transzfúzióban az ellátása során. A transzfúzió leggyakoribb oka a krónikus anaemia és a vérvesztés.

A transzfúzió a szívsebészetben is magasabb mortalitási és morbiditási mutatókkal társul. A kedvezőtlen kimenetel valószínűsége a transzfundált vérkészítmények számával párhuzamosan nő. Az anaemia mint kockázati tényező szerepel a műtét utáni alacsony perctérfogat szindróma, az akut veseelégtelenség, a neurológiai károsodások és a halálozás vonatkozásában. Speciális szakterületi szempontként figyelembe kell vennünk azt is, hogy a meglévő vagy bármely okból kialakuló anaemiával összefüggő csökkent oxigénszállítási kapacitás kompenzációs lehetőségei a súlyos cardialis alapbetegség miatt eleve beszűkültek.

Az extracorporalis keringési technika miatt a súlyos SIRS kialakulásának valószínűsége magasabb. A transzfúzió potenciális szövődményei szempontjából a szívsebészeti betegek különösen veszélyeztetettek.

A preoperatív anaemia a szívsebészetben

A szívműtetre kerülő betegek életkora az utóbbi években jelentős mértékben nőtt. Az időskorú betegek körében a vérszegénység 40%-os gyakorisággal fordul elő. Az anaemia a posztoperatív szövődmények – különösen az akut veseelégtelenség – fellépésének egyik legfontosabb prediktora, és természetesen nagyobb transzfúziós igényt vetít előre.

Szívűtét alatt az extracorporalis keringés időszakában és közvetlenül azt követően jelentős haemodilutio következhet be, és vérzés nélkül is a szöveti oxigenizációt veszélyeztető, alacsony hemoglobinszint állhat elő, ha a kiindulási, preoperatív hemoglobinszint 120 g/l alatti, és a beteg térfogata alacsony.

Nagyon alacsony hemoglobinszintnél, közvetlenül az ECC után, a helyreállított spontán keringés első óráiban a szöveti oxigénfelvétel ellátásfüggő (supply-dependent) lesz, és transzfúzió nélkül a megfelelő szöveti oxigenizáció nagy valószínűséggel nem lesz fenntartható.

Megfontolandó tehát 120 g/l alatti hemoglobinszintű, microcytás anaemiás betegek műtét előtti hematológiai vizsgálata és az anaemia gyógyszeres korrekciója, melynek legegyszerűbb formája a vas, a folsav és a B₁₂-vitamin pótlása, de a tényleges hemoglobinszint-emelkedéshez hetek szükségesek.

Súlyos anaemia és nem egyértelműen vashiányos eredet esetén elengedhetetlen a hematológiai konzultáció. Parenterális vaspótlást akkor tartunk szükségesnek, ha a műtéti idő áll rendelkezésre, vagy felszívódási zavar áll fenn.

Az eritropoetin elsősorban a nem vashiányos anaemia kezelésére szolgáló készítmény. Szívűtét előtti alkalmazása megfontolandó krónikus vesebetegséggel összefüggő anaemia esetében és akkor, ha a beteg a transzfúziót elutasítja. Hematológiai konzultáció ebben az esetben mindenképpen szükséges [1].

A vérzés kockázatának felmérése

Szívűtétek kapcsán a vérzés kockázata fokozott, és emiatt a transzfúzió gyakoribb az alábbi tényezők fennállása esetén:

- magas életkor,
- kettős thrombocytágtató kezelés,
- preoperatív anaemia,
- kis testméret,
- női nem,
- nem elektív műtét,
- komplex műtét,
- ismételt, 'redo' műtét,
- vérzékenységet okozó öröklött vagy szerzett hematológiai alapbetegség.

Ismertek a szívűtét kapcsán jelentkező vérzés megnyilvánulásának és súlyosságának előrejelzésére kidolgozott pontrendszerek, melyek közül a legismertebb a Papworth Bleeding Risk Score [1–3].

A standard laboratóriumi tesztek szerepe a vérzés előrejelzésében

Általánosan elfogadott perioperatív vérzési rizikófaktor az alacsony (<1,5 g/l) fibrinogénszint. Ennek pozitív prediktív értéke azonban csak 20%.

A 100 G/l alatti thrombocytaszám szintén magas vérzési kockázatot jelez előre, de a tisztázatlan okú thrombocytopenia transzfúzióval történő preoperatív korrekciója elektív szívűtét esetén nem javasolt.

Mind a fibrinogénszint, mind a vérlemezkeszám korrekciójának optimális időpontja rutin 'on-pump' műtét esetén a 'post-bypass' fázis, amikor a heparinhatást már felfüggesztettük. Szívűtét nélküli műtét esetén is a heparin közömbösítéséig várhatunk a thrombocytaszuszpenzió adásával [4].

Speciális eset a 'redo' szívűtét, amikor a 'pre-bypass' fázis jelentősen elhúzódik: ekkor 'cell saver' használata javasolt, és az előrehozott faktor- és thrombocytapótlás egyénileg mérlegelendő.

Kumarinkezelés vagy előrehaladott májbetegség kapcsán INR<1,5 esetén már nem kell fokozott vérzési kockázattal számolnunk.

A POCT-k szerepe a vérzési kockázat felmérésében

A viszkoelasztikus tesztek szerepe korlátozott. A thrombocytafunkció betegágy melletti (bedside) vizsgálata viszont a thrombocytagátló szerek hatásának kimutatása kapcsán, a műtét időzítése szempontjából bír jelentőséggel.

A thrombocytagátló és véralvadásgátló gyógyszerek preoperatív alkalmazásának szempontjai

Aszpirin

A 100 mg/nap dózisban alkalmazott aszpirin csökkenti a perioperatív infarktusz és minden ischaemiás esemény kockázatát. Nem szignifikáns mértékben fokozza a vérzés mennyiségét a szívűtét posztoperatív időszakában. A vérzés kockázata 300 mg-os napi dózis felett jelentősen növekszik.

Az aszpirin szívűtét előtti elhagyása nem javasolt sem primer, sem szekunder prevenció indikáció esetén. Az aszpirint a műtétet követő 48 órán belül visszaadva szignifikáns mortalitáscsökkenést figyeltek meg. Az aszpirin kihagyása 5 nappal a műtét előtt csak abban az esetben fontolandó meg, ha a vérzés következményeinek kockázata igen magas, vagy a transzfúzió kivitelezése valamilyen ok miatt nem lehetséges.

Kettős thrombocytagátlás

Kettős thrombocytagátló kezelés szükséges, ha a coronaria, stent vagy egyéb artéria thromboticus elzáródásának kockázata igen magas. A kettős thrombocytagátlás a posztoperatív vérzés kockázatát lényegesen megemeli.

Elektív műtét esetén a klopidoegrél 5 nappal, a tika-relort 3 nappal, a praszu-grél 7 nappal a beavatkozás előtt javasolt kihagyni, míg az aszpirint a műtétet megelőző napig folytatjuk. Azonnali sürgősség esetén bizto-sítsunk thrombocytaszuspenziót és egyéb, a felhasználás miatt valószínűleg pótlandó faktorokat. Sürgető műtét, de nem azonnali sürgősség és magas coronaria-thrombosis-rizikó társulása esetén megfontolandó az át-hidaló kezelés GPIIb/IIIa gátló adásával.

A GPIIb/IIIa gátlók

A GPIIb/IIIa gátlókat főleg katéterintervenciók kapcsán és áthidaló (bridging) kezelésként használjuk. Az idesorolható szerek: eptifibatid, tirofiban és abciximab. Elhagyásuk után a thrombocytafunkció 24–48 órán belül helyreáll. A tirofiban esetében ez már 2–4 óra alatt bekövetkezik. Ez utóbbi a műtét előtt csak 4 órával hagyandó el.

K-vitamin-antagonisták

A K-vitamin-antagonisták a thromboemboliás kórképek hosszú távú megelőzésében alkalmazott gyógyszerek. A K-vitamin-antagonisták elhagyását követően az INR 3–5 nap alatt a lényeges vérzési kockázatot már nem jelentő 1,5-ös érték alá csökken.

Ezen időszak alatt a K-vitamin-antagonisták helyettesítése szükséges LMWH-val a következő esetekben:

1. 4 héten belüli pulmonalis embolia,
2. mechanikus műbillentyű,
3. reumásbillentyű-betegséggel társult pitvarfibrilláció,
4. pitvarfibrilláció magas thromboticus kockázattal.

A thromboticus kockázat felmérésére a CHA₂DS₂VASc score vált széles körben elfogadottá. A magas thromboticus kockázat és a K-vitamin-antagonista elhagyása kapcsán LMWH-profilaxis indítása javasolt, ha a CHA₂DS₂VASc score értéke >4.

Sürgős műtét esetén a K-vitamin-antagonisták hatásának felfüggesztésére protrombinkomplex-koncentrátum (PCC) adása javasolt [5, 6].

DOAC-kezelés

Ezen szerek leggyakoribb indikációja a primer vagy szekunder thrombosisprofilaxis pitvarfibrilláció esetén. A DOAC-csoportba sorolt szerek: apixaban, edoxaban, rivaroxaban és dabigatrán.

Eliminációjuk döntően renalis úton történik. A renalis elimináció részesedése az apixaban esetén a legkisebb: 25%-os. Farmakokinetikájuk normális vesefunkció esetén állandó és kiszámítható. A legutolsó bevétel után 48 órával a hatás szinte teljes megszűnésével számolhatunk. Gyakorlati teendők: a vesefunkció ellenőrzése és az utolsó bevétel időpontjának kiderítése. Beszűkült vesefunkció esetén a vérzés kockázatának fokozódásával számolhatunk. Szinte mindig találunk eltérést a hagyományos koagulációs tesztekben, de az eltérés mértéke nem arányos a hatás erősségével. Ezekben az esetekben javasolható a laboratóriumi gyógyszer-szint-meghatározás és a műtét időpontjának halasztása.

A DOAC-okkal kapcsolatos további gyakorlati problémákat az akut és a sürgető szívűtéték, valamint a DOAC-hatás alatt jelentkező, hagyományos készítményekkel uralhatatlan vérzések jelentik. Mindegyik szer esetén rendelkezésre áll antidotum. A dabigatrán esetén ez az idarucizumab, a többi szer esetén pedig az andexanet-alfa. Az előbbi a dabigatrán ellen előállított antitest, az andexanet-alfa pedig egy rekombináns és kémia-ilag módosított FXa, amelynek magas a gyógyszer-molekula-megkötő képessége, ezért a természetes FXa mintegy regenerálódik, és ezáltal a hatásuk megszűnik. Nem specifikus antidotumnak tekinthetők a PCC-készítmények és a FEIBA. Ezek alkalmazása (D: 30–50 U/kg) magas vérzési kockázat, illetve manifeszt vérzés esetén megengedhető. FEIBA használatakor a

trombinképződés olyan mértékben felgyorsulhat, hogy az jelentős klinikai thrombosis-készség-fokozódást jelent [7, 8].

A perioperatív vérgyűjtés módszerei a szívsebészetben

Preoperatív autológ vérdonáció

A preoperatív autológ vérdonáció a jelentős szervezési igénye miatt nem vált a mindennapi gyakorlat részévé, és a különleges esetek megoldására fenntartott módszerek közé soroljuk. Autológ vérdonáció nem jön szóba instabil anginák és szignifikáns aortastenosis esetén, illetve 120 g/l alatti hemoglobinszintnél.

Akut normovolaemiás haemodilutio (ANH)

Az ANH egy autológ vérgyűjtő technika. Ennek során bizonyos mennyiségű teljes vért távolítunk el a keringésből közvetlenül a műtétet megelőzően, és egyidejűleg volumenpótlás történik krisztalloid vagy kolloid oldatokkal. A vért standard CPDA-s zsákba gyűjtjük, amelyet a műtétben tárolunk, és a műtét végső fázisában reinfúzióra kerül. A fenti technika mögött az a feltételezés áll, hogy alacsonyabb hematokrit mellett, vérzés esetén, relatíve kisebb mértékű a sejt- és faktorvesztés. Az ANH fő célcsoportját azok a betegek képezik, akik kevesebb mint 120 g/l hemoglobinszinttel kerülnek műtetre. A fenti módon gyűjtött vér jelentős mennyiségű, funkcióképes thrombocytát és a szükséges véralvadási faktorok nagy részét is tartalmazza. Úgy tűnik, hogy az ANH kismértékben csökkenti a transzfúziós igényt is a posztoperatív vérzés mennyiségének csökkentésén keresztül.

A fenti technika módosítása: a teljes heparinizáció után egy puffert nem tartalmazó transzfúziós zsákba történő vérlevétel. Az ilyen módon gyűjtött vért 4 órán belül vissza kell adni.

Sejtmentés, vörösvérsejtmentés, 'cell saver'

Az extracorporalis keringés során rutinszerűen alkalmazunk cardiomiás szívót. A műteti területről elszívott vér egyszerű mechanikus szűrést követően az ECC rezervoárjába kerül. A cardiomiás szívó nem alkalmazható a teljes heparinizáció előtt és azt követően. A 'cell saver' technikát tekinthetjük a cardiomiás szívó alternatívájának vagy annak a 'post-bypass' és posztoperatív időszakokra történő kiterjesztésének. A vér centrifugálása, mosása és szűrése annak érdekében szükséges, hogy a potenciális veszélyt jelentő szöveti törmelék, alvadék és egyéb, nem sejtes összetevők a reinfúzió előtt eltávolításra kerüljenek.

Az összegyűjtött vér automatizált feldolgozása változó mértékben aktiválja a thrombocytákat és az alvadási faktorokat. A mosási folyamattal összefüggő további szö-

vődmény a hígulásos coagulopathia, ha a reinfúzióra kerülő vér mennyisége meghaladja az 1000 ml-t. Relatív ellenjavallatok: malignus sejtek potenciális jelenléte a megmentett vérben (például nagyerekbe törő vesedagánat miatt végzett műtétek), infekció a műteti területen (például endocarditis miatt végzett műtétek).

A sejtmentés csökkenti a transzfúziós igényt az 'off-pump' és a komplex 'on-pump' műtétek esetén egyaránt.

A 'cell saver' használata megfontolandó 'redo' műtétek, komplex műtétek, aortadissectio miatt végzett műtétek esetén és akkor, ha transzfúzió bármilyen okból nehezen vagy egyáltalán nem kivitelezhető.

A feldolgozás nélküli drenátum reinfúziója nem javasolt, mert magas a bakteriális kontamináció veszélye, és nagy mennyiségben tartalmazhat a gyulladáshoz vezető kialakulásában szerepet játszó citokineket – ezért csak bizonyos életveszélyes mértékű vérzések ellátása kapcsán van létjogosultsága.

Vértakarékos sebészi technikák

- Szívmotor nélküli műteti technika
- Helyi vérzéscsillapítás fibrin tartalmú ragasztóanyagokkal
- FVIII és aprotinin helyi alkalmazása
- Biokompatibilis, heparinbevonatú csőkészlet alkalmazása
- A 'prime' volumen redukciója és a minibypass

A heparinizáció

ECC során a véralvadás gátlására rutinszerűen frakcionálatlan heparint (UFH) alkalmazunk 300–400 NE/kg kezdő dózisban. A heparin hatását rendszerint ACT- (activated clotting time) mérésel monitorozzuk. A heparin hatás nagyfokú egyéni variációt mutat. Függetlenül a rendelkezésre álló antitrombin-III (ATIII) mennyiségétől, a vascularis endothel állapotától és bizonyos plazmafehérjék koncentrációjától. Ez utóbbi jelentős mértékben csökkentheti a heparin biológiai hozzáférhetőségét. Az ECC akkor biztonságos, ha az ACT 400 s feletti. A heparin aluldozozása trombinképződéshez vezet, ami az alvadási faktorok elhasználódása révén a posztoperatív időszakban vérzést okozhat. A heparin túldozozása viszont a heparin 'rebound' miatti vérzés veszélyét fokozza.

Nagy gyakorlati jelentősége van a heparinrezisztencia felismerésének, amikor az ACT az 500 NE/kg heparindózis ellenére sem emelkedik a kívánatos 400 s fölé. Ennek hátterében számos mechanizmus állhat: az ATIII szintje öröklötten alacsony, hosszan tartó heparinkezelés kapcsán ATIII-elhasználódás, gyulladáshoz vezető folyamatokkal összefüggésben megnőhet azon plazmafehérjék mennyisége, amelyek a heparin számára alternatív kötőhelyekként szerepelhetnek.

A heparinrezisztencia kezelése ATIII-koncentrátum adását teszi szükségessé. FFP alkalmazása erre a célra

már nem javasolt. Ha ATIII-koncentrárum került alkalmazásra, fokozódhat a posztoperatív vérzés mennyisége. Ha ezt tapasztaljuk, INTEM/HEPTEM mérés alapján vezetett heparinhatás-felfüggesztés javasolt.

Gyógyszeres vérzésmegelőzés

DDAVP

A dezmpresszin (DDAVP) az antidiuretikus hormon (ADH) kémiai módosított analógja. A módosítás révén az alpmolekula lényegében elveszítette vasoconstrictor tulajdonságát, antidiuretikus hatása prolongálódott és gyengébb lett. Fő hatása a V₂R-hez kötődve az endothelsejteken tárolt VWF és FVIII exocytosis, a Weibel-Palade-testek kiürítése. Hatására növekszik a szöveti plazminogénaktivátor (tPA) szintje is. A fentiekől független hatása a trombocyták adhéziójának elősegítése a subendothelialis struktúrákhoz.

Metaanalízisek szerint a DDAVP trombocytafunkciózavar hiányában nem csökkenti lényegesen a perioperatív vérzés mennyiségét és a transzfúzióigényt, de hatékonysága aspirinhatás alatt már klinikailag szignifikáns lehet.

Felmerültek a DDAVP biztonságosságával kapcsolatos aggályok is, de több tanulmány eredménye alapján a thrombocyták okozó, statisztikailag szignifikáns hatása nem igazolódott. Specifikus indikáció hiányában rutinszerű alkalmazása a vérvesztés és a transzfúziós igény csökkentése céljából a szívsebészetben jelenleg nem javasolt [9–11].

A fibrinolysis gátlása

Antifibrinolyticus szerek: aprotinin, epszilon-aminokapronsav és tranexámsav (TXA). A – kallikreingátló – aprotinint biztonsági okok miatt kivonták a forgalomból. Az utóbbi két molekula lizinanalóg, amelyek a plazminogén aktív centrumát blokkolják. A TXA tízszer hatékonyabb, mint az aminokapronsav, és felezési ideje is hosszabb. A jelenlegi klinikai gyakorlatban szinte csak a TXA-t használjuk.

A TXA felezési ideje 2–2,5 óra. A szívsebészetben magas dózisokat alkalmazunk: 100 mg/kg-os telítő adagot, amelyet 0,25–4,0 mg/kg/óra fenntartó adag követ. Ebben a dózistartományban mellékhatásként ritkán görcsrohamok léphetnek fel.

A 2017-ben publikált ATACAS-tanulmányban a TXA hatékonyságát placebóval hasonlították össze olyan betegek körében, akik a CABG-műtét előtt aspirint kaptak. Igazolódott, hogy a TXA csökkenti a posztoperatív vérzés miatti reoperáció kockázatát és az összes vérkészítményre vonatkozó transzfúziós igényt. Ugyanakkor nem emelkedett a thromboticus szövődmények és az erre visszavezethető halálozás kockázata. A görcsroham fellépésének gyakorisága a TXA-t kapó betegek körében

0,7%-nak adódott. Egyértelműen igazolt hatékonysága és biztonságossága miatt a TXA rutinszerű alkalmazását javasoljuk [12].

A szívsebészeti vérzés kezelése

A szívűtét után kialakuló vérzés jelentős mortalitási és morbiditási rizikófaktor. A későn észlelt vagy nem megfelelő hatékonysággal ellátott vérzés következményei rövid és hosszú távon is súlyosak. Elengedhetetlen a drenátum mennyiségének szoros észlelése és az állandó resternotomiás készenlét. Javasolt helyi ellátási protokollok létrehozása és azok beillesztése a minőségbiztosítási rendszerbe. Ennek fő összetevőit az alábbiakban foglaljuk össze.

A potenciálisan vérzést okozó eltérések kontrollja

A hypothermia gyakori a posztoperatív időszakban. A hypothermiás körülmények között képződött alvadék instabil, 16 °C alatt az aladási faktorok szinte teljes mértékben inaktíválódnak. Alacsony testhőmérséklet esetén csökken a trombocyták adhéziója és aktivációja is.

Mély metabolikus acidózis többnyire jelentős szöveti hypoperfusio miatt lép fel a szívűtött betegeknél. Súlyos acidosis alakulhat ki masszív transzfúzió kapcsán is, mivel a legtöbb vérkészítmény pH-ja 6,0–7,0 közötti. Citráttartalmuk csökkentheti az ionizált Ca-szintet.

Mivel a viszonylag nagy méretű vörösvérsejtek az érpályában való áramlásuk során a kisebb méretű és tömegű aladási faktorokat és trombocytákat az érfal közelébe kényszerítik, 70 g/l hemoglobinszint alatt a primer és szekunder haemostasis működésének hatékonysága romlik.

Az utóbbi években vált ismertté, hogy a kolloid oldatok nemcsak jelentős haemodilútiót okozhatnak, hanem a fibrinpolimerizáció folyamatával is interferálhatnak. A fentiek miatt tanácsos a hidroxil-etil-keményítő-oldatok alkalmazását kerülni, a zselatinoldatokat pedig a lehető legkisebb mennyiségben adni [1, 2, 13–15].

A POCT-k használata a posztoperatív vérzés ellátásában

Weber és mtsai [16] a 2012-ben megjelent tanulmányukban 50-50 beteg randomizáltak „POCT” vagy „hagyományos vérzésmenedzsmet” csoportokba. A POCT-csoportban ROTEM- és Multiplate-vizsgálatok eredményei alapján hoztak terápiás döntést a szívűtétet követő vérzés kezelését illetően. A tanulmányt – a POCT-csoportban észlelt kedvezőbb kimenetel alapján – a tervezettnél korábban befejezték. Weber és mtsai tanulmányukban igazolták az alábbiakat:

1. A POCT-csoportban kevesebb volt – a teljes posztoperatív időszakra vonatkozóan – a vérzés mennyisége.

2. A POCT-csoportban kevesebb vörösvérsejt, thrombocyt és FFP transzfúziós igény jelentkezett.

3. A POCT-csoportban alacsonyabb PCC- és fibrinogénkoncentráció-dózisokkal érték el hatékonyabb vérzéscsillapítást. A POCT-csoportban ugyanakkor ritkábban és kevesebb rFVIIa-ra volt szükség.

4. A POCT-csoportban rövidebb volt a lélegeztetési idő, és kedvezőbben alakultak a PaO₂/FiO₂ arányok.

5. A POCT-csoportban rövidebb volt a kórházi tartózkodási idő.

6. A POCT-csoportban kedvezőbben alakult a 6 hónapon belüli mortalitás.

7. A POCT alapján végzett vérzésmenedzsment költsége a klasszikus kezeléshez képest közel 50%-kal kisebb volt.

A fentiek alapján a POCT-kre alapozott vérzésmenedzsment a szívsebészeti aneszteziológiai és intenzív ellátás fontos alpmódszerének tekinthető, és széles körben történő alkalmazása javasolható [16, 17].

A POCT-kre alapozott vérzéscsillapítás lépéseit az 1. ábrán tekintjük át.

A vérzéscsillapítás faktorkészítményekkel

Protrombinkomplex-koncentrátum

'Poolozott', vírusmentesített, humán plazmából állítják elő. Európában szinte kizárólag a 4 faktoros PCC-készítmények állnak rendelkezésre, amelyek a FII., FVII., FIX., FX. alvadási faktorokat tartalmazzák. Ezenkívül az egyes eltérő készítmények tartalmazhatnak még különböző mennyiségű protein-C-t és protein-S-t, ATIII-at és heparint is.

A kumarinhatás felfüggesztése során a szükséges FIX-mennyiség az INR alapján jól kidolgozott: 2–3,9 INR között 25 IU/kg, 4–5,9 INR között 50 IU/kg, 5,9 feletti INR esetén 50 IU/kg, szükség esetén INR-kontroll után ismételve. A viszkoelasztikus tesztek eredménye alapján történő adagolása még nincs általánosan elfogadott módon kidolgozva, ilyenkor a CT- és a CTF-értékek megnyúlását vesszük figyelembe [9].

Rekombináns aktivált FVII

A rFVIIa-t eredetileg a gátlótestes haemophilia kezelésére fejlesztették ki, de hatékonysága miatt hamar elterjedt 'off-label' (indikáción túli) alkalmazása az egyes sebészeti szakterületeken. A rFVIIa alkalmazása akkor javasolt, ha egyéb módon nem sikerül a vérzés csillapítását megoldani. Profilaktikus alkalmazása nem javasolt, mivel kismértékben ugyan, de fokozza a thromboticus események gyakoriságát. A rFVIIa alkalmazása a metaanalízisek szerint nem csökkenti a transzfúziós igényt, de csökkenti a vérzéssel kapcsolatos mortalitást [9].

Fibrinogén

A fibrinogén a májban termelődő, kb. 340 Da súlyú glikoprotein. A keringésben inaktív formában 1,5–4,0 g/l koncentrációban van jelen, felezési ideje hozzávetőleg-

sen 100 óra. A trombin hatására bekövetkező fibrinogén–fibrin átalakulás a koagulációs folyamat központi lépése. Az így keletkező szolubilis fibrinmonomerek a FXIII jelenlétében keresztkötődnek, ami vizes közegben oldhatatlan, stabil fibrinhálót eredményez. A fibrinháló a keletkező alvadék stabilitásának fő meghatározó tényezője. A fibrin az aktivált thrombocytákat is keresztköti, és egyéb alvadási tényezők közötti interakció megteremtője, s mint a trombin természetes gátlója (antitrombin-I), a koagulációs folyamat egyik inhibitora is.

A rendelkezésre álló fibrinogén teljes mennyisége a vérben kering. Vérvesztés kapcsán a fibrinogén azon faktorok egyike, amelyek koncentrációja a legkorábban csökken. A kritikusnak tartott 1 g/l-es koncentrációt részleges – alvadási faktorokat nem tartalmazó – volumenpótlást feltételezve kb. 140%-os vérvesztés esetén érjük el.

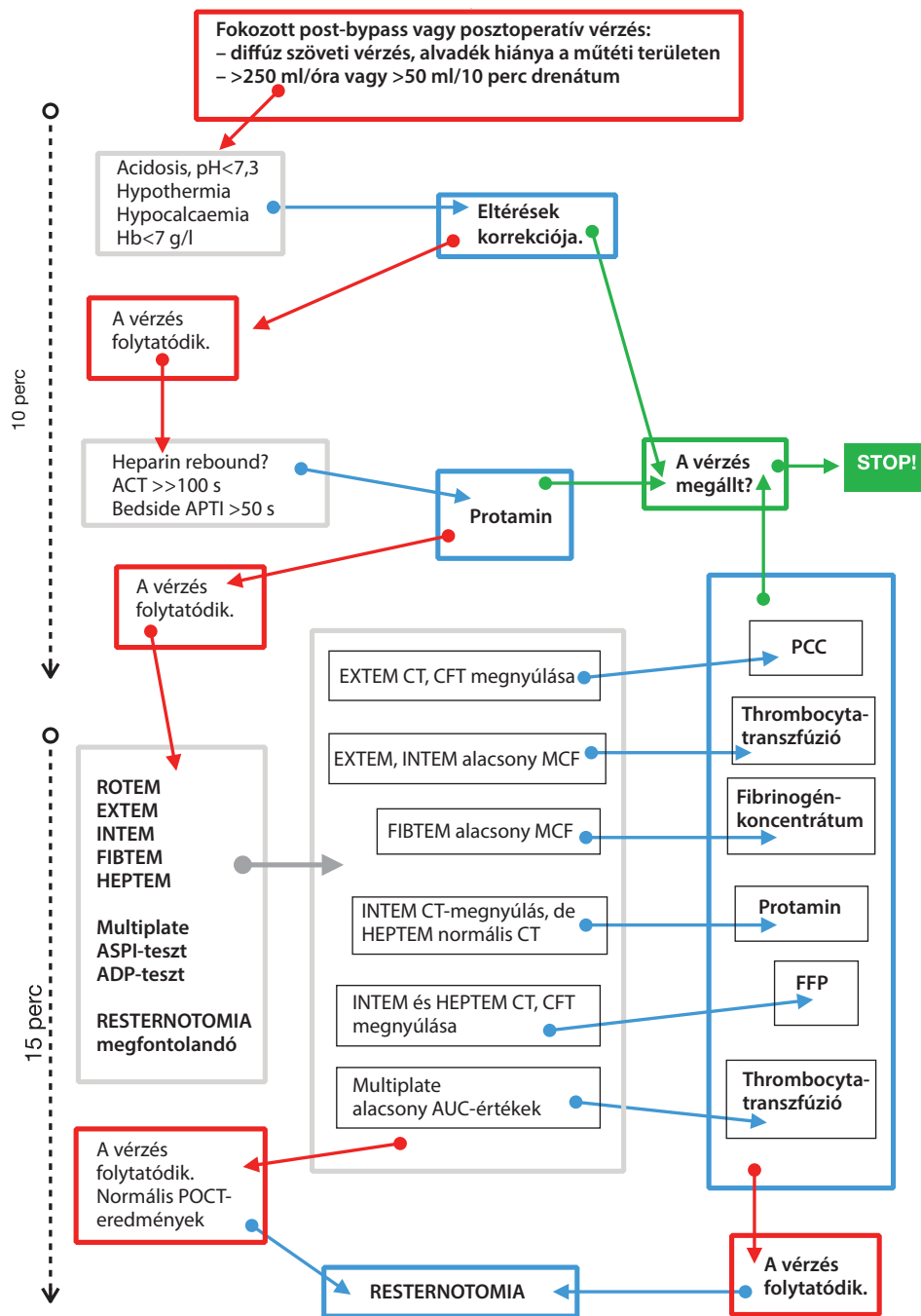
Súlyos májcirrhosisban a glikozilációs lépés hibásan megy végbe, emiatt csökkent funkciójú fibrinogén keletkezik (szerzett dysfibrinogenaemia). A fibrinogén laboratóriumi mérése makromolekuláris oldatok (például hidroxil-etil-keményítő, dextrans) használata esetén fals magas értéket adhat. A funkcionális fibrinogénszintre következtethetünk viszkoelasztikus tesztek (FIBTEM-MCF) eredményei alapján.

FIBTEM alapján: 2 g fibrinogén emeli 70 kg-os beteg esetén 4 mm-rel a FIBTEM-MCF értéket. A minimálisan elfogadható FIBTEM-MCF érték 12 mm, de magas vérzési kockázat – például aorta ascendens műtétek – kapcsán a 22 mm-es MCF tekinthető optimálisnak. Metaanalízisek eredményei szerint 14 mm feletti FIBTEM-MCF-nél a vérzés és a transzfúziós igény már nem csökken tovább, feltételezve, hogy nem áll fenn sebészi okú, lumenes vérzés. A standard laboratóriumi tesztek alapján végezve a fibrinogénsubstitúciót, 30–60 mg/kg fibrinogén emeli egy 70 kg-os egyén esetén 1 g/l értékkel a fibrinogénszintet [18–21].

XIII-as faktor

A FXIII egy transzglutamináz enzim; ebből a szempontból különleges, mert a legtöbb alvadási faktor szerin-proteináz, amelyek általában a fehérjék hasítását végzik. Aktiválódásához trombin vagy magas Ca-koncentráció szükséges. A FXIII fő funkciója a fibrinmonomerek kovalens keresztkötése, amely vizes közegben oldhatatlan, stabil fibrinhálót eredményez. A FXIII felelős azért is, hogy a fibrinmonomerekhez a fibrinolysis inhibitorai is stabilan, kovalensen kötődjenek (például alfa-2-plazmin-inhibitor). Szerzett FXIII-hiány a leggyakrabban vérzés kapcsán, konzumpció miatt alakul ki. Ez előfordulhat még akut leukaemia esetén, nagy felszínű sebek, például égés kapcsán is. Gyulladásos bélbetegségekben (Crohn-betegség, colitis ulcerosa) is kialakulhat FXIII-hiány. Autoantitestek képződése a FXIII ellen extrém ritka.

Az igen ritka (1/1 millió lakos) congenitalis hiány esetén a klinikai vérzékenység súlyos, heterozigóta formában a vérzékenység jóval enyhébb, de sérülések vagy



1. ábra

Diagnosztikus és terápiás algoritmus a 'post-bypass' vérzések esetén extracorporalis szívműtétek során

ACT = aktivált aladási idő; ADP-teszt = adenzin-difoszfát hatására bekövetkező thrombocytáaggregációt mérő, betegágy melletti teszt; APTI = aktivált parciális tromboplastinidő; ASPI-teszt = arachidonsav hatására bekövetkező thrombocytáaggregációt mérő, betegágy melletti teszt; AUC = görbe alatti terület; CFT = a vérrögképződés ideje; CT = aladási idő; EXTEM = az extrinszik aladási mechanizmus vizsgálatára szolgáló viszkoelasztikus, betegágy melletti teszt; FFP = friss fagyasztott plazma; FIBTEM = a fibrinogénszint vizsgálatára szolgáló viszkoelasztikus, betegágy melletti teszt; Hb = hemoglobin; HEPTEM = heparinhatás kimutatására szolgáló viszkoelasztikus, betegágy melletti teszt; INTEM = az intrinszik aladási mechanizmus vizsgálatára szolgáló viszkoelasztikus, betegágy melletti teszt; MCF = a viszkoelasztikus-teszt-regisztrátum maximális szélessége; PCC = protrombinkomplex-koncentrátum; POCT = betegágy melletti teszt

nagy műtétek során klinikai jelentőségűvé válhat. A szívsebészetben a FXIII-pótlás alkalmazása ritkán szükséges, de gondolnunk kell rá elhúzódó, refrakter vérzések esetén.

A faktorkészítményekre alapozott szívsebészeti vérzés ellátásának algoritmus az 1. ábrán látható.

Transzfúziós stratégia a szívsebészetben

A megszorító és megengedő transzfúziós stratégiát összehasonlító szívsebészeti, multicentrikus, randomizált tanulmányok és metaanalízisek között az egyik legjobb a 2017-ben megjelent TRICS III study, amelybe

több mint 5000 beteget vontak be. A restriktív csoportban a transzfúziós trigger 7,5 g/dl értékben határozták meg, míg a liberális csoportban ez 8,5 g/dl volt, azzal a kitéttel, hogy megengedték az intraoperatív időszakban a 9,5 g/dl értéket is. A tanulmány elsődleges végpontjai: bármilyen okból bekövetkező halálozás, myocardialis infarctus, stroke, dialízist igénylő, új keletű akut veseelégtelenség. Az elsődleges végpont a restriktív csoportban 11,4%-os gyakorisággal fordult elő, míg a liberális csoportban ez 12,5% volt; OR: 0,9 (95% CI: 0,76–1,07). Az eredmények alapján a megszorító transzfúziós stratégia nem bizonyult alsóbbrendűnek a megengedővel szemben.

Nem sikerült igazolni a restriktív stratégia előnyét a magas életkorú (>75 év) betegek körében, beszűkült vese-funkció esetén, azon betegeknél, akiknél izolált coronariaműtét történt, és ha a balkamra-funkció nagyon rossz volt (EF<20%). Ezen esetekben az oxigénszállító kapacitás kompenzálásának lehetőségei korlátozottak és a célszervi károsodás veszélye eredendően magasabb volt. Az eredmények megerősítik azon álláspontunkat, hogy pusztán a hemoglobinszintre alapozott transzfúziós trigger alkalmazása a gyakorlatban nem célravezető [22–25].

Fiziológiai háttérű transzfúziós trigger alkalmazása

A transzfúzió célja az oxigénszállítási kapacitás optimalizálása. A szöveti oxigénellátást a perctérfogat, a hemoglobinkoncentráció, a rendelkezésre álló hemoglobin oxigénszaturációja határozza meg. Normálkörülmények között a szövetek a rendelkezésre álló oxigénnek csak a 25%-át használják fel. Ha a szöveti oxigénellátás beszűkül, az egyik lehetséges kompenzációs mechanizmus a szöveti oxigénextrakció fokozása. Ilyenkor a szívbe visszatérő vér oxigénszaturációja (ScvO₂) 75% alá csökken. A szövetek oxigénextrakciója azonban nem fokozódhat az artériás vérben rendelkezésre álló oxigénmennyiség 100%-áig. A kompenzáció másik módja a perctérfogat emelkedése, amelynek szintén megvannak a fiziológiás korlátai.

Ha a kevert vénás vér oxigénszaturációja és az ezzel jól korreláló centrális vénás szaturáció 75% alatti, és csökkenő tendenciát mutat, annak a jele, hogy ezen kompenzációs mechanizmusok kimerülőben vannak. Ezt a jelenséget gyakran kíséri szimpatikus tónusfokozódás, intolerábilis szintű tachycardia. Gyakori a vér laktátszintjének emelkedése, ami az anaerob anyagcsere-folyamatok térnyerésével függ össze.

A fenti paraméterek monitorozása segítséget nyújthat abban, hogy a pusztán Hb-szintre alapozott transzfúziós trigger az adott kórélettani szituációnak megfelelően egyénre szabjuk.

Következtetés

A Patient Blood Management (Hazai adaptációja a Nemzeti Véradó és Vérmentő Program) alapelveinek megvalósítása a szívsebészetben több, egymással komplex módon *összefüggő – közleményünkben ismertetett – lépés állandó kontrollját igényli, melynek elsődleges célja a vértranszfúzió gyakoriságának csökkentése. Ez azonban nem lehet öncélú, minden esetben tekintettel kell lenniünk a csökkent szöveti oxigenizáció miatti potenciális károsodások veszélyére. Az egyik betegnél megspórolt vér egy másik életét mentheti meg.*

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők egyenlő mértékben vettek részt a kézirat elkészítésében. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek a kézirat elkészítésével kapcsolatban pénzügyi vagy egyéb személyes érdekltségeik.

Irodalom

- [1] The Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA), Boer C, Meesters MI, Milojevic M, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018; 32: 88–120.
- [2] Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017; 34: 332–395.
- [3] Vuylsteke A, Pagel C, Gerrard C, et al. The Papworth Bleeding Risk Score: a stratification scheme for identifying cardiac surgery patients at risk of excessive early postoperative bleeding. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 39: 924–930.
- [4] Gielen C, Dekkers O, Stijnen T, et al. The effects of pre- and postoperative fibrinogen levels on blood loss after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014; 18: 292–298.
- [5] Shariff N, Aleem A, Singh M, et al. AF and venous thromboembolism – pathophysiology, risk assessment and CHADS-VASc score. *J Atr Fibrillation* 2012; 5: 649.
- [6] Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ. Perioperative management of the bleeding patient. *Br J Anaesth.* 2016; 117(Suppl 3): iii18–iii30.
- [7] Hassan K, Bayer N, Schlingloff F, et al. Bleeding complications after use of novel oral anticoagulants in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2018; 105: 702–708.
- [8] Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 53: 5–33.
- [9] Mahdy AM, Webster NR. Perioperative systemic haemostatic agents. *Br J Anaesth.* 2004; 93: 842–858.

- [10] Crescenzi G, Landoni G, Biondi-Zoccai G, et al. Desmopressin reduces transfusion needs after surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesthesiology* 2008; 109: 1063–1076.
- [11] Desborough MJ, Oakland KA, Landoni G, et al. Desmopressin for treatment of platelet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Thromb Haemost.* 2017; 15: 263–272.
- [12] Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. *N Engl J Med.* 2017; 376: 136–148. [Correction: *N Engl J Med.* 2018; 378: 782.]
- [13] Skhirtladze K, Base EM, Lassnigg A, et al. Comparison of the effects of albumin 5%, hydroxyethyl starch 130/0.4 6%, and Ringer's lactate on blood loss and coagulation after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2014; 112: 255–264.
- [14] Schramko A, Suojaranta-Ylinen R, Kuitunen A, et al. Hydroxyethylstarch and gelatin solutions impair blood coagulation after cardiac surgery: a prospective randomized trial. *Br J Anaesth.* 2010; 104: 691–697.
- [15] Rasmussen KC, Secher NH, Pedersen T. Effect of perioperative crystalloid or colloid fluid therapy on hemorrhage, coagulation competence, and outcome: A systematic review and stratified meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4498.
- [16] Weber CF, Görlinger K, Meininger D, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012; 117: 531–547.
- [17] Lier H, Vorweg M, Hanke A, et al. Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding. Essener Runde algorithm. *Hamostaseologie* 2013; 33: 51–61.
- [18] Fominskiy E, Nepomniashchikh VA, Lomivorotov VV, et al. Efficacy and safety of fibrinogen concentrate in surgical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016; 30: 1196–1204.
- [19] Ranucci M, Jeppsson A, Baryshnikova E. Pre-operative fibrinogen supplementation in cardiac surgery patients: an evaluation of different trigger values. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015; 59: 427–433.
- [20] Li JY, Gong J, Zhu F, et al. Fibrinogen concentrate in cardiovascular surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg.* 2018; 127: 612–621.
- [21] Wikkelsø A, Lunde J, Johansen M, et al. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2013: CD008864.
- [22] Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1559–1567.
- [23] Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, et al. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2015; 372: 997–1008. [Correction: *N Engl J Med.* 2015; 372: 2274.]
- [24] Reeves BC, Pike K, Rogers CA, et al. A multicentre randomised controlled trial of transfusion indication threshold reduction on transfusion rates, morbidity and health-care resource use following cardiac surgery (TITRe2). *Health Technol Assess.* 2016; 20: 1–260.
- [25] Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, et al. Restrictive or liberal red-cell transfusion for cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2017; 377: 2133–2144.

(Kosztay György dr.,
Debrecen, Móricz Zs. krt. 22., 4032
e-mail: kosztagy@gmail.com)

Az Orvosi Hetilap 2020, 161, 1308. oldalán (31. szám) megjelent OH-Kvízre
három helyes megfejtés érkezett.

A beküldő: *Dr. Bíró László* (Budapest), *Dr. Kónya Csaba* (Budapest)
és *Dr. Somogyi Erzsébet* (Budapest).

A nyerteseknek szívből gratulálunk.

Nyereményüket – egy, az Akadémiai Kiadó webáruházában
kedvezményes vásárlásra jogosító kupont – e-mailen küldjük el.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)