



Vérzéscsillapítók hatékonysága és műtét utáni szövődmények egy aortadisszekció sürgősségi sebészeti megoldása kapcsán

Katona Hajna¹, Kovács Judit²

¹Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, ²Marosvásárhelyi Szív- és Érsebészeti Klinika, Aneszteziológia és Intenzív Terápiás Tanszék

Eficiența preparatelor hemostatice și complicațiile postoperatorii în prisma unui caz cu anevrism disecant de aortă operat în urgență

În ciuda unor tehnici chirurgicale moderne, rezolvarea operatorie a anevrismului disecant de aortă se soldează frecvent cu hemoragii postoperatorii. Utilizarea bypass-ului cardiopulmonar impune contactul sângelui cu suprafața neendotelizată a circuitului extracorporeal, care activează cascada coagulării, la care se adaugă coagulopatia de consum asociată disecției de aortă. Pentru corectarea tulburărilor de coagulare pot fi administrați: factori de coagulare, concentrat trombocitar și antifibrinolitice (acid tranexamic). Această lucrare își propune să prezinte eficiența terapiei cu procoagulanti și complicațiile postoperatorii la un pacient de 55 de ani cu anevrism disecant de aortă. La pacientul cu anevrism trombotizat s-a efectuat o operație de reconstrucție (operația Bentall – înlocuirea valvulară aortică și a aortei ascendente). Rezultate. Datorită hemoragiei postoperatorii pacientul a primit cantități crescute de sânge și preparate din sânge, antifibrinolitice (acid tranexamic), factor VII recombinat (Novoseven) și concentrat de protrombină (Pronativ). Complicațiile care s-au dezvoltat postoperator (disfuncția neurologică și cardiacă, insuficiența hepato-renală) s-au remediat 14 zile de terapie intensivă. Concluzii. Ca urmare a chirurgiei reconstructive de aortă ascendentă de urgență se pot restabili leziunile anatomic, dar datorită tulburărilor de coagulare viața pacientului este pus în pericol. În caz de hemoragii severe intra- și postoperatorii preparatele procoagulante produc o hemostaza rapidă și eficientă, dar pot influența apariția unor disfuncții multiple de organe. Tratamentul cu agenți hemostatici este eficient, dar trebuie să avem în vedere și complicațiile cauzate de acestea.

Cuvinte cheie: tulburări de coagulare, disfuncție multiple de organe, factor VII. activat recombinant, concentrat de complex protrombinic

Efficiency of hemostatic agents and postoperative complications in emergency surgical repair of an aortic dissection

Despite modern surgical techniques, massive postoperative hemorrhage is frequent after surgical repair of an aortic dissection. The cause of coagulation disorders are the activation of coagulation cascade by the exposure of blood to the artificial surface of the extracorporeal circuit and the consumption coagulopathy associated with aortic dissection. In order to correct bleeding disorders clotting factors, anti-fibrinolytics (tranexamic acid) and platelet concentrates can be administered. This paper aims to present the effectiveness of procoagulant therapy and the postoperative complications in a 55 years old patient with aortic dissection. Emergency Bentall procedure was performed (composite graft replacement of the aortic valve and ascending aorta). Results. Because of postoperative bleeding, the patient received large amounts of blood and blood products, antifibrinolytic agent (tranexamic acid), recombinant factor VII (Novoseven) and prothrombin concentrate (pronativ). Complications that have developed postoperatively (neurological dysfunction and heart failure, renal failure, liver failure) were corrected in 14 days at intensive care unit. Conclusions. Following emergency reconstructive surgery of the ascending aorta, anatomic alterations can be restored, but due to coagulation disorders the patient's life may be put in danger. In case of severe intra- and postoperative bleeding, procoagulant agents produce a rapid and effective hemostasis, but may increase the incidence of multiple organ dysfunctions. Treatment with hemostatic agents is efficient, but we must always have in mind the complications caused by them.

Keywords: coagulation disorders, multiple organ dysfunction, recombinant activated factor VII., prothrombin complex concentrate

Katona Hajna

535600 Székelyudvarhely – Odorheiu Secuiesc

Fierarilor utca 5, ap. 18

E-mail: hajna91@gmail.com

Szívsebészeti műtétek során az alapbetegségek, a krónikus alvadásgátlás, a műtét illetve a műtét alatt használt szív-tüdő-pumpa befolyásolják az alvadási rendszer stabilitását. Az alvadási rendszer felfüggesztése, majd reaktiválása, továbbá a szövődmények kezelése is gyógyszeresen kontroll alá vonható.

A korszerű sebészi technikák illetve a megfelelő perioperatív ellátás ellenére is, az aorta disszekció miatt végzett műtétek gyakran szövődnek posztoperatív vérzéssel. A szív-tüdő-pumpa használata során a vérnek az endothéllal nem bélelt csőrendszerrel való érintkezése az alvadási rendszer aktiválódását vonja maga után. Továbbá közvetlen az aorta disszekció által okozott consumptio coagulopathia is közrejátszik a vérzés kialakulásában [6]. A vérzéscsillapításra alkalmas gyógyszerek 3 fő csoportba oszthatók: alvadási faktorok, trombocita koncentrátum és fibrinolízist gátló szerek (Tranexámsav).

Az alvadási faktorok hiánya pótolható frissen fagyaszott plazmával, mely tartalmazza a II., V., VII., VIII., IX., X., XI., XIII. alvadási faktorokat illetve protein-C-t, protein-S-et és fibrinogént is tartalmaz. A crioprecipitátum jelentős mennyiségű fibrinogént, VIII., XIII. és von Willebrand-faktort tartalmaz. A humán protrombin komplex koncentrátumban (Pronativ) K-vitamin dependens alvadási faktorokat találunk, vagyis II., VII., IX. és X. faktorokat, illetve protein-C-t és protein-S-et. A protrombin komplex koncentrátum elsődleges indikációját a K-vitamin antagonistá kezeléssel miatt kialakult vérzések képezik, de az erre kiterjedő kutatások azt bizonyítják, hogy hatáson alkalmazható a súlyos, életet veszélyeztető vérzések esetén is, vérzéscsillapító hatása már órákkal a beadás után megnyilvánul [2, 5]. A Novoseven rekombináns aktív VII. faktort tartalmaz, mely erőlyes alvadás indukáló, az extrinszik véralvadási út aktiválásával fejt ki hatását. Fő indikációs területei a veleszületett VII., VIII., illetve IX. faktor hiány, de hatékony vérzéscsillapítást biztosít szívsebészeti és egyéb súlyos vérzéssel járó műtétek esetében is [1]. A Tranexámsav egy olyan szintetikus antifibrinolitikus vegyület, amely reverzibilisen kapcsolódik a plazminogén lizin kötő helyéhez, ezáltal gátolja a fibrin kötődését. Továbbá a plazmin-képződés gátlása által, a Tranexámsav a trombocita funkciót is befolyásolja, a cardiopulmonáris bypass alatti plazmin-mediálta trombocita aktiváció kivédésével [3].

Célkitűzés

Disszekáló aorta aneurizmával rendelkező betegeknél súlyos szövődmények alakulhatnak ki, melyeknek oka maga az aortadisszekció, a műtét alatti szív-tüdő-pumpa használat illetve a kapott alvadási rendszerre ható gyógyszerek is lehetnek. Dolgozatunk célja bemutatni egy beteg kapcsán ezen vérzéscsillapító gyógyszerek hatékonyságát, illetve a műtét után kialakuló szövődményeket.

Anyag és módszer

55 éves férfi beteg mellkasi fájdalom miatt került felvételre. Stabil hemodinamikai paraméterekkel mentő szállította be a klinikára. A műtét előtti képalkotó vizsgálatok DeBakey I típusú disszekáló aorta aneurizmát mutattak, mely nem érintette a szerveket, illetve egyéb más szervi diszfunkció sem volt kimutatható. Műtét előtti hemogramm illetve alvadási próbák az enyhe anémián kívül nem mutattak egyéb súlyos eltérést.

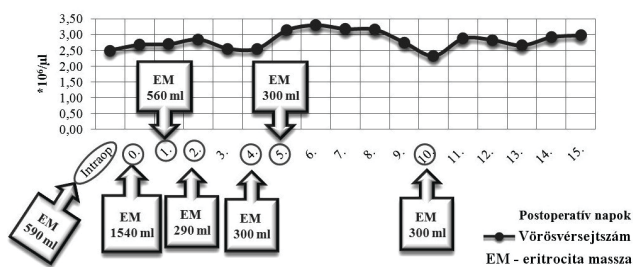
Kórelőzményben pitvarfibrilláció, paraplegia és kétoldali csípőprotézis szerepelt. A mentőszolgálat által mért paraméterek nem mutattak súlyos eltéréseket: vérnyomás 100/60 Hgmm, pulzus 97/perc, oxigén szaturáció 97%, Glasgow Coma Score: 14 pont. A kórházban végzett paraklinikai vizsgálatok (electrocardiographia, doppler echocardiographia, computer tomographia) aorta-billentyű elégtelenséget, trombotizáló aorta ascendens aneurizmát, disszekáló aortaívét és aorta descendens, illetve parietális trombozist mutattak.

Eredmények

A beteg sürgős rekonstrukciós műtéten esett át. Bentall-műtétet hajtottak végre, az aorta billentyű és az aorta ascendens teljes cseréjére került sor. Az anesztézia indukciója illetve fenntartása során, a műtét teljes hossza alatt a beteg hemodinamikailag stabil volt. A műtétet szív-tüdő-pumpa használatával valósították meg, mely időtartama 215 perc volt, ebből az aorta leszorítás ideje 146 perc. A biztonságos pumpahasználat érdekében az alvadásgátlást 400 mg Heparinnal biztosították, majd ezen hatás felfüggesztéséért 450 mg Protamint kapott a beteg. Az intraoperatív végzett laborvizsgálatok közepes fokú, de egyre súlyosbodó anémiát (hemoglobin: 7 g/dl, majd 6,1 g/dl, hematokrit 24,1 %) és acidózist (pH: 7,321; 7,296) mutattak. Továbbá súlyos

trombocitopénia (26.000/ μ l) és megnyúlt alvadási paraméterek (TQ: 23,8 s; TT: 26 s; INR: 2,09; APTT: 60,30 s) voltak kimutathatóak a heparin semlegesítése után is.

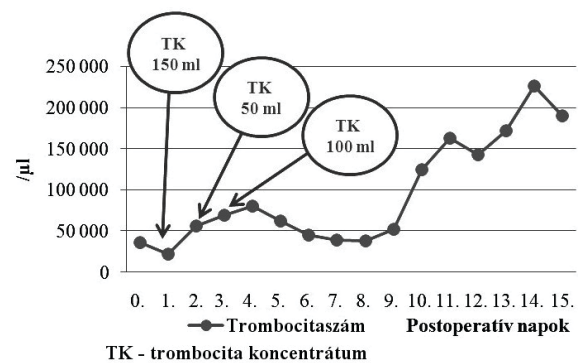
Az alvadási zavarok miatt a beteg már a műtét alatt profilaktikusan antifibrinolitikumot (Tranexámsav 2 g) kapott a cardiopulmonális bypass okozta fibrinolízis kivédésére. A masszív vérvesztéséget makromolekuláris oldatokkal, vérrel (eritrocita massa: 560 ml) és trombocita massa adagolásával pótolták, továbbá az alvadási faktorok hiánya friss fagyasztott plazma (1340 ml) és humán protrombin komplex (Pronativ: 2000 NE) adagolását tette szükségessé. Mivel a műtét utáni órákban az intenzív terápián jelentős volt a drénen keresztüli vérvesztés (2000 ml 6 óra alatt), és annak ellenére, hogy beteg alvadási próbái valamivel jobbak voltak az intraoperatív értékekhez viszonyítva (TQ: 16,1 s; TT: 37 s; INR: 1,42; APTT: 59,00 s) a beteg aktivált VII. Faktort is kapott (Novoseven 13 mg). Az alvadási paraméterek a vérzéscsillapító szerek beadása után gyorsan rendeződni kezdtek: TQ: 14,7 s; TT: 20 s; INR: 1,30; APTT: 28,70 s, illetve a drénen keresztül vesztett vérmennyiség is jelentősen csökkent (1000 ml 14 óra alatt, majd kevesebb, mint 50 ml óránként). A műtét utáni 4. naptól a dréneken vesztett vérmennyiség elhanyagolható volt. A vérvesztések teljes korrigálása a műtét utáni napokban valósult meg, eritrocita massa pótlással (**1. ábra**), illetve trombocita masszával (**2. ábra**). Összesen a beteg 3880 ml eritrocita masszát kapott, 300



1. ábra. Vörösvérsejtszám időbeli változásai illetve a kapott eritrocita massa mennyiségek

ml trombocita koncentrátumot és 2580 ml friss fagyasztott plazmát.

A posztoperatív időszakban erőteljes szisztémás gyuladós folyamat alakult ki a betegnél a cardiopulmonális bypass és a masszív transfúzió miatt, ami az egyes szervek funkcióját befolyásolta.



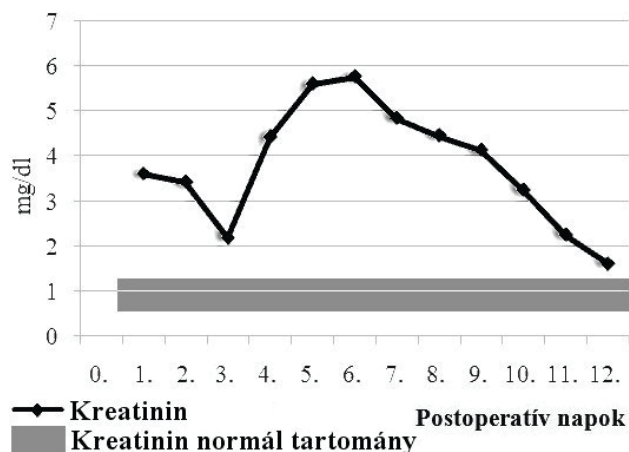
2. ábra. Trombocitaszám időbeli változásai illetve a kapott trombocita koncentrátum mennyiségek

A páciensnek az első napokban eszméletzavarai voltak, ami miatt elhúzódó gépi lélegeztetésre volt szükség, de neurológiai státusza fokozatosan javult, ennek köszönhetően a műtét utáni 3. napon extubálták a beteget.

A szív-ér rendszer inotropikum és vasoconstrictor támogatásra szorult: műtét alatt illetve után 7 napig folyamatos perfúzióban Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin adagolás történt, egyre csökkenő adagban. A műtét utáni 10. napon végzett szívultrahang vizsgálat 45-50%-os ejekciós frakciót mutatott.

A folyadék egyensúly és a vesefunkciós paraméterek követése már a műtét utáni nap figyelmeztetett a vesefunkció károsodására. A napi vizeletmennyiség progresszíven csökkent, 550 ml/nap-ról 330 ml/nap-ra, majd posztoperatív 2. nap 80 ml/nap vizelete volt a betegnek. Ezzel párhuzamosan a vérben mért kreatinin és urea értékek emelkedtek. Műtét utáni 3. naptól continua hemodialízis kezelésben részesült a beteg. Vesefunkciós paraméterei továbbra is magasak voltak, csökkenő tendenciát a kreatinin a 6. posztoperatív naptól (**3. ábra**), az urea csupán a 9. naptól mutatott. Továbbá a májfunkciót jelző paraméterek akut májelégtelenségre világítottak rá. A GOT és GPT értékek több 100-szorosai voltak a normál tartománynak, illetve a direkt és totál bilirubin értékek is növekvő tendenciát mutattak. A májelégtelenséget jelző labor paraméterek normalizálódni kezdtek a 4-6. naptól. Kezelés hatására mind a vese-, mind a májelégtelenség megoldódott.

A súlyos vérzés és trombocita szegény készítmények transzfundálása miatt a beteg trombocitaszáma az első 10 napban kritikusan alacsony volt (dilúciós trombocitopenia) (**2. ábra**). Növekedési tendenciát csupán a 10. nap után mutatott.

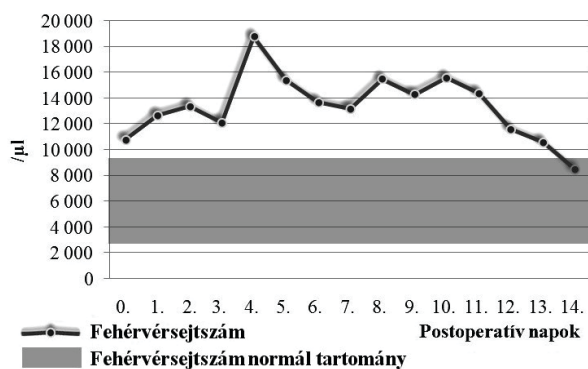


3. ábra. Kreatinin értékek időbeli változásai a hemodialízis előtt és után

A fehérvérsejtszám az intenzív terápiás kezelés alatt végig jelentősen magas értékekkel rendelkezett, melynek oka a szisztémás gyulladással járó válaszreakció volt (4. ábra).

Az emésztőrendszer tekintetében az egyedüli szövődmény a 8. napon jelentkező hasmenés volt, mely kezelés hatására 2 napon belül rendeződött.

A műtét utáni 13. napon a beteg stabil állapotának köszönhetően nem igényelt már intenzív terápiás ellátást.



4. ábra. Fehérvérsejtszám időbeli változásai

Megbeszélés

Az aorta aneurizma disszekció nagyon súlyos kimenetelű betegség, melynek következtében a betegek 50%-a 48 órán belül, míg 84%-a az első hónapban meghal. A korai halálozás vezető okai a pericardiális tamponád kialakulása, illetve a súlyos vérvesztések, melyeket az utóbbi

években megjelent vérzéscsillapító szerek, alvadási faktork segítségével hatékonyan kivédhetünk, ez által javítva ezen betegség prognózisát és a betegek túlélési esélyeit.

A pericardiális tamponád illetve a hirtelen szívhalt megelőzése érdekében a Stanford A és DeBakey II osztályba tartozó, aorta ascendenst is érintő disszekciók sürgős műtéti beavatkozást igényelnek. Az aorta disszekció a korszerű műtéti technikák ellenére, az egyéb szívsebészeti beavatkozásokhoz képest, továbbra is magas mortalitással járó betegségnek tekinthető. A legsúlyosabb komplikációk közé tartozik a posztoperatív vérzés, mely gyors közbeavatkozást és transzfúziós kezelést igényel [6]. A disszekció területén a vérnek nem funkcionális endothéllal való érintkezése alvadási zavarok kialakulásának kedvez. Ez a kontakt aktiváció a pumpa használat során tovább súlyosbodik a csőrendszer műanyag felületével való érintkezés következtében [2].

Az aortadisszekció sürgősségi sebészeti megoldása során a vérzéses és egyéb szövődmények többszörös oka lehet: a disszekció okozta alvadási zavarok, a nagyerek műtete során nem megfelelően végzett hemostázis, a szív-tüdő-pumpa használat okozta fibrinolízis. Továbbá a posztoperatív sokszervi elégtelenség kialakulásában szerepet játszik a cardiopulmonális bypass okozta szisztémás gyulladás, a disszekció során kialakuló esetleges szervi ischémia, a műtét alatti illetve utáni vérvesztések miatt kialakuló hipovolémia, továbbá a vasoaktív szerek (Noradrenalin) okozta splanchnikus és perifériás hipoperfúzió.

A vérzéscsillapításra használt szerek is közrejátszanak a sokszervi elégtelenségben megnyilvánuló szövődmények kialakulásában. A protrombin komplex, illetve a többi vérzéscsillapító szer használatának komplikációi lehetnek az allergiás reakciók, a trombocitopénia illetve a tromboembóliás szövődmények megjelenése, mely agyi vascularis történetben, szívinfarktusból, tüdőembóliában, disseminált intravasculáris koagulációban illetve mély vénás trombózisban nyilvánul meg. Ezen szövődmények mellett az antifibrinolitikus terápiában részesülő betegeknél, a Tranexámsav használata során különös figyelmet igényel a konvulziós rohamok kialakulásának kockázata is, melynek farmakológiai alapja még kutatás alatt áll [4].

Következtetések

A bemutatott esetből bizonyítást nyer a tény, hogy súlyos vérzés esetében az antifibrinolitikum adagolás, az alvadási faktor pótlás és protrombin komplex adása gyors és hatékony vérzéscsillapítást biztosít. Viszont az esetünk hűen tükrözi a kapott kezelés által okozott életet veszélyeztető esetleges komplikációkat is. A sürgős rekonstrukciós műtétnek köszönhetően bár anatómiailag helyreállíthatóak voltak az eltérések, de a nagyfokú vérvesztés és az elhasznált alvadási faktorok hiánya miatt jelentős szövődmények alakultak ki. A vérzéscsillapító szerek használata során hatékonyságuk mellett mérlegelendők a várható, potenciálisan életet veszélyeztető komplikációk.

Irodalom

1. Gill R., Herbertson M., Vuylsteke A. et al. – Safety and efficacy of recombinant activated factor VII., *Circulation*, 2009, 120: 21-27.
2. Hardean E. A., Bantayehu S., Amar P. et al. – Contemporary reviews in cardiovascular medicine, *Circulation*, 2010, 122: 2068-2077.
3. Karkouti K., W. Scott B., K. M. Dattilo et al. – A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery, *Transfusion*, 2006, 46(3): 327-338.
4. Koster A., Börgermann J., Zittermann A. et al. – Moderate dosage of tranexamic acid during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and convulsive seizures: incidence and clinical outcome, *Br J Anaesth*, 2013, 110(1): 34-40.
5. Massimo F., Giuseppe L. – Prothrombin complex concentrates: an update, *Blood Transfus.*, 2010, 8(3): 149-154.
6. Paparella D., Brister S. J., Buchanan M. R. – Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review, *Intensive Care Med*, 2004, 30: 1873-1881.