

4. podiplomski seminar

**zdravljenje s krvjo v kirurgiji**

intenzivna nega in terapija

4<sup>th</sup> postgraduate course

**blood therapy in surgery**

intensive care



Portorož, Slovenija, 13. - 15. December 2001

ORGANIZATORJI:

ZAVOD RS ZA TRANSFUZIJU KRVI  
BLOOD TRANSFUSION CENTER OF SLOVENIA

KLINIČNI CENTER LJUBLJANA - SPS KIRURŠKA KLINIKA  
UNIVERSITY MEDICAL CENTER - DEPARTMENT OF SURGERY

ESTM - EVROPSKA ŠOLA ZA TRANSFUZIJSKO MEDICINO  
EUROPEAN SCHOOL OF TRANSFUSION MEDICINE

### **KOORDINATORJI / COORDINATORS**

Ljubiša Lukič

Vanda Brubnjak-Jevtič

Boriana Kremžar

Umberto Rossi

### **ORGANIZACIJSKI IN STROKOVNI ODBOR / ORGANIZER AND SCIENTIFIC COMMITTEE**

Zoran Arnež

Božidar Voljč

Bojan Tršinar

Ljubiša Lukič

Umberto Rossi

Boriana Kremžar

Vanda Brubnjak-Jevtič

Natalija Lampreht

## **PREDAVATELJI / LECTURERS**

doc. dr. Boriana Kremžar, dr. med., spec. anesteziologije in reanimatologije

SPS Kirurška klinika, Center intenzivne terapije Kliničnega oddelka za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok  
Zaloška 7, I 105 Ljubljana

mag. Ognjen Cerovič, dr. med., spec. anesteziologije in reanimatologije

SPS Kirurška klinika, Center intenzivne terapije Kliničnega oddelka za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok  
Zaloška 7, I 105 Ljubljana

prim. Primož Hribar, dr. med., spec. anesteziologije in reanimatologije

SPS Kirurška klinika, Center intenzivne terapije Kliničnega oddelka za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok  
Zaloška 7, I 105 Ljubljana

as. mag. Štefan Grosek, dr. med., spec. pediater

SPS Kirurška klinika, Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo  
Zaloška 7, I 105 Ljubljana

prof. dr. Metka Derganc, dr. med., spec. pediater

SPS Kirurška klinika, Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo  
Zaloška 7, I 105 Ljubljana

Ana Špec-Marn, dr. med., spec. anesteziologije in reanimatologije

SPS Kirurška klinika, Center intenzivne terapije Kliničnega oddelka za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok  
Zaloška 7, I 105 Ljubljana

prof. dr. Vladimir Gašparović, MD

Zavod za hitnu intenzivnu medicinu  
Rebro, Zagreb

as. Dušan Vlahovič, dr. med., spec. anesteziologije in reanimatologije

SPS Kirurška klinika, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok,  
Zaloška 7, I 105 Ljubljana

prim. Jože Pretnar, dr. med., spec. hematolog

SPS Interna klinika, Klinični oddelek za hematologijo  
Zaloška 7, I 105 Ljubljana

mag. Dragoslav Domanovič, dr. med., spec. transfuzijske medicine

Zavod RS za transfuzijo krvi  
Šlajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

mag. Zvonko Borovšak, dr. med., spec. anesteziologije in reanimatologije

Oddelek za anesteziologijo, Splošna bolnišnica Maribor  
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Jiri Hollan, dr. med., spec. anesteziologije in reanimatologije

SPS Kirurška klinika, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok,  
Zaloška 7, I 105 Ljubljana

doc. dr. Marko Noč, dr. med., spec. interne medicine

SPS Interna klinika, Klinični oddelek za intenzivno interno medicino  
Zaloška 7, I 105 Ljubljana

prof. dr. Alojz Pleskovič, dr. med., spec. kirurg

SPS Kirurška klinika, Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo  
Zaloška 7, 1105 Ljubljana

Rade Stanič, dr. med., spec. anesteziologije in reanimatologije

SPS Kirurška klinika, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok,  
Zaloška 7, 1105 Ljubljana

asis. Ksenija Mahkovic-Hergouth, dr. med., spec. anesteziologije in reanimatologije

Onkološki inštitut  
Zaloška cesta 2, 1105 Ljubljana

Slavenka Beljanski, dr. med., spec. anesteziologije in reanimatologije

SPS Ginekološka klinika, Klinični oddelek za ginekologijo  
Štajmerjeva 3, 1105 Ljubljana

prof. dr. Višnja Majerič – Kogler, dr. med., spec. anesteziolog

Odjel za anesteziologiju i intenzivno liječenje  
Klinika za plućne bolesti Jordanovac  
Jordanovac 104, Zagreb

dr. Paul Strengers, MD

CLB  
Plesmanlaan 125  
1066CX Amsterdam, Neatherland

Qysten Fauchald

Octapharma  
Oberlaaer Strasse 235  
1100 Vienna, Austria

prim. Majda Benedik-Dolničar, dr. med., spec. pediater

Pediatricna klinika  
Hematološko-onkološki oddelek  
Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana

Adela Stecher, dr. med., spec. anesteziologije in reanimatologije

SPS Kirurška klinika, Center intenzivne terapije Kliničnega oddelka za anesteziologijo in  
intenzivno terapijo operativnih strok  
Zaloška 7, 1105 Ljubljana

Tatjana Bukovac-Rožmarin, dr. med., spec. anesteziologije in reanimatologije

SPS Kirurška klinika, Center intenzivne terapije Kliničnega oddelka za anesteziologijo in  
intenzivno terapijo operativnih strok  
Zaloška 7, 1105 Ljubljana

Ljubiša Lukič, dr. med., spec. transfuzijske medicine

Zavod RS za transfuzijo krvi  
Štajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

prof. Umberto ROSSI, MD, Ph.D.,

President of the ESTM  
Via le Beatrice d'Este 5  
20122 Milano, Italy

dr. Isuf KALO

Quality of Care and Technology  
WHO/ Regional Office for Europe  
8 Scherfigsvej  
DK 2100 Copenhagen, Denmark

## **VODJE DELAVNIC**

Irena Škoda, vms

SPS Interna klinika, Klinični oddelek za hematologijo KC  
Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Martina Pavlič, dms

SPS Kirurška klinika, Center intenzivne terapije Kliničnega oddelka za anesteziologijo in  
intenzivno terapijo operativnih strok  
Zaloška 7, 1105 Ljubljana

prim. Marjeta Potočnik, dr. med., spec. transfuzijske medicine

Zavod RS za transfuzijo krvi  
Štajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

prim. Vanda Brubnjak-Jevtič, dr. med., spec. anesteziologije in reanimatologije

UAS Klinični center  
Zaloška 2, 1525 Ljubljana

## **ZAHVALE / THANKS**

Za sodelovanje in pomoč pri organizaciji 4. podiplomskega seminarja se zahvaljujemo:

**Octapharma**

**Mediline**

**Bayer Pharma**

**Krka Novo mesto**

**Johnson & Johnson S.E.**

**Radgonske Gorice**

**Loterija Slovenije**

**Hit Taxi**

**Banka Koper**

**Vina Koper**

**TV Slovenija**

Posebno zahvalo izrekamo Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije, ki je na podlagi javnega razpisa (Ur. l. RS št. 35/2001) finančno podprl projekt "4. podiplomski seminar - Zdravljenje s krvjo v kirurgiji"

Zahvaljujemo se vsem, ki zaradi kasnejšega pristopa k sodelovanju niso omenjeni v publikaciji.

## PROGRAM / PROGRAMME

**Četrtek** 13. december 2001

**Thursday** Dec. 13<sup>th</sup>

Moderatorji / moderators:  
L. Lukič, B. Kremžar, V. Brubnjak-Jevtič

15.00-16.00 REGISTRACIJA / REGISTRATION

- 16.00-16.20 **Kremžar B.:** 13  
Bolnik v intenzivni terapiji, definicija vitalne ogroženosti, kriteriji za sprejem bolnika  
Intensive care patient - definition, categorisation of admission conditions
- 16.20-16.40 **Cerovič O.:** 17  
Politravma – ocena težavnosti (Scoring sistemi)  
Politrauma - Scoring systems
- 16.40-17.00 **Hribar P.:** 24  
Opekline  
Burns
- 17.00-17.20 **Grosek Š., Derganc M.:** 26  
Sepsa pri otrocih  
Sepsis in children
- 17.20-17.40 **Špec-Marn A.:** 33  
Sepsa pri odraslem bolniku  
Sepsis in adults
- 17.40-18.10 **Gašparovič V.:** 40  
Multipla organska odpoved kot komplikacija v intenzivni medicini  
Multiple organ failure as a complication in intensive care patients

18.10-18.20 Razprava / Discussion

19.00 OTVORITEV IN SPREJEM / OPENING CEREMONY

**Petek** 14. december 2001

**Friday** Dec. 14<sup>th</sup> 2001

- 8.30-8.45 **Vlahovič D.:** 43  
Nadomeščanje krvi in krvnih pripravkov pri hudem poškodovancu  
Replacement with blood, blood components and derivatives in heavy trauma patients
- 8.45-9.00 **Pretnar J.:** 48  
Stimulacija hematopoeze in vloga izvornih celic v terapiji  
Stimulation of hematopoiesis and role of stem cells in therapy



9.00-9.15	<b>Domanovič D.:</b>	52
	Umetni prenašalci kisika Artificial oxygen carriers	
9.15-9.30	<b>Borovšak Z.:</b>	62
	Problemi koagulacije po elektivnih srčnih operacijah v enoti intenzivne terapije Coagulation problems after elective heart operations in intensive care unit	
9.30-9.45	<b>Hollan J.:</b>	71
	Nadomeščanje krvi in krvnih pripravkov in koagulacijski problemi pri akutnih kardiovaskularnih operacijah (anevrizme) Use of blood components and derivatives in cardiovascular surgery patients (aneurisms)	
9.45-10.00	<b>Noč M.:</b>	75
	Antikoagulantna zdravila, indikacije, zapleti Anticoagulant drugs, adverse, reaction	
10.00-10.15	<b>Razprava / Discussion</b>	
10.15-10.30	<b>Odmor / Coffee break</b>	
10.30-10.45	<b>Pleskovič A.:</b>	79
	Pred, med in po operativna terapija s krvjo v abdominalni kirurgiji (kazuistika) Pre-, intra- and postoperative therapy with blood in abdominal surgery	
10.45-11.00	<b>Stanič R.:</b>	82
	Motnje strjevanja krvi pri bolnikih z operativnimi posegi na jetrih (resekcije, transplantacija) Coagulation problems in patients undergoing liver surgery (resections, transplantations)	
11.00-11.15	<b>Hergouth K.:</b>	86
	Masivne krvavitve med in po operaciji pri onkološkem bolniku (vpliv sevanja in citostatikov) Pre-, intra- and postoperative massive hemorrhage in oncologic patient (role of radio- and chemotherapy)	
11.15-11.30	<b>Beljanski S.:</b>	92
	Masivne krvavitve v porodništvu in bolezenska stanja z motnjami v strjevanju krvi Massive hemorrhage in obstetric and pathologic states with abnormal coagulation	
11.30-11.45	<b>Majerić-Kogler V.:</b>	101
	Regionalna anestezija, terapija bolečine in motnje koagulacije Regional anaesthesia, therapy against pain and coagulation disorders	
11.45-12.00	<b>Razprava / Discussion</b>	
12.00-14.30	<b>Odmor / Lunch</b>	
14.30-15.00	<b>Strengers P.:</b>	107
	Zdravila pripravljena iz plazme v intenzivni negi in terapiji Plasma protein products in critical care medicine	

15.00-15.30	<b>Fauchald Q.:</b> Razvoj virusne inaktivacije plazme za klinično uporabo Development of virus-inactivated plasma for infusion	112
15.30-15.45	<b>Benedik-Dolničar M.:</b> Faktorji strjevanja krvi Coagulation factors	113
15.45-16.00	<b>Stecher A.:</b> Testi koagulacije Coagulation tests	122
16.00-16.10	<b>Razprava / Discussion</b>	
16.10-16.30	<b>Odmor / Coffee break</b>	
16.30-16.45	<b>Bukovac T.:</b> Prikaz uporabe krvi in krvnih pripravkov v enoti intenzivne terapije Use of blood and blood components in intensive care unit	127
16.45-17.00	<b>Lukič L.:</b> Primerjalni prikaz porabe zdravil iz krvi pri nas in po svetu Comparative description of blood product use in different countries	129
17.00-17.15	<b>Rossi U.:</b> Zaključki predhodnih izobraževanj ESTM pri obravnavi kritično bolnega pacienta v intenzivni enoti Summary report of the contributions from previous ESTM courses to the management of critically ill and intensive care patients	131
17.15-17.30	<b>Razprava / Discussion</b>	
19.00	<b>SLAVNOSTNA VEČERJA / GALA DINNER</b>	

**Sobota** 15. december 2001  
**Saturday** Dec. 15th 2001

9.00-9.30 **Kalo I.:**

Informacijski sistemi ter pogoji za uvajanje sistema za izboljševanje kakovosti v klinični uporabi krvi

Quality of care development through data collection and benchmarking at clinical level Can this be applied to transfusion therapy

9.45-11.00 **UČNE DELAVNICE / WORKSHOP**

**Škoda I.:**

Standardizacija postopkov v zvezi z uporabo krvi  
Standardization of the procedures in use of blood

**Pavlič M.:**

Postopki v zvezi z uporabo krvi v enoti intenzivne terapije  
Procedures in use of blood at intensive care unit

**Potočnik M., Lukič L.:**

Kazalci kakovosti klinične uporabe krvi pri kirurškem in hematološkem bolniku

Indicators of quality in clinical use of blood in surgery and haematology

**Brubnjak-Jevtič V.:**

Metodologija oblikovanja smernic za dobro klinično prakso  
Methodology of guidelines determination in good clinical practice

11.00-12.00 **SKLEPNA KONFERENCA**  
**CLOSING CONFERENCE**

# **ŽIVLJENSKO OGROŽEN BOLNIK V ENOTI INTENZIVNE TERAPIJE**

Boriana Kremžar

Intenzivni bolnik ima ogrožene ali začasno izpadle pomembne funkcije organov ali organskih sistemov. Intenzivna terapija zagotavlja življsko ogroženemu bolniku podporo ali popolno nadomeščanje oslabiljene oz. izpadle funkcije posameznih organov.

Enota intenzivne terapije je posebej organiziran oddelek, ki omogoča življsko ogroženemu bolniku izrabo vseh terapevtskih možnosti za začasno nadomestitev motenih ali že izpadlih funkcij življsko pomembnih organov pri hkratnem zdravljenju temeljne bolezni, ki je to motnjo povzročila. Pomembno je poudariti, da oddelek za intenzivno terapijo predstavlja specifično organizacijsko in prostorsko strokovno enoto z določenimi značilnostmi, ki se nanašajo na:

- stroko,
- nego,
- prostore,
- tehnologijo in opremo,
- organizacijo dela in administracijo,
- izobraževanje.

Minimalna velikost oddelka naj bi bila 6 postelj, maksimalna pa 20 postelj, 50 - 75m<sup>2</sup> celokupnega prostora na posteljo, od tega 1/3 do 1/2 funkcionalnega prostora. V bolnišnicah z manjšimi enotami svetujemo združitev teh enot v enoten večji oddelek zaradi boljše učinkovitosti in ekonomičnosti. Število intenzivnih postelj v bolnišnici je predvsem odvisno od tipa bolnišnice. V splošnih bolnišnicah naj bi število intenzivnih postelj znašalo 4 % vseh bolnišničnih postelj, v univerzitetnih centrih pa celo 10 % vseh bolnišničnih postelj. Zasedenost postelj ne sme znašati več kot 75 %, da bi zagotovili nemoten sprejem najbolj zahtevnih intenzivnih bolnikov v katerem koli času in preprečili prezgodnje premeščanje bolnikov na oddelek.

Oddelek mora imeti svojega predstojnika, ki mora biti ustrezno izobražen s področja intenzivne medicine in praviloma istočasno ne bi smel imeti drugih vodstvenih zadolžitev. Odgovarja za strokovno, organizacijsko in edukacijsko delo na oddelku.

Oddelek mora imeti svojo glavno sestro, visoko izobraženo, ki je odgovorna za strokovno organizacijski aspekt sesterskega dela ter organizacijo kontinuiranega izobraževanja sester na oddelku. Glavna sestra ima svojo namestnico, obe za sta izvzeti iz neposrednega dela z bolniki.

Oddelek mora imeti zagotovljeno respiracijsko in lokomotorno fizioterapijo.

Predlagamo 3 respiratorne in 3 lokomotorne fizioterapevte na 10 postelj na 24 ur.

Oddelek mora izpolnjevati pogoje za intenzivno zdravljenje vseh bolnikov v bolnišnici (multidisciplinarni oddelek) ali samo posameznih skupin bolnikov (specializirani oddelki).

## **Kategorizacija enot za intenzivno terapijo**

V Sloveniji smo na osnovi intenzivnosti dela intenzivnih enot razvrstili enote v dve kategoriji: kategorija A in kategorija B.

Podajamo temeljna oz. minimalna merila za njihovo razvrstitev.

## **Enota za intenzivno zdravljenje stopnje A**

V enoti za intenzivno zdravljenje stopnje A zdravimo bolnike, ki so zaradi odpovedi enega ali več organov oz. organskih sistemov neposredno življsko ogroženi. Stopnja

A mora izpolnjevati naslednje pogoje:

1. Možnost neprekinjenega nadzora funkcij vseh prizadetih organskih sistemov ter nadomeščanja izpadlih oziroma nezadostnih funkcij le-teh.

Sem sodi :

- popolno in neprekinjeno invazivno spremljanje hemodinamskih kazalcev in parametrov kisikovega transporta,
  - opredelitev srčne funkcije s pomočjo EHO kardiografije in kateterizacije,
  - diagnostika in terapija srčnih aritmij z aplikacijo zdravil in elektro stimulacijo,
  - neprekinjeno spremljanje respiracijske funkcije ter prilagajanje parametrov mehanske ventilacije trenutni stopnji pljučne okvare; ob tem je nujno poznavanje in obvladovanje vseh oblik mehanske ventilacije,
  - popolno in neprekinjeno spremljanje funkcije centralnega živčnega sistema (tlaki, pretoki, metabolizem) pri bolniku s hudo možgansko poškodbo,
  - vse oblike nadomestnega zdravljenja (kontinuirane in intermitentne) odpovedi ledvične funkcije pri živlensko ogroženem in nestabilnem bolniku (na primer sepsa, ARDS, Crush sindrom, politrauma)
  - komplicirana enteralna prehrana z ustreznim metabolnim monitoringom, pri posameznih odpovedih organov (kronični pljučni bolnik, diabetes, imunsko kompromitirani bolnik)
2. Stalna (24 ur na dan) prisotnost ustrezno izobraženega zdravnika, ki obvlada vse zahteve prvega pogoja in ki poleg dela na intenzivnem oddelku nima istočasno drugih zadolžitev.
  3. Zadostno število ustrezno izobraženih zdravnikov in sester po normativih in sicer: 1 zdravnik specialist na 0,70 postelje na 24 ur ter 1 medicinska sestra na 0,20 postelje na 24 ur. Razmerje VMS : SMS = 70 : 30. Zahteva se obvezno prisotnost vodje tima sester v vsakem turnusu (VMS).
  4. Stalna in takojšnja dosegljivost konziliarnih specialistov različnih strok.
  5. Za potrebe oddelka mora biti zagotovljeno neprekinjeno delovanje servisnih služb (laboratorij, vse rentgenske preiskave, zavod za transfuziologijo, mikrobiologija, toksikološki laboratorij, najpomembnejše endoskopske preiskave).
  6. V terapiji A je neprekinjena zdravstvena vzgoja sestavni del dejavnosti. Za to dejavnost naj bi bila programirana 1 zdravnik in 1 VMS na 10 postelj.

### **Enota za intenzivno zdravljenje stopnje B**

V intenzivni enoti stopnje B zdravimo bolnike, ki niso neposredno živlensko ogroženi, ampak zaradi akutne odpovedi funkcije posameznega organa ali organskega sistema potrebujejo neprekinjen nadzor in zdravljenje s specifičnimi metodami ali aparaturnimi.

Za razvrstitev enote ali oddelka v stopnjo B morajo biti izpolnjeni naslednji pogoji:

1. Možnost neprekinjenega nadzora funkcije prizadetega organa ali organskega sistema in njihovo nadomeščanje.

Sem sodi:

- odpoved ledvične funkcije,
  - odpoved respiracijske funkcije,
  - kooperativna podpora (dihanja, kardiocirkulacijske funkcije, endokrine, dolgotrajni in zapleteni operativni posegi)
  - mehanska ventilacija zaradi odpovedi dihalnega centra,
  - popolna parenteralna prehrana z neprekinjenim spremljanjem metabolizma in stanja prehranjenosti.
2. Neprekinjena prisotnost ustrezno izobraženega zdravnika vsaj v dopoldanskem času, ki nima istočasno drugih zadolžitev. V času dežurstva mora biti vedno

dosegljiv dežurni zdravnik specialist ustrezne specialnosti (anesteziolog, internist, kirurg, pediater).

3. Zadostno število ustreznih izobraženih zdravnikov in sester po normativih.  
Normativi so sledeči: 1 zdravnik specialist na 1,45 postelje na 24 ur,  
1 medicinska sestra na 0,40 postelje na 24 ur, razmerje VMS : SMS = 50 : 50
4. in 5. so pogoji enaki kot v enoti intenzivne terapije A.

### **Posebnosti**

1. Samo v intenzivnih enotah skupine A je mogoče izvajati posege, ki so skupnega pomena za vso Slovenijo (transplantacije organov, ECMO, itd.).
2. Če se v enoti intenzivne terapije, ki nima vseh pogojev za stopnjo A, izvajajo posamezni posegi določeni v stopnji A, se ti posegi posebej obračunavajo.
3. Izobraževanje specializantov s področja intenzivne medicine je možno samo v enotah intenzivne terapije A in se izvaja v troizmenskem turnusu pod nadzorom specialista intenzivista.

### **Indikacije za sprejem in odpust bolnika**

Na splošno obstajata dve najpomembnejši indikaciji za sprejem bolnika v enoto intenzivne terapije:

1. nestabilno stanje z zmanjšanim delovanjem življenjsko pomembnega organa
2. velika nevarnost za nastanek hudega zapleta.

Najpomembnejše indikacijske napake, ki jih omenja večina avtorjev, in pomenijo velik problem zlasti iz etičnega in finančnega vidika, so:

- bolnik je premalo bolan (pritisk kirurgov in svojcev)
- bolnik je preveč bolan (velik odstotek umrljivosti)
- terminalni bolnik (zadnji stadij neozdravljive bolezni).

Glavni indikaciji za odpust bolnika iz enote za intenzivno terapijo sta:

- respiracijska in hemodinamska stabilnost
- zapleti so pozdravljeni.

Najpomembnejše napake, ki jih omenjajo avtorji pri odpustu bolnika so:

- bolnik je premalo bolan (dolgotrajna hospitalizacija, ko ni več potrebno intenzivno zdravljenje)
- bolnik je preveč bolan (premalo postelj ali osebja, množične nesreče ipd).

Velik pomen v premostitvi omenjenih problemov za odpust bolnika iz enote za intenzivno terapijo imajo t.i. prehodni oddelki za intenzivno nego. Pri nas obstaja visoka stopnja medsebojne povezanosti kirurških oddelkov za intenzivno nego z našo enoto, ki prispeva k zmanjšanju števila ponovnih sprejemov in ne nazadnje k boljši kvaliteti preživetja bolnikov. Velik prispevek k temu pa je omembe vredno strokovno izpopolnjevanje kirurgov in sester s področja intenzivne medicine.

Za kontrolo kvalitete intenzivne terapije, ki jo spremljamo ne le v naši enoti temveč v vseh drugih enotah internističnih, kirurških in pediatričnih strok, je pomembno ugotavljati: zasedenost enote, število bolnikov na leto, število urgentnih oz. elektivnih sprejemov, povprečni čas hospitalizacije, uporabo "scoring" sistemov, uporabo protokolov za posamezne posege, število predihvanih in hemodinamsko nadziranih bolnikov, vrste in število zapletov med hospitalizacijo. Izjemnega pomena je spremljanje epidemiološke situacije na oddelku in izvajanje vseh ukrepov za preprečevanje nastanka in prenosa okužb. Pomembno je zagotavljanje izobraževanja osebja doma in v tujini in ne nazadnje spremljanje smrtnosti in kvalitete preživetja.

Ko vzporejamo odstotek umrljivosti med posameznimi enotami, moramo vedeti, da je smrtnost odvisna od tipa enote za intenzivno terapijo. V multidisciplinarnih enotah kategorije A je smrtnost od 18 - 25 %. V ostalih enotah (največje število) je smrtnost

6 - 12 %. Najmanjšo smrtnost imajo pooperacijske enote 6 - 10 %.

Zadnje čase se veliko pozornosti glede kontrole kvalitete posveča spremljanju kvalitete preživetja, pri čemer se poleg umrljivosti v intenzivni enoti upoštevata bolnišnična umrljivost ter kvaliteta življenja preživelih bolnikov.

Uspeh zdravljenja življenjsko ogroženih bolnikov v enoti za intenzivno terapijo je odvisen predvsem od timskega dela ter dobro organiziranega medsebojnega sodelovanja vseh medicinskih strok in strokovnjakov, ki so soudeleženi pri zdravljenju.

#### **LITERATURA**

1. Ferdinande P, Members of the Task Force of the European Society of Intensive Care Medicine. Recommendations on minimal requirements for Intensive Care Departments. *Intensive Care Med* (1997)23:226-232 Springer-Verlag 1997.
2. Task force on Guidelines of the Society of Critical Care Medicine (1988) Recommendations for intensive care unit admission and discharge criteria. *Crit Care Med* 16:807-808.

## POLITRAVMA – OCENJEVANJE S POMOČJO TOČKOVNIH SISTEMOV

Ognjen Cerovič

### Uvod

Zdravljenje življenjsko ogroženih bolnikov v enotah za intenzivno terapijo (EIT) zahteva uporabo najbolj intenzivnih diagnostičnih in terapevtskih ukrepov. Pojav točkovnih sistemov je bil rezultat potrebe po učinkovitem in strokovno pravilnem zdravljenju, ne nazadnje tudi zaradi potrebe, da se stroški intenzivnega zdravljenja čim bolj znižajo. Prvi pisni dokument povezan z ocenjevanjem težine bolezni je bil en egiptovski papirus, ki je klasificiral poškodbe glave po težini, da bi ločili paciente, ki jim zdravljenje ne bi pomagalo. V zadnjih pet in dvajsetih letih so razvili številne točkovne sisteme in skale. Ob tem sta se pojavila dva pomembna cilja:

- ugotoviti kateri od življenjsko ogroženih bolnikov bodo, ob uporabi vseh dobrobiti intenzivne terapije, imajo možnost za uspešno zdravljenje in
- ugotoviti kateri od že sprejetih bolnikov ne bodo imeli koristi od nadaljnjega intenzivnega zdravljenja.

Na splošno gledano obstajata dva načina za razporeditev bolnikov - točkovni sistemi in prognostični indeksi (Abizanda).

**Točkovni sistemi** so matematično orodje zasnovano na določenem številu kliničnih in bioloških spremenljivk, ki so lahko stalne (hemoglobin, tlak), ali so občasne (prisotnost ali odsotnost določenega pojava). Končni cilj je pridobitev ene številke, na neki skali določenega razpona. Ob tem ni nujno, da je ta skala linearnega tipa. Točkovni sistemi se lahko uporabijo v klinične in epidemiološke namene. Realne in možne prednosti točkovnih sistemov so:

- ko jih sprejme zadostno veliko število uporabnikov, postanejo del pogovornega komuniciranja
- omogočajo razvrstitev in primerjavo bolnikov znotraj skupine in med skupinami
- omogočajo lažje definiranje skupine z različnimi kliničnimi značilnostmi
- lahko jih povežemo z določenimi dogodki (terapevtski ukrepi, izhod zdravljenja)
- iz njih lahko izračunamo prognostični indeks.

**Prognostični indeksi** so matematične transformacije točkovnih sistemov izračunane na podlagi jasno zastavljenih matematičnih pravil, tako da je mogoče dognati verjetnost nekega dogodka (najpogosteje smrti). Prognostični indeksi so zasnovani ali na ekspertnem konsenzusu ali na izračunu vplivnosti koeficijentov povezanih z dejavniki preživetja (težavnost bolezni, starost, tip bolnika, internistični ali kirurški primer, akutni ali elektivni poseg). Teoretske prednosti prognostičnih indeksov so **humane in socialne** (komunikacija z bolnikom ali njegovimi sorodniki), **profesionalne** (komunikacija z osebjem), **tehnične in operativne** (pri selekciji sprejemov). Prognostični indeksi se lahko uporabijo za **planiranje aktivnosti in razporeditev sredstev**. Pri **kontroli kvalitete** pomagajo pri odločanju o uporabi omejenih sredstev, pri odločitvah o izvajanju ali ukinjanju terapije ali za primerjavo med različnimi enotami za intenzivno zdravljenje.

Ocenjevanje težavnostne stopnje bolnikovega stanja s točkovnimi sistemi je deloma omejeno, ker:

- stopnje težavnosti bolezni še niso definirane
- prognoza izhoda zdravljenja pa ni odvisna le od težavnosti bolezni oz. poškodbe, ampak tudi od drugih dejavnikov, kot so:
  - bolnikovi dejavniki (vrsta bolezni, fiziološka rezerva bolnika, težavnost bolezni, odgovor organizma na zdravljenje),
  - dejavniki zdravljenja (vrsta, obseg in metode zdravljenja).



Sodobni točkovni sistemi omogočajo ustrezno trijažo bolnikov in poškodovancev, oceno odgovora bolnika na poškodbo, vrednotenje zdravilnih učinkov in predvidevanje izhoda zdravljenja.

Idealni točkovni sistem naj bi bil **enostaven**. Potrebni podatki naj bi bili **z lahkoto zbrani in analizirani**. Potrebno je, da je dobljeni **numerični rezultat** zadosti **senzitiven in specifičen**, ko je neodvisno testiran v različnem kliničnem okolju.

### **Ocenjevanje stopnje poškodovanosti**

Poleg kliničnega ocenjevanja teže poškodbe, stopnjo poškodovanosti lahko ocenjujemo tudi na podlagi točkovnih sistemov in skal. Le ti so nastali z namenom pravilnega zdravljenja in svojo vrednost kažejo v različnih časovnih obdobjih - pri razvrščanju poškodovancev, ocenjevanju odgovora organizma na poškodbo, med direktnim kliničnim zdravljenjem, pri ocenjevanju prognoze, stroškov zdravljenja, vrednotenju izhoda zdravljenja ter vrednotenju kvalitete zdravljenja med različnimi ustanovami. Za razliko od trijažnih sistemov, ki naj bi bili enostavni, hitri in ustrezni za izvajanje na mestu poškodbe, sistemi za napovedovanje izhoda poškodbe so bolj zapleteni in zahtevajo številne podatke.

Skale in točkovni sistemi s pomočjo katerih skušamo vrednotiti težavnost poškodb delimo v odvisnosti od uporabljenih kriterijev - anatomska narava poškodbe, fiziološki status bolnika ali kombinacija obeh.

### **Točkovni sistemi in skale na podlagi anatomskih kriterijev**

Namen točkovnih sistemov in skal, kateri uporabljajo anatomske kriterije za vrednotenje težavnosti poškodbe je ocenjevanje integritete tkiv. Dejstvo je, da se spremembe na tkivih po primarni poškodbi bistveno ne povečujejo in da so vse vidne poškodbe dostopne kliničnem pregledu, različnim preiskavam, operativnim posegom in nazadnje tudi obdukciji. Uporaba anatomskih kriterijev za vrednotenje poškodovanosti je bila predlagana v 50-tih letih s strani De Havena in sodelavcev. Obstaja več različnih anatomskih točkovnih sistemov in skal. Dva najbolj pomembna in splošno uporabljena sta Abbreviated Injury Scale (AIS) in Injury Severity Score (ISS).

#### **Abbreviated Injury scale (AIS)**

Ta skala je bila razvita leta 1969 s strani American Medical Association Committee on Medical Aspects of Automotive Safety. Čeprav je primarno bila namenjena ocenjevanju prometnih poškodb je postala široko uporabljana kot osnova za ocenjevanje poškodovanosti različne etiologije. Pri AIS so poškodbe razdeljene po regijah - glava, vrat, prsni koš, trebušni in medenični organi, hrbtenica, ekstremitete in kožni pokrov. To je linearna skala s razponom težavnosti od 1 do 6 in s naslednjim zaporedjem težavnosti poškodb: lahka, zmerna, težja, težka, kritična in smrtna poškodba. Skala obsega opise več kot 1200 različnih poškodb, seštevke točk pa raste s težavnostjo poškodbe. Od leta 1969 naprej je bilo več revizij te skale. Trenutno je v uporabi verzija AIS za leto 1990 (AIS-90).

Najpomembnejše slabosti AIS-a so v tem, da prirast v točkah ne spremlja v enakih intervalih težavnost poškodbe ter, da so poškodbe z nizkim AIS-om pogosto precenjene.

#### **Injury Severity Score (ISS)**

Točkovni sistem ISS je leta 1974 izdelala S. Baker s sodelavci. Ta sistem je izpeljan iz zgoraj opisanega AIS sistema. Namen ISS je, da ovrednoti kumulativni vpliv poškodbe na več organskih sistemov.

Bakerjeva je v ISS nekoliko drugače definirala opazovane telesne regije in sicer: glava in vrat, obraz, prsni koš, trebušni in medenični organi, ekstremitete in medenica ter zunanji pokrov. Poškodbe obraza so bile zaradi svoje pogostnosti izločene v posebno regijo. Poškodbe hrbtenice so razdeljene med tremi regijami. Poškodbe vratne hrbtenice so točkovane v regiji glava in vrat, poškodbe torakalne hrbtenice v regiji prsni koš in poškodbe ledvene hrbtenice v regiji trebuh in medenični organi. Vse poškodbe so bile ovrednotene s točkami od 1 do 5 in z naslednjim zaporedjem težavnosti poškodb: lahka, zmerna, težka - nenevarna za življenje, težka - življenjsko nevarna z možnostjo preživetja, težka z nezanesljivim preživetjem. ISS uporablja seznam poškodb naveden v AIS, vendar poškodb, ki jih AIS ocenjuje z oceno 6, ISS ne upošteva, ker so po svoji naravi nezdržljive s preživetjem.

Končno vrednost ISS dobimo seštevanjem kvadratov vrednosti treh najhujše poškodovanih organskih sistemov. Maksimalno število točk je 75, ocena nad 16 točk govori za hudo poškodbo. Posebnost ISS-a je v tem, da je zaradi možnega pojavljanja novih diagnoz, za dokončno oceno poškodovanosti potrebno počakati na konec zdravljenja. Ugotovljeno je bilo, da ISS dobro korelira z mortaliteto. Danes je ISS najbolj pogosto uporabljeni točkovni sistem za vrednotenje stopnje poškodovanosti, ki se uporablja samostojno ali v kombinaciji z drugimi sistemi.

ISS predstavlja pomemben korak v reševanju problema sumacije poškodb še posebej pri bolnikih s multiplo travmo. Ena od glavnih pripomb na ISS je v tem, da seštevek več manjših, po življenje nenevarnih poškodb, v treh organskih sistemih doseže več točk kot življenjsko nevarna poškodba enega organskega sistema. Nekateri drugi avtorji menijo, da ISS sistematično podcenjuje možnost smrtnega izhoda. To zato ker naj bi ISS preslabo identificiral tisti del populacije, ki umira zaradi poškodb glave. Lowers in sodelavci menijo, da je razlog tega podcenjevanja predvsem v nelinearnem tipu sistema, kar ima za posledico napovedovanje nižje mortalitete pri poškodovancih z multiplo travmo, pri katerih obstaja huda kraniocerebralna poškodba, ki je sama za sebe najbolj pogosti vzrok smrti pri poškodbah. Poleg tega ISS ne upošteva starost poškodovancev, kako tudi drugih dejavnikov rizika, pa tudi ne opredeljuje stopnjo cirkulatorne okvare in ne identificira cirkulatorne kompenzacije, ki je zlasti pri mladih nujna za preživetje.

## **Točkovni sistemi in skale na podlagi fiziološkega stanja**

Namen točkovnih sistemov in skal zasnovanih na fiziološkem stanju je ocenjevanje tkivnih funkcij. Čeprav se fiziološko stanje v kratkem času lahko drastično spreminja, dobljeni podatki so pomembni za ocenjevanje stopnje poškodovanosti, bodisi v prehospitalsnem ali hospitalnem delu zdravljenja. Za prehospitalno ocenjevanje težavnosti poškodb se najpogostejše uporablja Trauma Score in njegova revidirana inačica - Revised Trauma Score.

### **Trauma score (TS)**

Razvili so ga leta 1981 Champion in sodelavci. Ta točkovni sistem je bil namenjen za razvrščanje in napovedovanje izhoda zdravljenja poškodbe. Pri tem so ocenjevali velikost sistolnega krvnega tlaka, velikost frekvence dihanja, stopnjo dihalnega napora, kapilarno polnjenje in Glasgow Coma Scale (GCS). Slabše stanje je ocenjeno z manj točk, boljše pa z več točk (0 - 16 točk). Število točk, ki jih posamezni parameter prispeva skupnemu seštevku je različno od 1 točke za normalno dihalno moč pa do 5 točk za najboljši rezultat GCS. Iz vrednosti seštevka je možno oceniti verjetnost preživetja. Nižja je vrednost trauma scoringa, manjša je možnost preživetja. Uporaba tega sistema na mestu poškodbe je pokazala, da je, zlasti po noči, težko ugotavljati kvaliteto kapilarnega polnjenja ali dihalni napor (krčenje medrebrnih prostorov).

### Revised Trauma Score (RTS)

Ista skupina avtorjev je leta 1987 predlagala spremenjeni Trauma score, pri katerem so namesto 5 kazalcev uporabili le tri, in sicer frekvenco dihanja, GCS in sistolni krvni tlak. Vsak od njih je ocenjen s petimi točkami in sicer od 0 – 4 (Tabela 1), seštevek točk pa se giblje od 0 do 12. Avtorji so razvili dve verziji tega sistema. Ena verzija je za uporabo pri trijaži poškodovancev na mestu poškodbe in ob sprejemu na urgentni oddelek (trijažni RTS - T-RTS), pri katerem seštevek točk manjši od 12 pomeni, da je vsaj en sistem ocenjen z manj kot 4 točke, kar govori za hudo poškodbo.

Tabela 1 – Revised Trauma Score

A. FREKVENCA DIHANJA (Število vdihov/min)	B. SISTOLNI KRVNI TLAK (mmHg)	C. GLASGOW COMA SCALE (Število točk)	OCENA STANJA (Število točk)
10-29	> 89	13-15	<b>4</b>
> 29	76-89	9-12	<b>3</b>
6-9	50-75	6-8	<b>2</b>
1-5	1-49	4-5	<b>1</b>
0	0	3	<b>0</b>

Druga verzija (RTS) služi za kontrolo stopnje poškodovanosti in napovedovanje izhoda zdravljenja poškodbe in se pri tem ocene v točkah za posamezni kazalec množijo s koeficijenti dobljenimi iz regresijske analize velikih podatkovnih baz (Tabela 2). Ti koeficijenti so različni za vsakega od omenjenih parametrov. Najbolj ponderirana je GCS, nato krvni tlak in nazadnje frekvenca dihanja. Dokončni seštevek vseh treh tako ponderiranih parametrov se giblje od najnižje vrednosti (0 točk) pa do najvišje vrednosti (7,8408 točk). Cilj takšnega načina ocenjevanja posameznih funkcij je bil da se poudari pomen stanja zavesti, glede na dejstvo na je najvišja stopnja smrtnosti prisotna prav pri poškodbah glave. Vendar, nekateri avtorji menijo, da zgodnje določanje GCS, kmalu po poškodbi ali takoj po prihodu na urgentni oddelek, nima zadostno prognostično vrednost, pri poškodovancih s hudo poškodbo glave.

Tabela 2 – Koeficijenti za posamezne fiziološke parametre

Frekvenca dihanja	Sistolni krvni tlak	Glasgow Coma Scale
0,2908	0,7326	0,9368

### Šok indeks (Shock index - SI)

Šok indeks je definiran kot koeficijent med frekvenco pulza in sistolnim krvnim tlakom. V normalnih pogojih je njegova vrednost med 0,5 in 0,7. Po svoji naravi SI ni klasičen točkovni sistem, čeprav zaradi uporabe omenjenih dveh fizioloških parametrov prav tako služi za ocenjevanje cirkulatorne funkcije in trijažo poškodovancev.

Šok indeks sta opisala Algower in Buri, ki sta menila, da je SI boljši indikator količine izgubljene krvi, kot so to vsak zase pulz, sistolni ali diastolni tlak. Višje vrednosti SI so povezane z akutnim poslabšanjem funkcije levega srca zaradi katere koli oblike cirkulatornega šoka in so odraz sprememb v velikosti utripnega dela levega ventrikla (Left ventricular Stroke Work Index - LVSWI). Velikost SI, ki je enaka ali večja od 0,9, je pomembna za identifikacijo kritičnih bolnikov. Čeprav obstajajo lažno negativne vrednosti SI (ker je ta predvsem odraz funkcije levega srca in ni indikator motenega transporta kisika in eventualno nakopičenega kisikovega dolga), vrednosti SI enake ali večje od 0,9 identificirajo večino kritično bolnih z že razvito motnjo delovanja levega srca, tudi ob prisotnosti stabilnih vitalnih znakov.

Rady in sodelavci so ugotavljali, da tudi po normalizaciji osnovnih vitalnih funkcij v visokem procentu zaostaja globalna ishemija in motena srčna funkcija, ki se manifestirajo z nizkom venskom saturacijo, povišanim nivojem laktata in povišano vrednostjo SI. Visok SI navkljub terapijskim ukrepom, opozarja na možnost, da se akutno stanje konča s kardiocirkulatornim kolapsom in smrtjo bolnika. King in sodelavci so hoteli ugotoviti ali SI uporaben marker pri identifikaciji klinično pomembne poškodbe. S statistično obdelavo so zajeli 1101 poškodovanca (izključeni so bili poškodovanci z GCS < 9 ali mlajši od 14 let). Optimalni vrednosti SI z uporabo ROC analize sta bili 0,71 za ISS ≥ 16 in 0,85 v primeru transfuzije dveh ali več enot krvi.

## Kombinirani točkovni sistemi

Točkovni sistemi in skale usmerjeni le na anatomske oz. fiziološke parametre pogosto ne zadoščajo za ustrezno ocenjevanje težavnosti poškodbe. Zato je bilo potrebno razviti kombinirane točkovne sisteme, ki so upoštevali kako anatomsko oceno poškodbe tako tudi fiziološko stanje poškodovanca. Med kombiniranimi sistemi sta najbolj znana Trauma and Injury Severity Score metoda (TRISS) in A severity characterisation of trauma (ASCOT).

### TRISS metoda

TRISS metoda so leta 1987 predstavili Boyd in sodelavci. Ta metoda predstavlja kombinacijo štirih spremenljivk: traumatskega točkovnega sistema - TS (ki je bil nadomeščen z revidiranim traumatskim točkovnim sistemom - RTS), Injury Severity Score - ISS, starosti bolnika (pod ali nad 55 let) in narave poškodbe - penetrantna ali topa poškodba. Vsaka od omenjenih varijabil se potem množi s svojim koeficientom (skupini koeficientov za penetrantne in tope poškodbe se med seboj razlikujeta – tabela 3), dobljeni rezultat pa je uporabljen v izračunu verjetnosti preživetja. Formula za izračun verjetnosti preživetja ( $P_s$ ) je

$$P_s = 1/(1 + e^{-b})$$

kjer je

$$b = b_0 + b_1(RTS) + b_2(ISS) + b_3(Starost)$$

V omenjeni formuli so  $b_{0...3}$  koeficienti iz Walker-Dunkanove regresijske analize, e pa osnova Napierian-ovega logaritma. Rezultat verjetnosti preživetja izražen v deležu od 1 in ga množimo s 100, da bi dobili odstotke. Omenjeni koeficienti, ki so dobljeni na podlagi analize velikih podatkovnih baz poškodovancev (Major Trauma Outcome Study - MTOS) in prilagojeni AIS-90 so prikazani v Tabeli 3.

Tabela 3 - MTOS koeficienti zasnovani na podlagi AIS-90

	$b_0$ (Konstanta)	$b_1$ (RTS)	$b_2$ (ISS)	$b_3$ (Starost)
Topa poškodba	-0,4499	0,8085	-0,0835	-1,7430
Penetrantna poškodba	-2,5355	0,9934	-0,0651	-1,1360

Uporaba TRISS metode je v tesni povezavi z obstojem in uporabo velikih podatkovnih baz s podatki o poškodovancih, ki omogočajo, da se neprekinjeno preverjajo in korigirajo koeficienti, ki se uporabljajo za izračunavanje verjetnosti preživetja.

Na podlagi izračuna možnosti preživetja ( $P_s$ ), je možno s pomočjo  $Z$  statistike primerjati dve podskupini populacije glede na izhod zdravljenja. Pri tem primerjamo število umrlih v raziskovani skupini s pričakovanim številom umrlih v velikih podatkovnih bazah (MTOS norme) < 17 >. Formula za izračun  $Z$  je:

$$Z = \frac{D - \sum Q_i}{\sqrt{\sum P_i Q_i}}$$

kjer je  $D$  stvarno število umrlih v skupini,  $Q_i = 1 - P_i$  in predstavlja verjetnost smrtnega izhoda za poškodovanca  $i$ ,  $\sum Q_i$  je predvideno število umrlih in  $P_i$  je predvideni  $P_s$  izračunan za poškodovanca  $i$ . Izračun  $Z$  je lahko pozitiven ali negativen, odvisno od tega ali je stvarno število umrlih večje ali manjše od predvidenega števila. Razlika med skupinami je statistično pomembna ( $p < 0,05$ ) takrat, ko je vrednost  $Z$  večja od 1,96.

S pomočjo  $M$  statistike je možno preveriti ali je struktura raziskovane skupina podobna strukturi velikih podatkovnih baz in pri tem je  $M$  merilo te podobnosti med skupinami. Bolj je vrednost  $M$  bližje številki 1 je ta podobnost večja. Vrednosti  $M$  pod 0,88 kažejo, da obstaja prevelika razlika med skupinami. V tem primeru postane vprašljiva tudi vrednost  $Z$ , ki je izračunana na podlagi podatkov velikih podatkovnih baz.

### A severity characterisation of trauma (ASCOT)

ASCOT je leta 1990 razvila skupina Championa in sodelavcev. Ta metoda spada med najnovejše kombinirane točkovne sisteme za ocenjevanje stopnje poškodovanosti. Uporablja 5 različnih variabil: sprejemne vrednosti GCS (G), sistolnega krvnega tlaka (S) in frekvence dihanja (R), starost bolnika (od 55 do 85 let, razdeljeno po desetletjih, v posebno skupino pa spadajo osebe nad 85 let – tabela 4) in anatomsko oceno poškodovanosti (anatomski profil) po AIS-u.

Tabela 4- Opredelitev starosti bolnika pri ASCOT-u

Starost	0 - 54	55 - 64	65 - 74	75 - 84	>84
Število točk	0	1	2	3	4

Anatomsko vrednotenje poškodovanosti po ASCOT-u je drugačno kot pri ISS. Za vrednotenje se trenutno uporablja verzija AIS-85 in ob tem upošteva 4 različne skupine poškodb:

- skupina A - seštevek vseh resnih poškodb (AIS > 2) glave, možganov in hrbtenjače;
- skupina B - seštevek vseh resnih poškodb (AIS > 2) prsnega koša in sprednjega dela vratu;
- skupina C - seštevek vseh drugih resnih poškodb (AIS > 2);
- skupina D - seštevek vseh drugih manj resnih poškodb (AIS 1-2).

Ker je bilo ugotovljeno da je skupina D premalo pomembna za preživetje, jo v izračunu možnosti preživetja ne upoštevajo.

Tako kot pri TRISS metodologiji, tudi ASCOT uporablja ponderirane vrednosti, ki so različne glede na to ali gre za penetrantne ali tope poškodbe. Iz dobljenih rezultatov je možno izračunati vrednost preživetja ( $P_s$ )

$$P_s = 1 / (1 + e^{-k})$$

kjer je

$$k = k_1 + k_2 G + k_3 S + k_4 R + k_5 A + k_6 B + k_7 C + k_8 \text{Starost}$$

V navedeni enačbi so  $k_{1...8}$  koeficijenti (tabela 5), e pa osnova Napierian-ovega logaritma. Čeprav je struktura ASCOTA je tako zasnovana, da preseže večino težav, ki se pojavljajo pri uporabi TRISS metodologije, ne eden ne drugi nista brez pomanjkljivosti.

	$k_1$	$k_2$	$k_3$	$k_4$	$k_5$	$k_6$	$k_7$	$k_8$
Tope	-1,1570	0,7705	0,6583	0,2810	-0,3002	-0,1961	-0,2086	-0,6355
Penetrantne	-1,1350	1,0626	0,3638	0,3332	-0,3702	-0,2053	-0,3188	-0,8365

Nekateri avtorji dajejo prednost ASCOT-u v primerjavi s TRISS-om, zlasti zaradi boljše kalibracije pri topih poškodbah, pa tudi zaradi mnenja, da ASCOT bolj predvideva

preživetje kot TRISS. Vendar so vsa ta dejstva vezana na podatke pred letom 1990 in AIS-85. Sami avtorji ASCOT-a pa opozarjajo, da se anatomsko vrednotenje poškodb s pomočjo AIS-90 bistveno razlikuje, zaradi česar so potrebni novi koeficijenti.

### **Zaključek**

Točkovni sistemi in skale za ocenjevanje stopnje poškodovanosti so le del kompleksnega sistema s katerim skušamo pravilno opredeliti težo poškodb in njen vpliv na bolnikovo preživetje. V nobenem primeru, pa rezultati točkovnih sistemov in skal ne smejo biti izključno vodilo za določanje obsega in intenzitete terapijskih ukrepov.

## INTENZIVNO ZDRAVLJENJE BOLNIKA Z OBSEŽNO OPEKLINO

Primož Hribar

V poteku celjenja opeklina ločimo tri obdobja. Najprej je obdobje oživiljanja, ki traja eden do dva dni. Od drugega do šestega dneva je obdobje po oživiljanju in od šestega dneva naprej obdobje vnetja, okužbe in celjenja. Najkritičnejše obdobje sta prva dva dneva, ko pride zaradi opeklina do velikih premikov telesnih tekočin tako v opečenem tkivu kot tudi v drugih delih telesa. Hitra in ogromna izguba tekočin iz krvnega obtoka v okolišna tkiva povzroči hipovolemijo in hemokoncentracijo. Iz poškodovanega tkiva se sproščajo različni kemijski mediatorji, kot so histamin, prostaglandini, tromboksan  $A_2$ , kisikovi radikali, ki vsi vplivajo na mikrocirkulacijo in prepustnost celičnih membran in žilnih sten. Tako pride do vsesplošnega tkivnega edema, ki poveča tkivni tlak in zmanjša preskrbo celic s kisikom, kar še poveča tkivno hipoksijo že okvarjenega tkiva.

V tekočini, ki je v opeklinskih mehurjih, so v prvih 8 urah izmerili  $4,9 \pm 0,6$  g/dl beljakovin, med 8. in 24. uro po poškodbi pa samo  $0,64 \pm 0,02$  g/dl, kar pomeni, da se prepustnost žilnih sten začne po 6 do 8 urah manjšati. Mason s sodelavci je izmeril, da je izguba plazme pri 30 ali več odstotkih opečene kože približno 4 ml/kg/h.

Pomembna je tudi vsebnost ogljikovega monoksida v vdihanem zraku, ker se le ta močno veže na hemoglobin in zmanjša prenos kisika v tkiva.

Poškodba alveolarnih membran zaradi vdihanih strupenih plinov privede do ARDS (adult respiratory distress syndrom), pljučnic in končno do pljučne fibroze. Opeklina povzroči tudi spremembe v presnovi.

Prva dva dneva potekata v fazi "oseke". Dotok kisika in hranil do celic je zaradi hipovolemije in edema zmanjšan, zato je tudi presnova v takih tkivih zmanjšana.

Temu sledi faza "plime", to je kronično povečanje presnove kot odgovor na toplotno poškodbo in se konča šele, ko so rane zaceljene. Vendar dodatne presnovne potrebe ponavadi ne presegajo 100% presnove v mirovanju. Pri globokih in obsežnih opeklinah pride do neposredne poškodbe krvnih celic in ob ustreznem nadomeščanju tekočine se pojavi anemija. Zaradi hipovolemije in pa hemoglobinurije in/ali mioglobinurije pride lahko tudi do akutne odpovedi ledvic, ki pa je običajno prehodna. Sorazmerno z velikostjo in globino opeklina se zmanjša tudi odpornost telesa. Zmanjšana je odzivnost polimorfonuklearnih levkocitov in njihovih funkcij, tvorba IgG in fibronektina, ki sodelujejo pri opsonizaciji bakterij.

Najvažnejše obdobje v zdravljenju bolnika z opeklino je začetno nadomeščanje tekočine, ki se izgublja v edem. Obstaja veliko formul za izračun nadomeščanja tekočine. Tudi glede uporabe kristaloidnih oziroma koloidnih raztopin so mnenja deljena. Predvsem moramo vedeti, da je začetna ocena opečene površine in globine kože lahko napačna in da se globina prizadete kože lahko s časom veča. Izredno važna je starost bolnika, njegovo klinično stanje pred poškodbo (pljučna in srčna obolenja, sladkorna bolezen, splošna ateroskleroza), zelo različen pa je tudi hemodinamski odgovor na nadomeščanje tekočine. Prvih 24 ur po poškodbi razdelimo na 3-krat 8 ur. V prvih 8. urah infundiramo 2 ml/kg/% opečene površine raztopine ringer-laktata, v naslednjih 16. urah pa po 1 ml/kg/% opečene površine. 4 ure po poškodbi začnemo z nadomeščanjem beljakovin in sicer 0,056 ml/kg/% opečene površine na uro sveže zmrznjene plazme ali 5% raztopine humanih albuminov. Temu dodamo tudi 1 ml/kg/h 5% raztopine glukoze. Vsakih 4 do 6 ur preverimo laboratorijske izvide in ocenimo tekočinsko bilanco. Pri neposrednih opeklinah dihal je nadomeščanje tekočine večje, tudi do 50%.

V naslednjem obdobju od 2. do 6. dneva, ko se prične tekočina vračati iz edemov v krvni obtok, moramo zmanjšati vnos tekočin in natrija, nadomeščati izgube kalija in

vzdrževati vsebnost hemoglobina v krvi nad 125g/l. Z enteralno prehrano bolnika po nazogastrični sondi začnemo takoj, najprej po nekaj mililitrov na uro, potem pa vedno več. Potrebne kalorije izračunamo: 25 kcal/kg + 40 kcal/% opečene površine. Za beljakovine pa velja: 1g/kg + 2g/% opečene površine.

V obdobju zvečane presnove od 6. dneva naprej pa moramo vzdrževati zadostno preskrbljenost s kisikom, kajti poraba je zaradi zvišane temperature in zvečane presnove povečana. To dosežemo z vzdrževanjem primerne minutnega volumna srca in vsebnosti hemoglobina v krvi. Posebno pozornost pa moramo posvetiti prvim znakom sepse. Splošno mnenje je, da antibiotikov ne dajemo preventivno. Edina izjema je opekline dihal.

Za parenteralno zdravljenje z antibiotiki se odločimo, če je pozitivna hemokultura ali/ in pozitivna biopsija rane (več kot 10<sup>5</sup> bakterij/g tkiva) ali če so prisotni klinični znaki sistemske okužbe. Bakteriemija in fungiemija se lahko pojavita kljub negativni hemokulturi.

Najpogostejši in najhujši zaplet med zdravljenjem opečenega bolnika je okužba. Kar tri četrtine bolnikov umre zaradi pljučnice in sepse s posledično večorgansko odpovedjo.

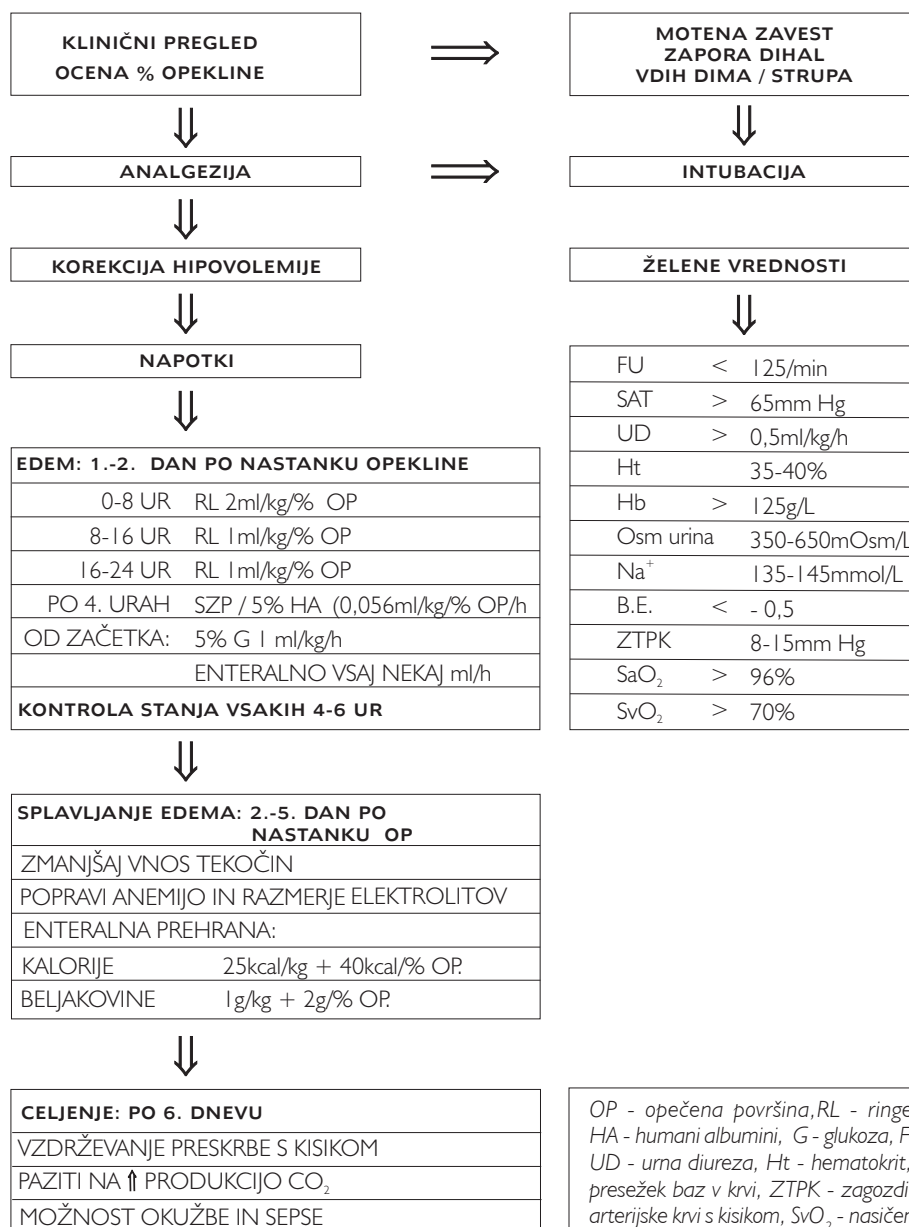


Tabela 1 -  
Algoritem zdravljenja  
opečenih bolnikov.

OP - opečena površina, RL - ringer laktat, SZP - sveža zmrznjena plazma, HA - humani albumini, G - glukoza, FU - frekvenca utripa, SAT - srednji arterijski tlak, UD - urna diureza, Ht - hematokrit, Hb - hemoglobin, Osm - osmolarnost, B.E. - presežek baz v krvi, ZTPK - zagozditveni tlak v pljučni kapilari, SaO<sub>2</sub> - nasičenost arterijske krvi s kisikom, SvO<sub>2</sub> - nasičenost mešane venske krvi s kisikom.



## SEPSA PRI OTROCIH

Štefan Grosek, Metka Derganc

### Uvod

Sepsa je resno sistemsko obolenje, ki poteka z bakteremijo (osamitvijo bakterij v krvi) in značilnimi kliničnimi znaki in simptomi, ki so posledica sistemskega vnetnega odgovora organizma, SIRS-a (ang. systemic inflammatory response syndrome) na mikroorganizme in njihove toksične presnovke – endotoksine in eksotoksine (tabela 3). Povzročajo jo poleg po Gramu-negativnih in -pozitivnih bakterij tudi virusi, glive, rikcije in praživali. Sindrom sistemskega imunskega odziva povzročajo tudi neinfekcijski vzroki, obsežna operacija, poškodba, opeklina, hipoksija, šok itd., in poteka z enakimi ali podobnimi kliničnimi znaki ali simptomi, kot jih vidimo pri sepsi.

V incidenci sepse v otroškem obdobju opazimo dva vrha pojavljanja, prvega v obdobju novorojenčka in drugega v obdobju dojenčka in majhnega otroka (starost okoli 2 let) (tabela 1). Sepsa se lahko pojavi kadarkoli pri otrocih, ki so posebej ogroženi zaradi oslABLJENE imunske odpornosti, bodisi prirojene ali pridobljene (tabela 2). Za sepso lahko zbolijo otroci v domačem okolju ali v bolnišnici. V bolnišnici največkrat zbole vajo za sepso otroci v enotah za intenzivno zdravljenje, EIT in na hemato-onkoloških oddelkih. Splošna načela preprečevanja in zdravljenja – cepljenje, preprečevanje prenosa, antibiotično zdravljenje, so osnova zdravljenja sepse. Specifična načela zdravljenja pa obsegajo tekočinsko reanimacijo pri bolnikih s šokom, podporo srca in obtočil z inotropnimi, inodilatatornimi in vazopresornimi zdravili, zunajtelesno podporno zdravljenje pri odpovedovanju srca (zunajtelesna membranska oksigenacija, ang. extracorporeal membrane oxygenation-ECMO), pljuč (umetna ventilacija, ECMO), sečil (odstranjevanje prekomernih tekočin s hemofiltracijo in strupenih presnovkov z dializo), jeter (plazmafereza), itd. in popravo motenj strjevanja krvi, elektrolitov.

### Povzročitelji in pogostnost sepse

Med povzročitelji bolnišnične sepse pri novorojenčkih transportiranih iz regionalnih bolnišnic v našo EIT v zadnjih letih prevladujejo glede koagulaze negativni stafilokoki-KNS, pri novorojenčkih s kirurškimi boleznimi pa KNS (69 %) in *Klebsiella spp.* (15 %), nato pa po 4 % *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.* in *Candida albicans*. Pri otrocih, ki so zdravljeni v EIT pa so najpogostejši povzročitelji sepse KNS (37 %), *Candida albicans* (21 %), *Klebsiella spp.* in *Staphylococcus aureus* v 11 % ter *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli* in *Pseudomonas aeruginosa* in cepacia v 5 %.

Pogostnost sepse pri novorojenčkih se giblje med 9 in 25 %, pogostnost hudih bolnišničnih okužb (sepse, pljučnice in okužbe sečil) je bila v zadnjih letih pri novorojenčkih okrog 16 %, pri otrocih pa okrog 13 %. Med njimi je delež otrok s kirurško boleznijo okrog 70 %.

### Patogeneza sepse

Sepso sproži lipopolisaharidna molekula, LPS, ki je propadli del membrane po gramu-negativnih bakterij (in tekoična kislina po gramu-pozitivnih bakterij). V patogenezi sepse si sledijo štiri faze: 1. indukcijska faza: takoj po vdoru antigena (bakterije, toksina) pride do imunskega stika antigena z monociti / makrofagi, plazemskimi humoralnimi faktorji, ki mu sledi fagocitoza in sproščanje topnih vnetnih dejavnikov – citokinov (tumor nekrotizirajočega faktorja, TNF- $\alpha$ ). TNF- $\alpha$  deluje avtokrino in posledica avtokrinega delovanja je 2. faza s sintezo in izločanjem velikih količin citokinov

TNF- $\alpha$  in interleukina - IL-1 $\beta$  iz monocitov/makrofagov. V 3. fazi, imenovani citokinska kaskada sledi nadaljnje povečevanje sinteze in izločanja novih citokinov, adhezijskih molekul in drugih na novo sintetiziranih dejavnikov iz aktiviranih in agregiranih nevtrofilnih levkocitov in limfocitov, monocitov/makrofagov. Procesi aktiviranja potekajo parakrino in endokrino s ciljem čim večje aktivacije in adhezije levkocitov na endotelne celice in njihovo prehajanje v subendotelij in zunajcelični prostor. Sledi 4. zadnja faza sinteze in izločanja sekundarnih dejavnikov in končnih produktov iz propadlih predvsem endotelnih celic in iz na njih adheriranih levkocitov. Ti sekundarni dejavniki in končni produkti propadlih celic so: adhezijske molekule, dušikov monoksid - NO, tkivni plazminogeni aktivator - TPA, citokini, PAF, kisikovi prosti radikali in metaboliti arahidonske kisline (prostaglandini, levkotrieni in tromboksan), ki najbolj povzročajo težko obliko sepse in MOFS-a.

Ob tem pa se vključujejo v patogenezo nastanka sepse in MOFS-a dejavniki vnetja nastalih iz beljakovin vseh 4 kaskadnih sistemov (koagulacijskega, komplementnega, fibrinolitičnega in bradikinin-kininskega), ki jih sproži direktno in indirektno aktiviran Hagemanov faktor XII. Različne vazoaktivne beljakovine, ki se izločajo v šoku iz črevesja, iz osrednjega živčevja in od drugod dodatno prispevajo k nastajanju klinične slike sepse in MOFS-a. Ob tem je istočasno motena presnova ogljikovih hidratov, maščobnih kislin in aminokislin, transport in poraba kisika v celicah.

TNF in ostali vnetni dejavniki delujejo na endotelno celico kapilarnega žilja in jo aktivirajo v pro-vnetno endotelno celico. V tako spremenjeni endotelni celica z oslABLJENIMI stiki med sosednjimi endotelnimi celicami popusti medcelično in celično tesnenje in pade napetost žilne stene. Posledica je beg tekočin v medcelični prostor, padec krvnega tlaka in neuravnoteženost med prekrvavitvijo in celičnimi energetskimi potrebami. V zgodnji fazi sepse je zaradi znižanega perifernega žilnega upora koža topla in rdeča, vendar kasneje postane hladna, zaradi povečanega perifernega žilnega upora. Navkljub povečanemu minutnemu volumnu srca, MVS, ta ne pokrije povečanih energetskih potreb po kisiku in pride do hipoksije. K temu pripomoreta tudi popuščanje srca in dihalna odpoved zaradi zaviralnega delovanja citokinov na miokard in poškodb alveolo-kapilarne membrane pljuč z nastankom akutnega respiracijskega sindroma pljuč, ARDS. ARDS ali "šokovna pljuča" je ena najtežjih oblik dihalne odpovedi, ki se kaže z akutno dihalno stisko, težko hipoksemijo, difuznimi alveolarnimi infiltrati na pljučih, znotrajpljučnimi desno-levimi spoji, neujemanju ventilacije in prekrvavitve in močno povečanim uporom v pljučnih žilah. Končna posledica patogeneze sepse je razvoj najprej toplega nato pa hladnega šoka z MOFS-om.

Tabela 1. Predhodno zdravi otroci in povzročitelji seps

<b>Novorojenček (&lt; 28 dni)</b>	Grupa B streptokok, Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Herpes simpleks virus
<b>Dojenček (&lt; 3 meseci)</b>	Resna bakterijska okužba v 10-15%, bakteriemija v 5%. Sezonske virusne okužbe: RSV pozimi, enterovirusi poleti.
<b>Dojenček, majhen otrok (3 meseci - 24 mesecev)</b>	Tveganje za bakteremijo, če je T > 40°C, L < 5000 ali > 15.000 in pozitivna anmneza izpostavljenosti klici
<b>Hiperpireksija (&gt; 41°C)</b>	Meningitis, bakteriemija, pljučnica, hemoragični šok-encefalopatija sindrom
<b>Vročina s petehijami</b>	Bakteremija, meningitis, meningokok, Haemophilus influenzae tip b, pnevmokok

Tabela 2. Otroci z zmanjšanim imunskim odzivom in povzročitelji seps

<b>Anemija srpastih celic</b>	Pnevmokokna sepsa, meningitis
<b>Asplenija</b>	Inkapsulirane bakterije
<b>Komplement/properdin defekt</b>	Meningokokna sepsa
<b>Agamaglobulinemija</b>	Bakteremije, sinopulmonalne infekcije
<b>AIDS</b>	Pnevmokok, <i>Haemophilus influenzae</i> tip b, <i>Salmonella</i>
<b>Prirojene srčne bolezni</b>	Endokarditis
<b>Centralni venski katetri</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , Korinebakterije, <i>Candida albicans</i>
<b>Malignomi</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Candida</i>
<b>Obsežne opekline, politravma</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> in <i>Staphylococcus epidermidis</i>

Tabela 3. Definicija seps in sindroma sistemskega imunskega odziva Ameriškega združenja za pulmologijo in intenzivno medicino prirejena za otroke

<b>Infekcija-okužba:</b>	Vnetni odgovor v prisotnosti mikroorganizmov (bakterij, virusov, parazitov) ali vdor le-teh organizmov v normalnega zdravega gostitelja
<b>Bakteremija:</b>	Prisotnost živih bakterij v krvi,
<b>Sindrom sistemskega imunskega odziva (SIRS):</b>	Sistemski imunski odgovor na različne hude klinične inzulte: infekcijo-okužbo, travmo, opekline: ti odgovori se manifestirajo z dvema ali večimi od sledečih znakov ali simptomov: Temperatura > 38 °C ali < 36 °C Pulz > 2 SD nad normalo za starost Dihanje > 2 SD nad normalo za starost Levkociti > 12.000 celic/mm <sup>3</sup> , < 4.000 celic/mm <sup>3</sup> , 10 % nesegmentiranih nevtrofilnih levkocitov
<b>Sepsa = SIRS+infekcija:</b>	Sistemski imunski odgovor na infekcijo
<b>Huda sepsa (hud SIRS):</b>	Sepsa (SIRS) v povezavi z odpovedjo organov, hipoperfuzijo ali hipotenzijo. Hipoperfuzija in motnje v perfuziji lahko vključujejo, toda niso omejene samo na laktično acidozo, oligurijo ali akutne spremembe v zavesti
<b>Septični šok (SIRS s šokom):</b>	Sepsa (SIRS) s hipotenzijo navkljub zadostni tekočinski reanimaciji in potrebi po vazopresorjih z ostalimi nepravilnostmi v perfuziji, ki lahko vključujejo, toda niso omejene samo na laktično acidozo, oligurijo ali akutne spremembe v zavesti. Bolniki, ki dobivajo inotropna ali vazopresorna sredstva so lahko normotenzivni, ko najdemo motnje prekrvavitve
<b>Hipotenzija:</b>	Sistolični krvni tlak > 2 SD pod srednjo vrednostjo za starost
<b>Sindrom multiple odpovedi organov (MOFS):</b>	Motnja v delovanju organov pri akutnem bolniku je tako huda, da homeostatski sistemi ne morejo zagotoviti normalnega delovanja organov brez naše intervencije.

## Diagnoza sepse

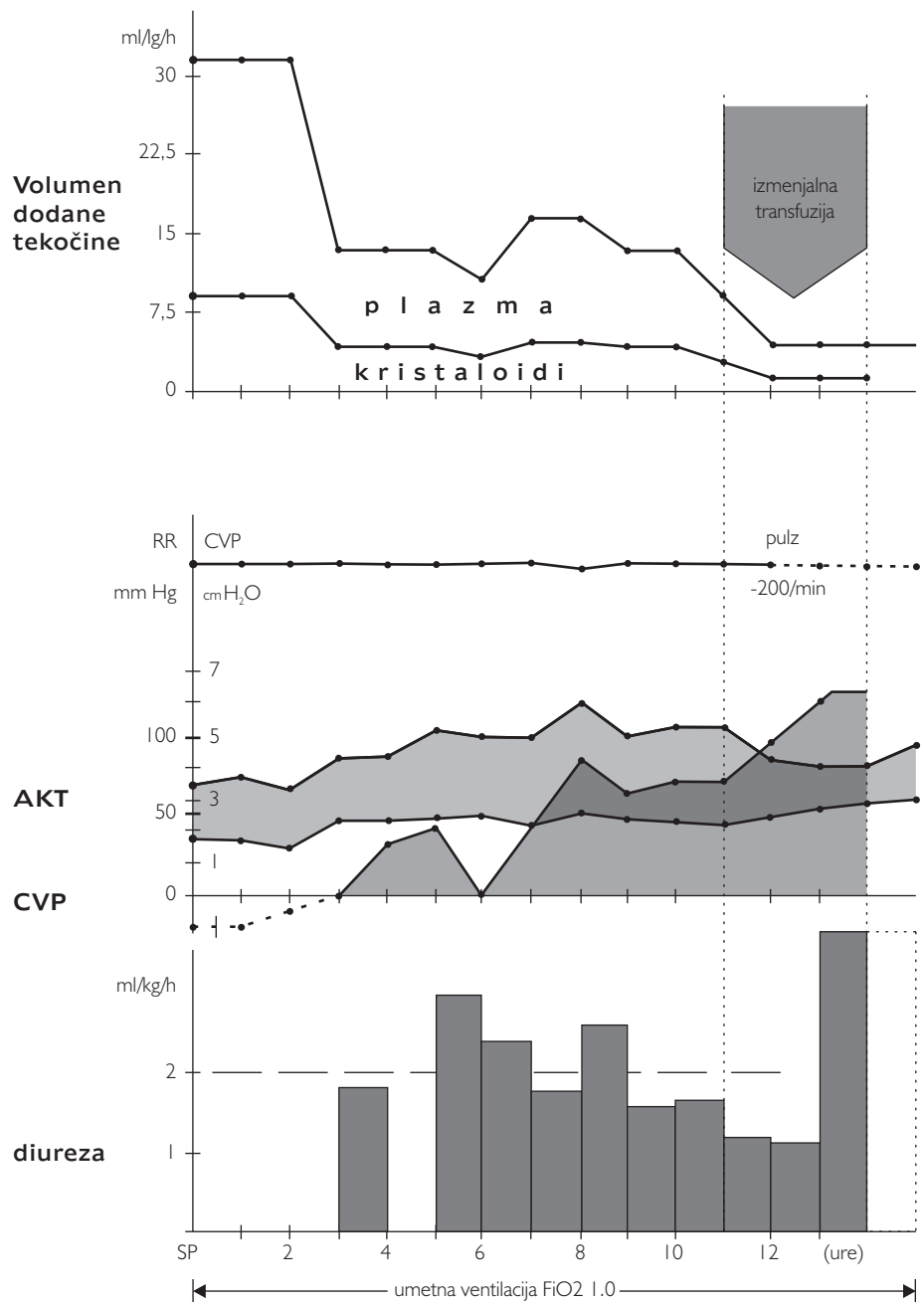
Diagnozo sepse postavimo najprej po klinični sliki (tabela 3). Pri sepsi in težji obliki sepse, septičnem šoku, se najprej pojavijo visoka temperatura, mrzlice, hitro dihanje (hiperventilacija), tahikardija, kožne spremembe (petehialne krvavitve, ekhimoze, obsežne nekroze kože in podkožja, difuzna rdečica kože in celulitis), spremembe v obnašanju zaradi prizadetosti osrednjega živčevja (zmedenost, prekomerna aktivnost, zaskrbljenost, letargija, zaspanost in celo koma). Pozni znaki sepse so nizek krvni tlak s podaljšanim časom kapilarne polnitve, cianozo, oligurija ali anurija, znaki akutne dihalne stiske z dihalno odpovedjo in srčnim popuščanjem.

Po kliničnem pregledu odvzamemo kužnine (kri, likvor, urin, sekret iz dihal, kožna sprememba, eksudate ali abscese) in jih pošljemo v mikrobiološki laboratorij za pregled in laboratorijske preiskave krvi (hemogram s kompletno krvno sliko, koagulogram in zgodnje kazalce vnetja – CRP, prokalcitonin, določene citokine, na primer IL 6 in TNF).

## Zdravljenje sepse

Zaradi hitrega poteka sepse, moramo po odvzemu kužnin in laboratorijskih preiskavah krvi začeti z antibiotičnim zdravljenjem, ki je najprej izkustveno, po dobljenih pozitivnih kužninah pa usmerjeno. Ko je v ospredju klinične slike septični šok moramo takoj začeti z agresivno tekočinsko reanimacijo - antišokovnim zdravljenjem, ki preprečuje napredovanje v ireverzibilni šok z dokončno MOFS in smrtjo. Sočasno moramo zdraviti tudi odpovedovanje različnih organskih sistemov, med njimi sta najbolj v ospredju odpoved dihanja in srčno popuščanje. Zdravljenje zajema najprej neinvazivni hemodinamski monitoring, kateremu sledi nastavitev invazivnega hemodinamskega monitoringa, ki ga istočasno uporabljamo tudi za hitro dovajanje tekočin in inotropno in vazopresorno podporo srca in obtočil. Zgodnja intubacija septičnega otroka je "conditio sine qua non", saj omogoča odprtost dihalnih poti in zmanjšanje dihalnega napora, ki še dodatno hemodinamsko ogroža že tako nestabilnega otroka in otroka z moteno zavestjo. Z neinvazivnim in invazivnim načinom spremljamo oksigenacijo in ventilacijo otroka in opravimo rentgensko sliko pljuč, ki pokaže stanje pljuč, velikost srčne sence in položaje vstavljenega endotrahealnega tubusa in centralnih venskih in arterijskih katetrov in sond za razbremenitev želodca.

Agresivna tekočinska reanimacija naj se začne takoj skozi dve (2) žilni kanili, zadosti veliki, da lahko tekočine spustimo hitro – v bolusu. V primeru, da ne moremo vstaviti kanili v žilo, se odločimo in uporabimo alternativno žilno pot skozi kost v kostni mozeg – intraosalna žilna pot in to celo dve v vsako nogo – piščal po eno, če je to potrebno. Šele ko smo že dali otroku v septičnem šoku začetno količino tekočin, se odločimo za vstavev osrednjega venskega katetra skozi globoke vene na vratu ali še bolje v ingvinalnem kanalu. Pri motnjah koagulacije se raje odločamo za pristop skozi femoralno veno ali zunanjo jugularno veno na vratu, ker lahko krvavitev kontroliramo in zaustavimo z direktnim pritiskom na vbodno mesto. Zadnje raziskave v zdravljenju septičnega šoka so potrdile naše klinične domneve, da so bolniki, ki so v začetnem antišokovnem zdravljenju prejeli 40 mL/ kg do 60 mL/ kg telesne teže v prvi uri zdravljenja imeli občutno boljše preživetje, kot tisti bolniki, pri katerih nismo uspeli dati tako velikih količin tekočin (Slika 1). Zdravimo vedno najprej s kristaloidnimi tekočinami (raztopina 0,9 % NaCl ali Riger laktata), nato pa uporabimo še koloidne raztopine. Od koloidnih raztopin uporabimo humane albumine pri majhnih otrocih in novorojenčkih, pri večjih otrocih pa lahko tudi raztopine škroba ali želatine. Zaradi pridruženih koagulacijskih motenj je najbolje čim preje uporabiti otopljeno sveže zmrznjeno plazmo in zaradi anemije, ki je spremljevalka septičnih obolenj popraviti anemijo s transfuzijo koncentriranih in filtriranih eritrocitov. Začetna tekočinska reanimacija mora v najkrajšem času napolniti izpraznjena obtočila, nato pa z njo nadaljujemo s tako hitrostjo, da vzdržujemo zadostno prekrvavitev in arterijski krvni tlak.



Slika 1. Tekočinska reanimacija pri deklici z meningokokno sepso in krvavitvijo v nadledvično žlezo, Waterhouse-Friderichsenovim sindromom

Legenda: Arterijski krvni tlak, AKT; osrednji venski tlak, CVP

Ker je miokard že zelo zgodaj v poteku sepse še posebej pa v septičnem šoku okvarjen, pride do srčnega popuščanja. Srčno popuščanje zdravimo zgodaj z zdravili v trajni infuziji, ki jih lahko titriramo, glede na potrebe. Uporabljamo in otropra (Dopamin, Dobutamin), vazopresorna (Adrenalin in Noradrenalin), inodilatatorna (milrinon) in vazodilatatorna (na-nitroprusid) zdravila, ki jih dodajamo ali odvajamo glede na hemodinamsko stanje srca in obtočil. Vazodilatatorna sredstva v septičnem šoku uporabljamo le izjemoma. Neinvazivno sledenje delovanja srca z ultrazvokom za srce in invazivno s pomočjo metode enkratne transpulmonalne termofilicije in analize pulzne krivulje s pomočjo katetrov vstavljenih za merjenje CVP in arterijskega tlaka (aparati PiCCO, firma PULSION MEDICAL Systems) omogoča danes v naši EIT

sodobno vodenje otrok s septičnim šokom in sprotno prilagajanje odmerkov tekočin in zdravil. Metoda s PiCCO-m aparatom omogoča stalno (ang. beat-to-beat) merjenje MVS iz analize in izračuna pulznega vala, znotrajtorakalni volumen krvi (ang. intrathoracic blood volume, ITBV), ki je volumetrična mera polnitvenega volumna (ang. cardiac preload), srčni indeks (ang. cardiac function index, CFI), ki odseva krčljivost miokarda, upor proti iztisu iz levega prekata (arterijski tlak in sistemski žilni upor), predvsem pa in tudi zunajžilni volumen vode v pljučih (ang. extravascular lung water, EVLW), ki je pokazatelj pljučnega edema pri povečanih vrednostih in spremembe v utripnem volumnu (ang. stroke volume variation, SVV) pri spremembah transpulmonalnega tlaka otrok, ki so na umetnem predihavanju. Pomembno je poudariti, da ne smemo pozabiti, da je motena tudi presnova tako bolnega otroka, zato moramo redno spremljati in zdraviti hipoglikemijo, hipofosfatemijo, hipomagnezemijo in acidozo.

Pri izbiri antibiotikov sledimo navodilom o najboljšem izkustvenem zdravljenju z antibiotiki pri otrocih, ki ga je izdala komisija Kliničnega centra v Ljubljani in ki jih sprotno dopolnjuje z novimi dognanji. V načelu uporabimo 2 ali celo tri antibiotike v najvišjih določenih odmerkih in to dane direktno v žilo.

Ko pride do nadaljnega odpovedovanja organov kot so ledvica, jetra in osrednje živčevje smo v zadnjem primeru lahko brez moči, če pride do hudega možganskega edema in krvavitev. Akutno ledvično odpoved zdravimo s hemodializo in hemofiltracijo, jetrno okvaro lahko olajšamo s plazmaferezo in v najtežjih primerih s transplantacijo jeter. Stalno elektrofiziološko spremljanje aktivnosti osrednjega živčevja s CFM (ang. cerebral function monitor), nam pomaga prepoznati sprožanje prekomerne električne aktivnosti v možganih ali električno tišino. Pred nastavitvijo elektrod je potrebno posneti standardni elektroencefalogram, EEG in opraviti ultrazvok glave ali računalniško tomografsko slikanje glave (CT glave). Pri novorojenčkih in dojenčkih pa lahko z Doplerskim ultrazvokom spremljamo pretoke v žilah osrednjega živčevja in ocenjujemo zadostnost pretokov. Hude oblike dihalne odpovedi – ARDS zdravimo s pomočjo visokofrekventne oscilacijske ventilacije in ko je prisotna huda pljučna hipertenzija dodamo selektivni širilec pljučnega žilja, plin dušikov monoksid – NO v dozah 20 do 40 delčkov na milijon (ang. parts per milion, ppm). Pri novorojenčkih in dojenčkih smo uspešno uporabili tudi umetni surfaktant, saj pri ARDS-u pride do sekundarnega pomanjkanja naravnega surfaktanta in zato sesedanja pljuč. Če navkljub temu hipoksična dihalna odpoved ostaja, potem se odločimo za mirovanje pljuč in oksigenacijo s pomočjo zunajtelesne membranske oksigenacije, ECMO-m (ang. extracorporeal membrane oxygenation). Pri motnjah strjevanja krvi, se o zdravljenju odločamo glede na vrsto motnje. Če nastopi diseminirana intravaskularna koagulopatija, DIK, uporabimo otopljeno sveže zmrznjeno plazmo v kratkotrajnih infuzijah (v 1- ali 2-urni infuziji) na 6 do 12 ur, v dozah 10 – 20 mL /kg telesne teže. V primerih trombocitopenije dodamo trombocitno plazmo in sicer eno dozo na 5 do 10 /kg telesne teže, pomanjkanje antitrombina III pa korigiramo s tovarniškim pripravkom Kybernin. V bolj specifičnih motnjah strjevanja krvi se posvetujemo s pediatričnim hematologom. V primerih motenj v strjevanju krvi s trombozami se odločamo za zdravljenje na osnovi teže klinične slike in vedno po posvetu s pediatričnim hematologom ali zdravnik internisti iz Kliničnega oddelka za žilne bolezni, Bolnišnice v Trnovem. Izmenjavo krvi (eksangvino transfuzijo) ali plazmaferezo v zdravljenju hude sepe več ne uporabljamo.

## **Protivnetno zdravljenje**

Proti-vnetno zdravljenje je, čeprav je kar nekaj člankov na to temo, še vedno bolj ali manj v fazi raziskav in še vedno ni prineslo pričakovanega izboljšanja po uporabi teh zdravil. V naši EIT smo uporabljali samo glukokortikoide v visokih dozah, vendar jih danes uporabljamo samo v primerih, da gre za odpoved nadledvične žleze, kot na primer pri meningokoni sepsi s krvavitvijo v nadledvično žlezo in še to v nižjih dozah. Danes se že pojavljajo članki, ki ponovno podpirajo zdravljenje bolnikov s septičnim šokom z nizkimi dozami glukokortikoidov v trajanju 5 – 10 dni. Rekombinantni humani

aktivirani Protein C, endogeni protein, ki pospešuje fibrinolizo in inhibira tvorbo proteina, naj bi po zadnjih raziskavah zmanjšal možnost smrtnega izhoda za 19 %, če so ga dajali bolnikom s sepsa. Vsekakor je potrebno še počakati, kaj bodo prinesle še raziskave, ki potekajo. Pri novorojenčkih pri hudih sepsah še vedno dajemo imunoglobuline. Nekatera poročila navajajo možno znižanje smrtnosti od 20 % na komaj 3.3 % pri novorojenčkih, ki so dobivali 4 dni IUIG obogatene z IgM v dozi 250 mg /kg telesne teže na dan. Zdravljenja s monoklonskimi protitelesi, antioksidansi, inhibitorji sinteze arahidonske kisline itd. pri nas nismo uporabljali ne v raziskovalne namene, ne v klinični praksi. Veliko je bilo pisanja o modularni dietni prehrani, ki naj bi spremenila sestavo fosfolipidnih membran celic, ki naj bi zato tvorile manj metabolitov arahidonske kisline, predvsem PgE2. Taki prehrani so dodani tudi arginin, cistein, nukleotidi, histidin in vitamini, ki naj bi zmanjšali možnost nastanke sepse preko zviševanja vseh limfocitov, T limfocitov in T4.

### **Sklep**

Sepsa in septični šok je sistemsko obolenje s še vedno visoko smrtnostjo. Zgodnja prepoznavna ob dobrem kliničnem znanju je najboljša popotnica za dober uspeh zdravljenja. Če zamudimo začetek zdravljenja sepsa preide v septični šok, ki je visoko smrtna bolezen navkljub sodobnim možnostim zdravljenja. V šoku je zadostna tekočinska reanimacija pogoj za začetek vsega ostalega zdravljenja. Zaradi motenj v strjevanju krvi od koloidov uporabljamo otopljeno sveže zmrzljivo plazmo in trombocitno plazmo. Možnosti podpore organov, ki so odpovedali so iz dneva v dan boljše, le pri odpovedovanju osrednjega živčevja le tega ne moremo podpreti z neko zunajtelesno podporo, ki je sicer na voljo za vse ostale organe. Protivnetno zdravljenje je še vedno v fazi raziskav.

### **Priporočena literatura**

1. Grosek Š., Moder B., Petreska M., Primožič J., Derganc M., Dragaš A.Z., Bufon-Lužnik T., Škerl M. Nadzor bolnišničnih okužb v multidisciplinarni enoti za intenzivno terapijo otrok . Slov. pediatr., 1998; supl. 1, 164-.
2. Hayden WR. Sepsis terminology in pediatrics. J. Pediatr 1994;124:653-7.
3. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. JAMA 1991; 266(9): 1242-5.
4. Giroir BP, Levin DL, Perkin RM. Shock in Levin D L, Morris FC eds. Septic shock. Essentials of pediatric intensive care. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1997: 280-301.
5. Grosek Š., Primožič J., Zupančič Ž. Primer uspešnega zdravljenja otroka z Waterhouse-Friderichsenovim sindromom. Jug Pediatr 1987;30 Supl 1:177
6. Grosek Š., Primožič J. Tekočine, ki jih uporabljamo pri zdravljenju šoka. V:Primožič J., Derganc M. eds. Dvodnevni tečaj iz reanimacije otroka.Klinični center Ljubljana, 2001, 33-39.
7. Derganc M. Novosti v diagnostiki in zdravljenju sepse pri otrocih.V: Kržišnik C in Battelino T eds. Izbrana poglavja iz pediatrije 13. Medicinska fakulteta univerze v Ljubljani .2001; 91-97.
8. Derganc M. Fluid resuscitation in children. Pediatric Update Special 2001;13-14.

## SEPSA PRI ODRASLEM BOLNIKU

Ana Špec-Marn

### Uvod

Sepso prepoznamo, kot sistemski vnetni odgovor organizma na okužbo. Število septičnih bolnikov se v zadnjem času povečuje, razmerje med po Gramu pozitivnimi in po Gramu negativnimi povzročitelji ostaja skorajda nespremenjeno, naraščajo stroški zdravljenja in kljub vsem naporom pri preprečevanju sepse in zdravljenju teh bolnikov, predstavlja sepsa v enotah intenzivnega zdravljenja enega najpogostejših vzrokov smrti.

V določenih stanjih (npr: šok, operacije) se mehanizmi naravne odpornosti lahko porušijo. K temu mnogokrat pripomoremo tudi sami z nekontrolirano uporabo široko-spektralnih antibiotikov in različnimi invazivnimi posegi. Ne nazadnje se ljudje močno razlikujejo med seboj glede na sprejemljivost za različne povzročitelje okužb (npr: cirotiki, sladkorni bolniki).

### Patogeneza sepse

Pri bolniku na oddelku za intenzivno zdravljenje pomembno vlogo v vzdrževanju homeostaze mehanizmov naravne odpornosti pred mikrobi igraata neokrnjena črevesna in jetrna funkcija.

Najpogosteje se črevesna sluznica okvari zaradi šoka in sicer zaradi zmanjšane dobave kisika črevesni sluznici, povečanih potreb po kisiku in neenakomerne porazdelitve kisika v črevesnih resicah (specifičnost krvnega obtoka v črevesni resici). Do okvare črevesne sluznice pride tudi med samo reperfuzijo zaradi sproščanja prostih kisikovih radikalov. Le – ti okvarjajo zlasti površinski sloj črevesne sluznice. Posledica okvare črevesne sluznice je prekinjena naravna obrambna linija med črevesno votlino in notranjostjo organizma, kar omogoči translokacijo bakterij in endotoksinov v mezen-terijalne bezgavke in portalni krvni obtok.

Jetra sodelujejo v vzdrževanju homeostaze mehanizmov naravne odpornosti pred mikrobi s kontrolo endotoksemije in bakteriemije, z reguliranjem tvorbe medijatorjev iz fagocitov, inaktivacijo medijatorjev in sintezo proteinov akutne faze. Če je funkcija jeter okrnjena, preidejo bakterije in endotoksini v sistemski krvni obtok, kjer sprožijo vrsto dogajanj, ki vodijo v sepsu.

Osnovna dogajanja, ki vodijo do sepse, so interakcije med elementi gostiteljevega imunskega sistema in makromolekularnimi sestavinami mikrobov. Prvi se aktivira sistem nespecifične obrambe-komplementni sistem, in sicer preko alternativne poti (endotoksin). Komplementni sistem sam ali pa sestavine celične stene mikrobov aktivirajo še druge kaskadne sisteme, kot so koagulacijski-fibrinolitični in kininsko-kalikreinski sistem. Ob tem se sproščajo lizosomalni encimi, vazoaktivni peptidi in prostaglandini. Pride do vazodilatacije, povečane prepustnosti kapilar in tvorbe strdkov. Komponente komplementa  $C_{3a}$  in  $C_{5a}$  delujejo tudi kemotaktično na polimorfonuklearne levkocite (PMN) in monocite, aktivirajo dejavnik sproščanja trombocitov (TRF), ki deluje kemotaktično na makrofage, fibroblaste, endotelijske celice. Mononuklearni fagociti po stiku s takimi mikrobialnimi molekulami sproščajo tako imenovane citokine, med njimi interleukin-1 (IL-1) in tumor nekrozni faktor -  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

Če je lokalno vnetje zelo močno se prično citokini - majhne, hormonom podobne peptidne molekule s številnimi biološkimi učinki in drugi vnetni medijatorji sproščati v sistemski krvni obtok. S svojimi učinki posredujejo med celicami imunskega sistema in metabolizmom. Stimulirajo kompleksne in koordinirane imunske in metabolne



odgovore, usmerjene v uničenje mikrobov, obnovo poškodovanih tkiv in obnovo funkcije prizadetih organov. Citokine izločajo številne celice, kot so makrofagi, limfociti T in B, mastociti, fibroblasti in endotelijske celice.

K citokinom prištevamo: tumor nekrozni dejavnik (TNF), interleukine (IL), interferon, kolonije stimulirajoči dejavnik ter dejavnike transformiranja rasti (TGF). Poznamo provnetne citokine, ki so ključni medijatorji vnetja (IL-1, IL-6, IL-8, TNF) in protivnetne citokine (IL-4, IL-10, IL-13).

Ti cirkulirajoči citokini reagirajo s specifičnimi receptorji na ciljnih organih in povzročajo sistemske učinke. Najpomembnejši učinki so: povišana telesna temperatura, levkocitoza, aktivacija imunskega in koagulacijskega sistema, povišana sedimentacija, znižanje koncentracije cinka (Zn) in železa (Fe). Razen tega citokini stimulirajo sintezo proteinov akutne faze v jetrih in ščitijo organizem pred mikrobi in okvaro tkiv. IL-1 je skupaj s TNF glavni dejavnik, odgovoren za sistemske učinke vnetja. Oba sta močna pirogena in lahko povzročata hipotenzijo. Stimulirata svojo lastno produkcijo kot tudi IL-6, ki je najmočnejši aktivator sinteze proteinov akutne faze v jetrih. Vplivata tudi na nastajanje oksidantnih molekul, ki še okrepijo nastajanje citokinov. Po začetnem dražljaju se tako sproži kaskada provnetnih citokinov.

Skupaj s kateholamini, glukokortikoidi, citokini pospešujejo glikogenolizo in glukoneogenezo. IL-1 in TNF stimulirata katabolizem skeletnih mišic in beljakovin, povečata sintezo glutamina in izplavljanje glutamina in drugih aminokislin iz tkiv. Ta povečana dobava aminokislin iz perifernih tkiv je izjemnega pomena za sintezo proteinov akutne faze, sintezo imunoglobulinov in glutatona v jetrih, za prehrano celic imunskega sistema ter glukoneogenezo. TNF in IL-1 lahko povzročata tudi resorbcijo kosti, inhibirata proteoglikansko sintezo v hrustancu, povzročata lipolizo, sproščanje levkocitov iz kostne sredice in aktivacijo levkocitov. Med vnetjem sta skupaj z glukokortikoidi navzoča pri spremembah v tkivni koncentraciji Zn. Zniža se koncentracija Zn v plazmi, mišicah, koži, zviša pa se tam, kjer je povečana celična aktivnost (jetra, ledvice, kostni mozeg in timus). Zn je namreč nujen za normalne fiziološke funkcije imunskega sistema.

Poleg ostalih učinkov citokini neposredno aktivirajo hipotalamo-hipofizno os in sekrecijo kortikotropin-releasing hormona. Stimulirajo tudi sekrecijo ACTH in pospešijo sintezo glukokortikoidov.

Glukokortikoidi delujejo zaviralno na akutno vnetje, povzročajo zmanjšano nastajanje IL-1 in TNF in drugih provnetnih citokinov. Glukokortikoidi, za katere je ponovno oživelno zanimanje, naj bi delovali zaviralno na nastajanje provnetnih citokinov tako, da povzročajo nastanek  $\text{I}\kappa\text{B} - \alpha$ , ki je inhibitor jedrnega dejavnika (nuclear factor) -  $\text{NF}\kappa\text{B}$ , ki je nujen za nastajanje provnetnih citokinov. Poleg tega naj bi zmanjšali nastajanje ciklooksigenaze (type-2 cyclooxygenase, COX-2), povečali dovzetnost za adrenergike in bili vključeni v "zdravljenju relativne insuficience" nadledvične žleze.

Bioaktivni lipidi, ki nastajajo v procesu vnetja z aktivacijo fosfolipaze  $A_2$  (nahaja se v makrofagih, nevtrofilcih, tkivnih bazofilcih, endotelijskih celicah in trombocitih), in katalizira sproščanje arahidonske kisline iz membranskih fosfolipidov, imajo tudi pomembne učinke v vnetnem procesu.

Iz arahidonske kisline v nadaljni presnovi po ciklooksigenazni poti nastajajo prostaglandini, prostaciklin in tromboksan; po lipooksigenazni poti pa levkotrieni. Prostaglandini imajo značilno provnetno delovanje z vazodilatacijo, povečano prepustnostjo kapilar in bolečino. Podobno delujejo tudi levkotrieni, ki povečujejo prepustnost ožilja in so močni kemotaktični dejavniki, delujejo bronhokonstriktorno in vazokonstriktorno.

Z degranulacijo PMN in pa v metabolizmu eikozanoidov (metaboliti arahidonske kisline) nastajajo kisikovi prosti radikali (reactive oxygen species, ROS), ki okvarjajo celične membrane.

Pospešeno je tudi nastajanje dušikovega oksida (NO) s stimulacijo inducibilne NO sintaze. NO ima varovalno, pa tudi škodljivo delovanje. Naj bi imel pomembno vlogo

v nastanku hipotenzije in depresiji miokarda pri septičnih bolnikih. V kombinaciji s superoksidom tvori peroxinitrite, ki so zelo toksični.

Čeprav je povsem jasno, da imajo citokini izjemno pomembno vlogo v normalnem odgovoru organizma na okužbo, pa je jasno tudi to, da imajo osrednjo vlogo v patogenezi sistemskega vnetnega odgovora, sepse in septičnega šoka. Najpomembnejši učinek, ki ga imajo ti medijatorji v patogenezi šoka so učinki, ki vodijo k zmanjšanju cirkulirajočega volumna in vazodilataciji. TNF- $\alpha$  na primer neposredno in posredno povzroča poškodbo endotela kapilar. Ta poškodba ima za posledico izgubo znotraj žilne tekočine v zunajcelični prostor. TNF- $\alpha$  prav tako modificira funkcijo celičnih membran v skeletnih mišicah tako, da se tekočina posledično sekvestrira v celicah.

Sistemeski odgovor je v osnovi koristen, če pa traja dalj časa in je preveč intenziven, pa lahko postane nevaren in lahko celo ogroža življenje bolnika. Vodi namreč do okvar posameznih organov, med katerimi so najpogosteje prizadeta pljuča (akutni respiratorni distress sindrom - ARDS), lahko pa vodi tudi do odpovedi več organov (angl. multiple organ failure - MOF).

### **Patofiziologija sepse**

V vnetnem odgovoru na vdor tujih antigenov, mikrobov ali njihovih produktov v kri, se v organizmu sproži kaskada dogajanj vključno s sproščanjem citokinov iz makrofagov, kar ima za posledico sistemesko vnetje. Začetni pojavi v mikrocirkulaciji so si podobni ne glede na vrsto stresorja, ki je sprožila vnetje. Znano je, da se v sepsi poveča mikrovaskularna permeabilnost na nivoju postkapilarnih venul, spremeni se perfuzija in reološke lastnosti krvi. Klinični pomen teh sprememb je zaradi tega ker le-te vplivajo na tekočinsko bilanco in hemodinamiko.

V zgodnji, tako imenovani hiperdinamični fazi prevladujejo hemodinamske posledice zmanjšane cirkulirajočega volumna in vazodilatacije. Zaradi vazodilatacije arterij se zmanjša periferni žilni upor (PŽU). Če se periferna rezistenca zelo zmanjša se zniža tudi sistemeski krvni tlak (SKT) razen, če se ne poveča srčni minutni volumen (MVS). Tako se na račun povečanega MVS vzdržuje normalen SKT. Za bolnike v hiperdinamični fazi je značilno, da imajo povečan MVS, normalen SKT, zmanjšan PŽU. MVS se v tej fazi dobro vzdržuje saj se zaradi zmanjšanja PŽU poveča venski dotok in to navkljub znižanju tlaka v sistemeskih kapacitančnih žilah zaradi sistemeske vazodilatacije in izgube plazemskega volumna (povečana prepustnost žilja). Če se pojavi hipotenzija v tej zgodnji fazi bomo uspešni že z nadomeščanjem manjkajočega volumna. Če tako nadomeščanje ne popravi hipotenzije je vzrok za hipotenzijo lahko prekomerna vazodilatacija ali prizadeto srce, ki ne more več ustrezno povečati MVS glede na zmanjšan PŽU. V kasni fazi sepse pa običajno prevladuje depresija miokarda, kar ima za posledico zmanjšanje MVS na normalne ali subnormalne vrednosti. Hipotenzija, ki ob tem nastopi je izrazita in praktično neobvladljiva, prisotni so znaki sistemeske hipoperfuzije organov kar vodi v napredujoče anoksično – ishemične okare tkiv in v končni fazi smrt. Z radionuklidno angiografijo so dokazali, da imajo septični bolniki ob sicer dilatiranjem levem in desnem prekatu, zmanjšano izstisno frakcijo levega in desnega prekata. Pri bolniku s septičnim šokom bomo z hitro infuzijo povečali end-diastolni volumen ne pa tudi end-diastolne polnitvene tlake, kar kaže na povečano komplijanso prekatov. Sicer je komplijansa prekatov pri preživelih pomembno večja, kot pri umrlih. Septični šok, ki vodi v smrt, ima nekaj hemodinamskih značilnosti in sicer znatno zmanjšanje utripnega dela levega prekata in povečan pljučni zagozditveni tlak. Zmanjšanje MVS korelira z umrljivostjo. Smrt nastopi večinoma zaradi MOF-a, ali na kateholamine refrakterne hipotenzije.

Okvara srca je reverzibilna pri preživelih. Vzrok za to okvaro naj dokazano ne bi bila globalna ishemija srca zaradi neustreznega koronarnega pretoka, temveč prisotna cirkulirajoča substanca, ki depresorno deluje na srce in, ki pomembno vpliva na jakost in hitrost skrčenja srčnih mišičnih celic. Eksperimentalno so ugotovili, da se

izstisna frakcija zmanjšuje prva dva dni in se pri preživelih septičnih psih normalizira po 10 dneh. Možne razlage za srčno okvaro pri bolnikih s septičnim šokom so še: neposredni negativno inotropni učinek vnetnih medijatorjev, nastanek inhibitornega proteina – G, downregulacija  $\beta$ -adrenergičnih receptorjev, kar ima za posledico refraktornost srčne mišice na kateholamine in povečano nastajanje inducibilne NO – sintaze.

V zadnjem času poročajo o patološko visokih vrednostih srčnega troponina (cTnI) pri bolnikih s sepsa ali septičnim šokom, kar sicer ni še povsem pojasnjeno, čeprav visoke vrednosti cTnI pravzaprav pomenijo ireverzibilno okvaro srčnih celic.

Celo, če imamo klinično sprejemljive vrednosti SKT in MVS so lahko prisotni znaki nenormalne redistribucije sistemskega krvnega obtoka in neustreznega porabljanja kisika. Za septične bolnike je značilno, da so kljub povečani presnovi in povečanim potrebam po kisiku nezmožni povečati ekstrakcije kisika ( $O_2ER$ ). Ta nezmožnost porabljanja kisika naj bi nastala zaradi vzpostavitve arterijske – venskih obvodov, mikroembolizacij, povečane difuzijske razdalje med kapilarami in celicami (edem in zmanjšana gostota kapilar) in možne toksične okvare oksidativne fosforilacije. Zaradi naštetega se oksigenirana kri preusmeri v tkiva, ki ne potrebujejo tak pretok za svoje metabolne potrebe (nonnutrient blood flow), tkiva z okvarjeno mikrocirkulacijo pa ne dobijo dovolj oksigenirane krvi za svoj aerobni metabolizem. Klinično se takšno stanje manifestira, kot hiperdinamična cirkulacija z visokim MVS. Transport kisika ( $DO_2$ ) je supranormalen, v mešani venski krvi je vrednost  $S_vO_2$  visoka, kar kaže na nizko  $O_2ER$ . V tem stanju je poraba kisika ( $VO_2$ ) direktno odvisna od  $DO_2$  in sicer v območju normalnega in povišanega  $DO_2$ . V sepsi ni bifazične povezave  $VO_2$  in  $DO_2$ , ki je značilna za fiziološke razmere, za sepsa je značilna patološka odvisnost  $VO_2/DO_2$ . Klinično imamo znake hipoperfuzije nekaterih organskih sistemov in pa sistemsko laktično acidozo.

Je pa pri nekaterih septičnih bolnikih lahko prisotna povečana koncentracija laktata v krvi in sicer ob visoki vrednosti piruvata in normalnem razmerju laktat: piruvat, kar v bistvu ni značilnost anaerobnega metabolizma. Ta pojav brez acidemije je pogostejši pri kronični sepsi. Nizka  $O_2ER$  je v tem primeru lahko posledica visokega MVS, kopičenje laktata pa posledica direktnega metabolnega učinka, ki ni odvisen od  $DO_2$ .

### **Definicije, diagnoza in etiologija**

Bolnik mora imeti izpolnjena 2 ali več od naslednjih pogojev, da lahko potrdimo, da ima sepsa: temperaturo več kot  $38^{\circ}C$  ali manj kot  $36^{\circ}C$ , frekvenca srčnega utripa mora biti nad 90 v minuti, frekvenca dihanja mora biti več kot 20 v minuti ali delni tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi ( $paCO_2$ )  $< 4,27$  kPa (32 mmHg), levkociti morajo biti nad  $12000/l$  ali manj kot  $4000/l$ , oziroma mora biti prisotnih  $> 10\%$  nezrelih oblik v diferencialni krvni sliki in znano mora biti mesto okužbe.

Velikokrat se zgodi, da nam rezultati mikrobioloških testiranj niso takoj na voljo, v takih primerih si pomagamo z natančno anamnezo, fizikalnim pregledom bolnika in usmerjenimi preiskavami.

Huda sepsa je definirana kot sepsa z znaki motenega delovanja organov, hipoperfuzije in hipotenzije.

Septični šok je definiran, kot huda sepsa in hipotenzija (vrednost sistolnega tlaka  $< 90$  mmHg ali znižanje tlaka za  $> 40$  mmHg) kljub ustreznemu volumskemu nadomeščanju in ostalim terapevtskim ukrepom. Prisotni so znaki hipoperfuzije organov in motenega delovanja organov.

V klinični praksi bomo na možnost sepse pomislili kadar je npr. bolnik s pljučnico, znaki akutnega pielonefritisa, ali akutnega abdomna podhlajen ali ima vročino, je nemiren in zmeden, hiperventilira, koža mu je vroča in rdeča, ima širok pulzni tlak. Odsotnost enega ali več teh znakov oteži diagnozo (zlasti je potrebno paziti pri starih ljudeh, pri

bolnikih na imunosupresivni terapiji, dehidriranih, pri bolnikih s poprejšnjo srčno okvaro). Pri diagnozi sepse nam pomagajo tudi osnovne in nekatere specifične laboratorijske preiskave (levkociti, diferencialna krvna slika, C-reaktivni protein - CRP, prokalcitonin -PCT, protein C, proinflammatory citokini -IL-6, IL-8, plinska analiza krvi, laktat v krvi). Po potrebi se odločimo še za ciljne laboratorijske preiskave odvisno od prizadetosti posameznih organov. Pri vseh teh bolnikih obvezno vzamemo tudi ustrezne kužnine.

Pomembno mesto v diagnozi in zdravljenju sepse ima arterijski pljučni kateter ter meritve in izračuni, ki jih dobimo s pomočjo tega katetra. Hemodinamske spremenljivke, ki jih dobimo s pomočjo PAK-a in nas opozorijo, da ima bolnik morda sepso so povečan MVS, nizek PŽU in normalen ali zmanjšan SKT.  $VO_2$  je najpogosteje zmanjšana,  $DO_2$  je povečan,  $O_2$  ER je zmanjšana in  $SvO_2$  značilno povečana.

PAK nemorej pomaga pri diagnozi in oceni stanja bolnika, pomaga nam pa tudi pri zdravljenju takega bolnika, saj lahko nadzorovano vodimo tekočinsko terapijo (optimalni polnitveni tlaki za desno (CVP) in levo srce (PZT) in obenem lahko na podlagi meritev (PZT in SKT) in izračunov (srčni indeks-CI, indeks utripnega dela levega prekata - LVSWI, PŽU) pravočasno v terapijo uvedemo še inotrope ali vazopresorje.

Pazljiva anamneza ali heteroanamneza ter fizikalni pregled nam skupaj z nekaterimi laboratorijskimi preiskavami pokaže smer možnega vzroka okužbe. Iz praktičnih razlogov vedno preverjamo možnost: okužbe centralnega živčnega sistema, okužbe prsnih organov, intrabdominalne sepse ali urosepse, okužbe kože, ran in mehkih tkiv, kateter sepse in primarne bakteremije.

## Zdravljenje

Takoj, ko smo pri bolniku posumili na sepso moramo še na oddelku pričeti z merjenjem krvnega tlaka, srčne frekvence, telesne temperature, frekvence dihanja in urne diureze. Ves čas ocenjujemo stanje zavesti in prekrvavitve kože. Vzamemo ustrezne kužnine in laboratorijske preiskave. Bolniku damo kisik na masko, pričnemo z intravenozno tekočinsko terapijo ter ga premestimo na oddelek intenzivnega zdravljenja.

Metabolizem in potrebe po kisiku so običajno povečane pri septičnih bolnikih. Kljub hiperdinamični cirkulaciji s kompenzatorno povečanim MVS in normalnim ali znižanim SKT pa je transport kisika za siceršnje potrebe nezadosten, kar vodi v tkivno hipoksijo, anaerobni metabolizem, metabolno acidozo ter v končni fazi do MOF-a. Te patofiziološke spremembe so tudi osnova sodobnemu pristopu intenzivnega zdravljenja bolnikov s sepso. Povdarek je na izboljšanju porabe kisika v perifernih tkivih, kar pomeni da je potrebno omogočiti dober perfuzijski tlak vitalnih organov.

Da lahko vodimo zdravljenje takšnih bolnikov je potreben invazivni nadzor s pomočjo arterijskega katetra, pljučnega arterijskega katetra, tonometrije in urinskega katetra. Bolnikom naredimo RTG pljuč in srca ter jih monitoriramo na EKG monitorju, ter spremljamo  $SaO_2$ .

Ker septični šok najbolj ogroža življenje bolnikov moramo čimprej pričeti z ustreznim zdravljenjem. Različne ukrepe zdravljenja delimo v specifične in podporne ukrepe.

Med specifične ukrepe zdravljenja sepse štejemo na prvem mestu antibiotike, ki jih običajno najprej damo empirično, kar pomeni da damo takšno kombinacijo antibiotikov, ki bo verjetno najustreznejša za mikroorganizem, za katerega sumimo, da je verjetni povzročitelj okužbe, ki je privedla do sepse. K specifičnim ukrepom zdravljenja sepse sodijo tudi vsi operativni posegi, ki so potrebni, da odstranimo izvor okužbe (npr.: absces).

Med podpornimi ukrepi je na prvem mestu terapija z intravenskimi tekočinami (še vedno ni razrešen problem kristaloidov/koloidov, vsekakor je cilj tekočinske terapije ne samo ekspanzija volumna plazme temveč tudi vzdrževanje in povečanje koloidno

ozmotskega tlaka), mehanska ventilacija, razna zdravila (vazoaktivne učinkovine, inotropi, zdravila, ki omejujejo ali modulirajo učinke nekaterih vnetnih medijatorjev – nekatera se še preiskušajo). Na podlagi eksperimentalnih študij poročajo, da naj bi kateholamini delovali inhibitorno na TNF- $\alpha$  in spodbujevalno na IL-6 in IL-10, kar bi dalo misliti, da lahko z intra- in postoperativno infuzijo kateholaminov vplivamo na citokinski odgovor kirurških bolnikov.

Poleg omenjenih podpornih ukrepov namenjenih za čimprejšnjo stabilizacijo kardio-cirkulacijske in respiracijske funkcije so pomembni v zdravljenju sepse še: kontrola telesne temperature, urejanje elektrolitov, krvnega sladkorja, koagulacijskih motenj.

Poročajo, da dajanje aktiviranega proteina C (APC) prepreči aktivacijo koagulacije pri pavijanih, ki so jim povzročili sepso z infuzijo bakterij *E. coli*. Poročajo pa tudi že o uspešnem zdravljenju bolnikov z meningokokno sepso, ki so jim dajali APC.

Pomemben je tudi pravočasen začetek in izvajanje nadomestnega zdravljenja akutne ledvične odpovedi ter zdravljenje anemije.

V multicentrični randomizirani in kontrolirani klinični študiji so dokazali, da je bilo preživetje tistih bolnikov, ki so jim vzdrževali koncentracijo hemoglobina med 70 in 90 g/l višje, kot preživetje skupine bolnikov, ki so jim vzdrževali koncentracijo hemoglobina med 100 in 120 g/l. Pri odločanju za transfuzijo moramo upoštevati vpliv na transport kisika in vnetni odgovor organizma, viskoznost krvi, prisotnost srčnega obolenja, način nastanka anemije, ali je ta akutna ali kronična in pa voljo bolnika, kar v bistvu pomeni dobro klinično presojo lečečega zdravnika in je ne more nadomestiti enkratno določena vrednost hemoglobina. Za srčne bolnike se priporoča vzdrževanje koncentracije hemoglobina med 10 – 12 g/l.

Poseben pomen ima pravilno prehranjevanje teh bolnikov. Številni sekundarni medijatorji, ki se sproščajo med poškodbo, vplivajo na metabolne vidike vnetja. S tega stališča se zdi razumno, da lahko s prehrano (lipidi, antioksidanti, aminokisliline) vplivamo na nastajanje proteinov in peptidov, pomembnih za vnetje. Te substance imenujejo imunostance. V literaturi so opisane in znane številne teorije o njihovih učinkih v smislu preprečevanja zgodnjih in poznih zapletov kot posledice odgovora organizma na stres. Med najpomembnejše imunostance štejemo: glutamin, arginin,  $\omega$ -3-maščobne kisline, nukleotide ter številne antioksidante, kot so vitamin E, C,  $\beta$ -karoteni, vitamin B6, n-acetilcistein, selen (Se) .

Prihodnost zdravljenja bolnikov s sepso vidijo raziskovalci v moduliranju sistemskega vnetnega odgovora organizma, ki bo ohranil koristne učinke obrambnega (medijatorskega) odgovora in zavrl škodljive.

## Literatura

1. Arnold J, Little RA. Stress and metabolic response to trauma in critical illness. *Current Anaesth Crit Care* 1991; 2:139-48.
2. Edwards JD. Hemodynamic monitoring in trauma. In: Dhainaut JF, Payen D (eds). *Strategy in bedside hemodynamic monitoring. Update in intensive care and emergency medicine*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer - Verlag; 1991: 197-209.
3. Marshall JC. Infection and the host septic response: implications for clinical trials of mediator antagonism. In: Vincent JL (ed). *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer - Verlag; 1994: 3-13.
4. Grimble RF. Nutritional modulation of cytokine biology. *Nutrition* 1998; 14:634-640.
5. Jolliet P, Slosman DO, Polla BS. Heat shock proteins in critical illness: markers of cellular stress or more. In: Vincent JL (ed). *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer - Verlag; 1994:24-34.
6. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340: 409-417
7. Reinhardt K, Meisner M, Hartog C. Diagnosis of sepsis: novel and conventional parameters. *Advances in sepsis* 2001; 1: 42-51.
8. Muzlovič I. Pristop k bolniku s sepsom. In: Kremžar B. (ed) *šola intenzivne medicine*. Ljubljana: SZIM, 1999: 89-100.
9. Wu AHB. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med* 2001;27:959-961.
10. Christman JW, Blackwell TS, Clark MP. Activation of nuclear  $\kappa$ B in sepsis and ARDS. In: Vincent JL (ed). *Yearbook of Intensive Care Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 1997; 31-41.
11. Bengmark S. Eco immunonutrition: a challenge for the third millennium. *Nutrition* 1998; 14:563-572.
12. Surgenor SD, Hampers MJ, Corwin HL. Optimizing red blood cell transfusion practice. In: Vincent JL (ed). *Yearbook of Intensive Care Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2001; 309-318.
13. Singh S, Wilove CP, Evans TW. Microvascular permeability in experimental sepsis: mechanisms, modulation and management. In: Vincent JL (ed). *Yearbook of Intensive Care Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2000; 80-92.
14. Uusaro A, Russell JA. Could anti-inflammatory actions of catecholamines explain the possible beneficial effects of supranormal oxygen delivery in critically ill surgical patients? *Intensive Care Med* 2000, 26:299-304.
15. Vincent JL, De Backer D. Pathophysiology of septic shock. *Advances in sepsis* 2001;1:87-92.
16. Carlet J. Steroid therapy during septic shock: a second birth. *Advances in sepsis* 2001;1:93-96.

## **MULTIPLE ORGAN FAILURE AS A COMPLICATION IN INTENSIVE CARE PATIENTS**

Vladimir Gašparović

### **Introduction**

Multiple organ failure is a clinical syndrome characterized by functional deterioration of two or more organs or organ systems. The most frequent cause of multiple organ failure is inflammatory process - sepsis, but noninfectious causes are also possible: burns, severe pancreatitis, and politrauma. Development of multiple organ failure in intensive care units is as a rule a complication of such inflammatory or noninflammatory events. This clinical syndrome is a continuing challenge to intensivists, because only its appropriate management gives the acknowledgment to the settings in which it occurs. However, despite advanced technology in intensive care units, possibilities of management of multiple organ failure are limited, and are mostly related to supportive therapy. The success of multiple organ failure management is associated with the number of failing organs - if more organs fail, less is the likelihood of patient survival.

### **Pathophysiology**

It has been repeatedly stated that sepsis is the most frequent cause of organ function deterioration. Monocyte stimulation by exotoxins and endotoxins results in the release of proinflammatory cytokines - mostly tumor necrosis factor alpha and interleukin 1, increased susceptibility of monocytes to aggregation on the endothelium, and enhanced release of other inflammatory and anti-inflammatory cytokines. Stimulation of platelet aggregation and thrombin formation results in thrombosis in microvasculature and impaired circulation in individual organ or organ system. This pathophysiological process causes a cascade of events in multiple organ failure.

### **Patients and methods of measurement**

Patients with multiple organ failure are characterized by impaired function of an individual organ or organ system. As a rule, numerical evaluation of organ functions is avoided, due to a high likelihood of misinterpretation of the degree of failure. Scoring systems to obtain information on clinical condition and the outcome are much more frequently employed. The use of scoring systems reduces the risk of error in the assessment of organ function, and increases the knowledge about the entire condition. Enclosed are the tables of some frequently used scoring systems, i.e. APACHE 2, MOF score, and SOFA score. Place and role of scoring systems will be discussed elsewhere, but their role in organ function assessment is helpful because they consider the function of organs as a whole, and not in isolation.

However, along with the utilization of scoring systems, parameters of individual organ systems must be observed. It should be emphasized that prior to individual numerical indicators determination, clinical examination is obligatory and of major importance - from inspection to further physical methods of gaining insight into a patient's clinical condition.

Respiratory function is assessed by rate of respiration, blood gas analysis, oxygen saturation, and capnometry. Radiological follow-up, whether by x-ray or CT findings, provides additional information on lung parenchyma.

For assessment of circulation, in addition to clinical examination we employ noninvasive blood pressure and pulse measurements, central venous pressure and pulmonary capillary pressure measurements and vasoactive therapy.



Central nervous system is most often assessed by Glasgow Coma Score. Electroencephalography can provide additional information on central nervous system function and possible focal lesions. Along with the assessment of central nervous system function, the importance of evaluation of peripheral neurological disorders should be stressed. The latter is performed by clinical examination, and in case of mild impairments by electromyography.

Hepatic function is assessed by measurement of biochemical parameters, bilirubin, transaminases, liver enzymes, and by monitoring of coagulation and hematologic parameters. Again, clinical examination and noninvasive methods like ultrasonography provide important additional information. Viral markers levels are of major importance because they point to possible pre-existing chronic hepatic impairment, which has essential repercussion on the recovery of liver function and survival in case of acute exacerbation. It should be stressed that irreversibly damaged hepatic tissue has no chances of recovery, and that levels of biochemical markers will be permanently below the expected ones, which might mask the degree of damage and chances of survival.

In addition to clinical parameters, renal function can be monitored by measuring azotemia, electrolytes, acid-base status, and hematologic parameters. Red blood count, calcium, and phosphate values give important information for differentiation of chronic from acute organ failure. In general, azotemia with normal red blood count suggests acute renal failure, because the period for loss of erythropoietin and development of renal anemia is as a rule longer. However, decreased red blood count does not rule out acute renal failure, because other factors, primarily bleeding and infections, can contribute to the development of anemia. Decreased calcium and increased phosphate levels generally point to chronic azotemia.

Measurements of individual hematologic, biochemical, and other parameters gain additional value in the course of their comprehensive monitoring and checking in time units.

## **Discussion**

Multiple organ failure is a clinical syndrome representing a great challenge to intensive care units personnel. Organ failure most commonly occurs in hospital settings, and it is particularly frequent in intensive care units. The development of this syndrome is more common in surgical units as a consequence of septic complications, but it is also encountered in medical units in conjunction with heart failure, diverse shock conditions, poisonings, pancreatitis etc. Despite major technological advances, possibilities of management of this syndrome remain limited technically and pharmacologically. Management of the underlying process which led to multiple organ failure is of utmost importance. Only the control of underlying process, most often sepsis, offers chances for successful management of multiple organ failure. Choice of method in management of organ failure, and likelihood of favorable outcome, are frequent concerns. Most often, the selected method of replacement of failing organ function is of less importance, more important being the control of the process which led to the failure. This can be applied to the choice of vasoactive therapy (dopamine, dobutamine, dopexamine, norepinephrine), to the choice of renal function replacement (continued versus intermittent procedures of depuration), and choice of ventilation (noninvasive versus invasive). It is not disputable that certain techniques or drugs have advantages in particular conditions, but the truth is that control over the process which resulted in organ function deterioration is of major importance. Since the main cause of multiple organ failure is sepsis, only the control of burning sepsis allows successful management of multiple organ failure. As a rule these are inflammatory processes caused by pseudomonas, acinetobacter, and staphylococci, often methicillin resistant. An uncommon event, when primary bacterial inflammation is not the



cause of multiple organ failure, is initially chemical inflammation - pancreatitis, and large burns. However, pancreatitis and burns are often intertwined with bacterial superinfection which additionally increases the risk of multiple organ failure.

The number of failing organs essentially affects the outcome. The higher the number of failing organs, the higher is mortality. However, it should be stressed that recovery of an individual organ system does not guarantee survival, because only control of the underlying process allows better prognosis. Major issues in the management of multiple organ failure are prevention of sepsis by control of infections in intensive care units, and appropriate choice of antibiotic therapy for frequently resistant hospital strains.

### APACHE II

	4	3	2	1	0	1	2	3	4
temp	<30	30-31.9	32-33.9	34-35.9	36-38.4	38.5-38.9		39-40.9	>41
MAP (S+2D)/3	<50		50-69		70-109		110-129	130-159	>160
pulse	<40	40-54	55-69		70-109		110-139	140-179	>180
resp	<6		6-9	10-11	12-24	25-34		35-49	>49
PaO <sub>2</sub> ,(A-a)*	<7.3	7.3-8		8.1-9.3	>9.3		26.7-46.6*	46.7-66.6*	>66.7*
pH	<7.15	7.15-7.24	7.25-7.32		7.33-7.49	7.5-7.59		7.6-7.69	>7.7
bicarb.	<15	15-17.9	18-22.9		23-31.9	32-40.9		41-51.9	>52
Na	<111	111-119	120-129		130-149	150-154	155-159	160-179	>180
K	<2.5		2.5-2.9	3-3.4	3.5-5.4	5.5-5.9		6-6.9	>7
creatinine			<53		53-132		133-175	176-299	>300
Htc	<20		20-29.9		30-45.9	46-49.9	50-50.9		>60
L	<1		1-2.9		3-14.9	15-19.9	20-39.9		>40

\* (by FiO<sub>2</sub> >50 %) APS:

(best response)	1	2	3	4	5	6
Eyes opening	none	to pain	to voice	spont.		
Motor response	none	extension	flexion	withdraws	local pain	obeys c.
Verbal response	none	incomprehen- sive words	inadequate words	confused	oriented	

GSC:

	0	2	3	5	6
Dob	<44	45-54	55-64	65-74	>75

Kronična obolenja	2	5 (pri urgentni kirurgiji)
Ciroza jeter		
NYHA IV		
Težka COBP		
Kronična dijaliza		
Imunocomprommisation		

APACHE II = APS (  ) + (15 - GCS (  )) + Age (  ) + chron. illness (  ) =

# NADOMEŠČANJE VOLUMNA IN TRANSFUZIJA PRI POLITRAVMATIZIRANEM POŠKODOVANCU

Dušan Vlahović

## Uvod

Nadomeščanje izgubljenega volumna in pravočasna transfuzija krvi sta ukrepa, ki pogosto rešujeta življenje. Pri oskrbi in zdravljenju politravmatiziranih poškodovancev je zgornja trditev še posebej resnična. Pomanjkanje časa in huda ogroženost poškodovanca silita klinika v hitre odločitve. Pogosto se zato ukrepa brez dokončne diagnoze, na temelju suma in klinične ocene.

Z namenom, da pokažem na dileme in razhajanja, bom v prispevku poskusil predstaviti temeljna načela, ki klinika vodijo pri nadomeščanju tekočin in transfuziji krvi pri politravmatiziranem poškodovancu. Kaj je to politravmatiziran poškodovanec različni avtorji različno razlagajo. Pri nas najbolj sprejete razlage so, da gre pri politravmi za poškodbo dveh ali več organskih sistemov, pri tem vsaj ena poškodba ogroža življenje. Če uporabimo točkovno lestvico ISS (angl. Injury Severity Score) lahko v skupino politravmatiziranih razvrstimo vse poškodovance z  $ISS > 16$ .<sup>1</sup> Kljub nenatančnosti definicije, lahko sklenemo, da gre za hudo poškodovane, ki so pogosto šokirani.

Klinik se srečuje z vrsto vprašanj na katere ni vedno znanstveno utemeljenega odgovora. Pomembni vprašanja sta: potreba po transfuziji in transfuzijski sprožilec. Ko se za transfuzijo odločimo je pa potrebno izbrati med polno krvjo in koncentriranimi eritrociti. Pri masivni transfuziji, ki je pri hudo poškodovanih pogosta se je potrebno odločiti za zdravljenje koagulopatije z svežo zmrznjeno plazmo ali trombocitno plazmo.

Ali lahko v urgentni situaciji varčujemo s krvjo? Določeni postopki omogočajo vračanje poškodovančeve krvi, vendar je pomembno natančno jim določiti mesto in indikacije. Avtotransfuzija, kot jo pri nas razumemo seveda ne pride v poštev.

Ne nazadnje je potrebno poudariti, da večina politravmatiziranih umre zaradi hipovolemije oz obstrukcije dihalne poti in motene izmenjave plinov in ne zaradi anemije. Temu primerno so razvrščeni postopki pri oskrbi politravmatiziranih poškodovancev.

## Oskrba politravmatiziranega poškodovanca

Oskrba vseh hudo poškodovanih poteka na enak način in po enakem vrstnem redu. Na začetku je najbolj pomembno ugotoviti in odpraviti življenje ogrožajoča stanja. V okviru primarnega pregleda in oskrbe zagotovimo:

1. prosto dihalno pot – če je potrebno poškodovanca tudi intubiramo;
2. optimalno izmenjavo plinov – vsak poškodovanec mora dihati 100% kisik in v primeru dihalne stiske oz prenehanja dihanja poškodovanca ventiliramo;
3. izključevanje poškodb prsnega koša – poškodbe prsnega koša lahko povzročijo moteno izmenjavo plinov in hemodinamske zaplete, ki jih moramo zgodaj odkriti in takoj ustrezno ukrepati.
4. vensko pot – vpostavimo vsaj dve venski poti, z 16G ali 14 G, ki omogočajo dovolj hitro nadomeščanje tekočin.
5. takojšnje nadomeščanje tekočin – pri nas uporabljamo kristaloidne raztopine, 10% raztopino HES 200 (hidroksietiliran škrob) ali 3,5% Gelofusine (raztopino želatine), o transfuziji se odločamo na osnovi ocenjene izgube,
6. oceno izgube in zaustavljanje vidne krvavitve
7. oceno nevrološkega stanja

Zdravniku v klinični praksi se pri nadomeščanju izgubljene krvi zastavljata dve praktični vprašanji:

1. Koliko tekočin poškodovanec potrebuje?
2. Kdaj je potrebno pričeti s transfuzijo?

Na začetku je nemogoče ugotoviti, koliko tekočin bo poškodovanec potreboval, zato najprej nadomestimo ocenjeno izgubo in nato stanje poškodovanca znova presojava. Ocena izgube temelji na klinični sliki šoka. Klasifikacija šoka na štiri stopnje, kot jo predlaga Ameriško združenje kirurgov (American College of Surgeons) je primerna metoda za grobo oceno izgube.

**Tabela 1: Ocena izgube glede na klinično sliko<sup>2</sup>**

S	Izguba (ml)	% TBV	Zavest	SKT	DKT	Fr.dih.	Fr. srca	Diureza
1	< 750	0 - 15	Vznemirjen	N	N	14 -20	<100	>30
2	750-1500	15 - 30	Razdražen	N	↑	20-30	>100	20-30
3	1500-2000	30 - 40	Zmeden	↓	↓	30-40	>120	5-15
4	>2000	> 40	Nezavesten	↓↓	↓↓	>40	>140	∅

S = stopnja šoka

%TBV = odstotek celotnega volumna krvi (total blood volume)

SKT = sistolni krvni tlak

DKT = diastolni krvni tlak

Fr. = frekvenca (dihanja, srca)

Pri prvi stopnji šoka (izguba do 15% volumna) nadomeščamo izgubo s kristaloidnimi raztopinami. Pri drugi stopnji šoka že dajemo koloide in kristaloide, včasih pa tudi kri, posebno, če pričakujemo dodatne intraoperativne izgube. Izgube volumna večje od 30% zahtevajo nadomeščanje izgubljenih eritrocitov. Zato pri poškodovancih, ki so ob sprejemu hipotenzivni, takoj naročimo transfuzijo. Zelo redko pri hudih izgubah (več kot 40%) dajemo tudi "0 – Rh negativna " kri.

Če se hipotenzivno stanje ne popravi to pomeni, da poškodovanec še vedno izgublja kri in da izgubo nadomeščamo prepočasi. Enako velja za hipotenzijo, ki se je ponovila, le da je v tem primeru morda prišlo do ponovne krvavitve.<sup>3</sup>

Vzrok in mesto krvavitve moramo čim prej odkriti s sekundarnim podrobnim pregledom poškodovanca. Krvavitve v mehka tkiva so pri poškodbah dolgih kosti navadno očitne, manj vidne so krvavitve v prsni koš, trebuh in medenico. Pozornost velja predvsem tistim krvavitvam, ki jih lahko z operativnim posegom ustavimo<sup>4</sup>.

### Sprožilec za transfuzijo

Do poznih osemdesetih je veljalo pravilo "10/30", kar pomeni 10 g/dl oz 30% hematokrit. To izkušnjo Adamsa z Mayo klinike iz leta 1942<sup>5</sup>, so kasneje večkrat potrjevali s dejstvom, da sta  $DO_2$  in  $VO_2$  največja prav pri teh vrednostih<sup>6</sup>. Šele prihod virusa HIV je odprel vprašanje ali sta vrednosti Hb in Hct res tisti po katerih se moramo ravnati.

Če klasifikacijo naslonimo na klinične znake anemije, se zna zgoditi, da bodo nekateri poškodovanci in bolniki hudo anemični. V neki študiji so pri koncentraciji Hb < 6 g/dL, samo pri 54% bolnikov opazovali tahikardia, 32% je bilo hipotenzivnih, 35% je začelo izgubljati zavest, and sam 27% je bilo dispnoičnih<sup>7</sup>. Kadar gre za večje izgube in pri huje poškodovanih velike dileme glede potrebe po transfuziji ni<sup>8</sup>. V manj ekstremnih pogojih je upravičenost transfuzije alogene krvi pogosto postavljena pod vprašaj. V primerjavi dveh režimov restriktivnega (transfuzija pri Hb < 7g/dl) in liberalnega (transfuzija pri Hb < 10g/dl) so našli značilne razlike pri preživetju do odpusta iz bolnišnice, pri pojavu multiorganske odpovedi, pljučnega edema in miokardnega infarkta.<sup>9</sup> Čeprav ni možno na splošno določiti "kritično vrednost hemoglobina", je dokazano, da posamezniki lahko pri akutni normovolemični hemodiluciji prenašajo vrednosti Hb do 5 g/dl<sup>10</sup>. Navodila Nacionalnega zdravstvenega inštituta pravijo, da je transfuzija indicirana šele pri koncentraciji hemoglobina (Hb) < 70g/l. Tudi poškodovanci v šoku, pri katerih je izguba tekočin nadomeščena dobro prenesejo anemijo z vrednostjo

HB > 80g/l<sup>11</sup>. Pogosto se zgodi, da je zaradi hemodilucije ob agresivnem nadomeščanju tekočin poškodovanec zelo anemičen še vedno pa ni dosežena normovolemija. Uporaba fizioloških parametrov kot so SvO<sub>2</sub>, je seveda zmanjšala količino transfundirane krvi<sup>12</sup>, vendar zahteva uporabo invazivnega hemodinamskega monitoringa, ki ga pa pogosto nimamo na voljo.

Klasifikacija, ki jo ponuja ACS ne pove ničesar o oksiformni kapaciteti krvi pa vendar omogoča, da se odločimo o potrebi po transfuziji. Navodilo, da je v tretji in četrti fazi šoka potrebno dati kri temelji na oceni, da bo ustrezno nadomeščanje volumna povzročilo anemijo z razredčevanjem. Kako bo posamezen poškodovanec prenašal anemijo je seveda odvisno od obsežnosti poškodb in od zdravstvenega stanja pred poškodbo. Večina poškodovancev po začetnem nadomeščanju tekočin še vedno izgublja kri in največkrat potrebuje operativni poseg za dokončno hemostazo.

Priporočilo Ameriškega združenja za anesteziologijo pravi da je:

- transfuzija redko potrebna pri koncentraciji Hb > 100g/l in vedno potrebna pri koncentraciji Hb < 60g/l,
- odločitev o transfuziji pri koncentracijah Hb med 60 g/l in 100 g/l odvisna od tveganja za razvoj zapletov zaradi zmanjšanje oksiformne kapacitete pri posameznem bolniku ali poškodovancu<sup>13</sup>.

Ko gre za hude poškodbe je potrebno pri odločitvi o transfuziji poleg koncentracije Hb in Hct upoštevati še številne druge dejavnike, predvsem pa razsežnost poškodb in prepoškodbeno zdravstveno stanje.

## **Nadomestni postopki**

Namesto transfuzije alogene krvi je pri akutnih poškodbah edino na voljo avtotransfuzija oz vračanje bolnikove krvi izgubljene med operativnim posegom ali drenirane iz prsne votline. Ostale metode zbiranja poškodovančeve krvi so neizvedljive. Poškodovanec ne ve kdaj bo poškodovan. Deponiranje lastne krvi na daljša obdobja je verjetno predrago in kvaliteta tako stare krvi je zelo vprašljiva. Akutna normovolemična hemodilucija ni izvedljiva ker je bolnik že anemičen in nadaljna hemodilucija bi koncentracijo Hb spustila pod kritično mejo.

Intraoperativno ohranjevanje krvi je možno pri operativni oskrbi politravmatiziranih poškodovancev. Še posebej pri posegih v trebuhu in prsnem košu. Pri tem moramo vedeti, da ima nadomeščanje volumna prednost in, da volumen ne nadomeščamo z vrnjeno krvjo (eritrociti) temveč z tekočinami, ki jih po možnosti infundiramo med nastajanjem izgube. Zmotno je prepričanje posameznikov, da "Cell saver" rešuje vse probleme glede izgube krvi. Načeloma krvi kontaminirane z črevesno vsebino ali gnojem iz rane ne vračamo. Poročajo pa o avtotransfuziji potencialno kontaminirane krvi.<sup>14,15</sup> Med poškodovanci, ki so dobili potencialno kontaminirano kri in pacienti, ki so dobili alogeno transfuzijo ni bilo razlike glede pojavnosti infekcij.<sup>16,17</sup>

V naši praksi se "cell saver" pri poškodbah trahuha uporablja edino takrat, ko je makroskopsko (kirurg pregleda črevo) poškodba črevesa izključena. Seveda to ne izključuje kontaminacije krvi z črevesno vsebino, vendar do sedaj nismo opazili povečanja števila vnetnih komplikacij v tej skupini bolnikov.

## **Masivna transfuzija**

Masivna transfuzija je skoraj neizogibna spremljevalka tekočinske resuscitacije politravmatiziranih bolnikov. Masivna transfuzija po definiciji pomeni zamenjavo bolnikove krvi z koncentriranimi eritrociti v 24 h ali transfuzijo 10 enot (po ~ 500ml) krvi v nekaj urah<sup>18</sup>. Zaradi shranjevanja krvi pri temperaturah od 1 – 6 °C prihaja do sprememb kot so: uhajanje kalija iz celic, znižanje pH, zniževanje ravni ATP in 2,3-DPG v eritrocitih s povečanjem afinitete hemoglobina za kisik, propadom še delujočih granulocitov in trombocitov, in propadom dejavnikov strjevanja V in VIII.

Kri, vse ostale krvne komponente in tekočine seveda ogrevamo. Najbolje do temperature 37 – 40°C. S tem se izognemo podhladitvi in vsem posledicam do katerih ta pripelje. Hipotermija lahko dodatno okvari strjevanje krvi<sup>19</sup>.

Posledica masivne transfuzije je ponavadi alkalozna na račun citrata, ki se v jetih spremeni v bikarbonat<sup>17</sup>. Citrat veže kalcij in lahko povzroči hipokalcijemijo. Korekcija mora temeljiti na laboratorijskih preiskavah in ne na količini transfuzije. Enako velja tudi za hiperkaliemijo.

Najbolj pogosta oblika masivne transfuzije pri nas je transfuzija z koncentriranimi eritrociti. Koncentrirani eritrociti povzročajo bistveno večje razredčenje koagulacijskih faktorjev in trombocitov. Problem je predvsem v pomanjkanju fibrinogena v pripravkih koncentriranih eritrocitov. Murray je primerjal stanje koagulacije pri bolnikih, ki so dobili polno kri in koncentrirane eritrocite in ugotovil, da pri uporabi koncentriranih eritrocitov prihaja do razredčitve fibrinogena in drugih faktorjev, vendar ne v taki meri, ki bi opravičevala preventivno dajanje sveže zmrznjene plazme. Indikacija za dajanje sveže zmrznjene plazme je 1,5 kratno podaljšanje protrombinskega in trombolastinskega časa ter znižanje koncentracije fibrinogena pod 75mg /ml.<sup>20</sup>

### **Zaključek**

Pri politravmatiziranem poškodovancu morajo kriteriji za transfuzijo biti bolj liberalni. Tak poškodovanec zaradi poškodb drugih organskih sistemov nima fiziološke rezerve za kompenzacijo anemije. Za transfuzijo uporabimo krvne komponente koncentrirane eritrocite in po potrebi trombocitno plazmo in sveže zmrznjeno plazmo. Količino alogene transfuzije lahko zmanjšamo z uporabo "cell savora" in pooperativno z vračanjem krvi, ki odteka po drenih. Politravmatizirani poškodovanci umirajo zaradi hipovolemije in ne zaradi anemije.

## Reference:

- 1 Kremžar Borjana. Politravma. In Paver-Eržen V. Podiplomsko izobraževanje iz anestezije tretji tečaj. Ljubljana: B & M Povše, 1995: 202-211.
- 2 AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS COMMITTEE ON TRAUMA: Advanced Trauma Life Support Course for Physicians. Chicago: American College of Surgeons; 1992.
- 3 Steele JT, Hoyt DB, Simons RK, Winchell RJ, Garcia J, Fortlage D. Is operating room resuscitation a way to save time? *Am J Surg* 1997; 174(6):683-687
- 4 Cathey KL, Brady WJ Jr, Butler K, Blow O, Cephas GA, Young JS. Blunt splenic trauma: characteristics of patients requiring urgent laparotomy. *Am Surg* 1998;64(5):450-4
- 5 McFarland JG. Perioperative blood transfusions: indications and options. *Chest* 1999; 115(5 Suppl): 113S-121S
- 6 Stehling L, Zauder HL. Acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 1991; 31:857-868
- 7 Muller G, N'tial I, Nyst M, et al. Application of blood transfusion guidelines in a major hospital of Kinshasa, Zaire. *AIDS* 1992; 6:431-432
- 8 Greenburg AG: Benefits and risks of blood transfusion in surgical patients. *World J Surg* 1996; 20: 1189-93
- 9 Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yétsir E, and the Transfusion Requirements in Critical Care Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340: 409-17
- 10 Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, Leung JM, Fisher DM, Murray WR, Toy P, Moore MA: Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998; 279: 217-21
- 11 Dietrich KA, Conrad SA, Herbert CA, et al: Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume-resuscitated nonsurgical patients. *Crit Care Med* 18:940, 1990
- 12 Paone G, Silverman NA. The paradox of on-bypass transfusion thresholds in blood conservation. *Circulation* 1997; 96(suppl 9):II-205-208
- 13 ASA Task Force: Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 84:32, 1996.
- 14 Timberlake GA, McSwain NE: Autotransfusion of blood contaminated by enteric contents: A potentially life-saving measure in the massively hemorrhaging trauma patient? *J Trauma* 28:855, 1988.
- 15 Glover JL, Brodie TZ: Intraoperative autotransfusion. *World J Surg* 11:60, 1987.
- 16 Ozmen V, McSwain NE, Nichols RE et al: Autotransfusion of potentially culture-positive blood (CPB) in abdominal trauma: Preliminary data from a prospective study. *J Trauma* 32:36, 1992.
- 17 Bordreaux P, Borside GH, Cohn I: Emergency autotransfusion: Partial cleansing of bacteria-laden blood by cell washing. *J Trauma* 23:31, 1983.
- 18 Fakhry S M, Rutherford EJ, Sheldon GF. Hematologic Principles in Surgery. In Townsend, Sabiston. *Textbook of Surgery*, 16th ed., W. B. Saunders Company 2001
- 19 Oung CM, Li MS, Shum-Tim D, et al: In vivo study of bleeding time and arterial hemorrhage in hypothermic versus normothermic animals. *J Trauma* 35:251, 1993
- 20 Murray DJ, Olson J, Strauss R, Tinker JH: Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 69:839, 1988.

# STIMULACIJA HEMATOPOEZE IN VLOGA MATIČNIH CELIC V TERAPIJI

Jože Pretnar

## Uvod

Koncept nastajanja krvnih celic in vlogo krvotvornih matičnih celic poznamo že skoraj 100 let. Danes sta mehanizem in njegova regulacija dobro prepoznana in ta spoznanja že več desetletij uporabljamo v klinični medicini.

Že od sedemdesetih let 20. stoletja znamo presajati krvotvorne matične celice. Danes je to eden od najbolj učinkovitih načinov zdravljenja cele vrste krvnih pa tudi nekaterih drugih bolezni.

S pomočjo rekombinantne tehnologije danes lahko sintetiziramo vrsto dejavnikov, ki regulirajo hematopoezo. V vsakodnevno klinično prakso tako sodi zdravljenje z rekombinantnim eritropoetinom in dejavniki rasti granulocitne in granulocitno-makrofagne vrste – G-SCF in GM-CSF.

V zadnjih letih so odkrili v kostnem mozgu tudi matične celice, ki obnavljajo tudi nekrvotvorna tkiva – mezenhimske matične celice, nevrnalne matične celice, jetrne matične celice. Zaenkrat teh celic še ne znamo uporabljati pri zdravljenju. Gre pa za povsem novo in epohalno odkritje, ki bo prihodnjih desetletjih predvidoma korenito spremenilo klinično medicino.

## Eritropoetin in dejavniki rasti granulocitne vrste

*Eritropoetin* je naravni glikoprotein, ki regulira proliferacijo in dozorevanje v rdečo vrsto usmerjenih krvotvornih celic. Rekombinantni eritropoetin uporabljamo pri zdravljenju hipoproliferativnih anemij – simptomatske anemije ob kroničnih vnetjih, malignih boleznih ter anemija pri kronični ledvični odpovedi in bolnikih, ki so v programu kronične hemodialize (1). Prav tako je eritropoetin učinkovit pri zdravljenju anemije, ki je posledica citostatskega zdravljenja (2).

Eritropoetin uporabljamo tudi za povečanje mase eritrocitov v obtoku pred predvidenimi operativnimi posegi pri bolnikih, ki odklanjajo transfuzije, ali pa pred zbiranjem krvi za avtotransfuzijo.

Pri ledvičnih boleznih in dializnih bolnikih dajemo eritropoetin v obliki intravenske ali podkožne injekcije v začetnem odmerku 50 IE/kg telesne teže trikrat tedensko. Odmerek prilagodimo učinku. Pri anemiji zaradi malignih bolezni ali pri preoperativnem zdravljenju so običajno potrebni tudi večji odmerki, od 150 do 600 IE /kg telesne teže dva do trikrat tedensko. Izgleda, da je prav tako učinkovito tudi zdravljenje z večjimi odmerki enkrat tedensko. Na ta način izboljšamo sodelovanje bolnika pri zdravljenju (3).

V zadnjih letih preskušajo nov sintetiziran analog eritropoetina – NESP (novel erythropoiesis stimulating protein) – darbepoetin alfa. Le ta je enako učinkovit kot običajni eritropoetin, ima pa trikrat daljšo razpolovno dobo (4).

*Dejavniki rasti granulocitne in granulocitno-makrofagne vrste* so naravni glikoproteini, ki regulirajo nastajanje in sproščanje nevtrofilnih granulocitov. Tako kot eritropoetin, jih sintetizirajo s pomočjo rekombinantne tehnologije. Dejavnike rasti uporabljamo profilaktično ali terapevtsko pri bolnikih s hudo nevtropenijo in okužbami. Največ izkušenj je z njihovo uporabo pri zdravljenju s presaditvijo krvotvornih matičnih celic (5). Spodbujajo tudi proliferacijo krvotvornih matičnih celic in njihovo izplavljanje v

periferno kri. Ta učinek uporabljamo za mobilizacijo in zbiranje krvotvornih matičnih celic iz periferne krvi (6). Za klinično uporabo prihajajo v poštev trije pripravki – filgrastim, lenograstim in molgrastim. Pri zdravljenju in preprečevanju nevtropenije jih uporabljamo v odmerkih od 2 do 5 µg/kg telesne teže, za mobilizacijo in zbiranje perifernih krvotvornih matičnih celic pa v odmerku 5 do 10 µg/kg telesne teže. Običajno dajemo zdravilo v obliki podkožnih injekcij.

### Presaditev krvotvornih matičnih celic

Presaditev krvotvornih matičnih celic – PKMC se je izkazala za zelo učinkovit način zdravljenja predvsem krvnih bolezni pa tudi nekaterih drugih bolezni (7). Presajamo lahko krvotvorne matične celice, ki jih zberemo iz kostnega mozga, periferne krvotvorne matične celice, ki jih zberemo s citaferezo iz periferne krvi ter matične celice, ki jih zberemo iz placentarne krvi po rojstvu posteljice (8).

Glavne indikacije za zdravljenje s PKMC so prikazane v tabeli 1.

**Tabela 1. Indikacije za zdravljenje s presaditvijo krvotvornih matičnih celic (prirejeno po 9).**

Bolezen	Alo-sor.	Alo-nes.	Auto
AML	+	?	+
ALL	+	?	+
KML	+	+	?
KLL	?	-	?
NHL	?	-	+
HD	?	-	+
DP	?	-	+
AA	+	?	-
ST	-	-	?
AIB	-	-	?

Legenda: **AML**-akutna mieloblastna levkemija, **ALL**-akutna limfoblastna levkemija, **KML**-kronična mieloična levkemija, **KLL**-kronična limfocitna levkemija, **NHL**-neHodgkinovi maligni limfomi, **HD**-Hodgkinova bolezen, **DP**-diseminirani plazmocitom, **AA**-huda aplastična anemija, **ST**-solidni tumorji, **AIB**-avtoimune bolezni.

+ ustaljena indikacija, - ni indikacije, ? indikacija še ni ustaljena

*Alogenična sorodna PKMC* prihaja v poštev pri bolnikih do starosti 55 let in je zdravljenje izbora pri akutnih levkemijah, kronični mieloični levkemiji, nekaterih oblikah mielodisplastičnih sindromov in hudi aplastični anemiji.

*Alogenična nesorodna PKMC* prihaja v poštev le pri bolnikih, ki so mlajši od 45 let in se zdravijo zaradi kronične mieloične levkemije. Njena morebitna koristnost pri zdravljenju drugih bolezni, predvsem akutnih levkemij, še ni dokončno ovrednotena.

*Avtologna PKMC* prihaja v poštev v starosti do 65 let pri bolnikih z akutnimi levkemijami, diseminiranim plazmocitomom, Hodgkinovimi in ne-Hodgkinovimi limfomi. Njena koristnost pri zdravljenju kronične mieloične levkemije in predvsem solidnih malignih novotvorbah (rak dojke, neuroblastom, germinalni tumorji itd) še ni dokončno ovrednotena. V zadnjih letih potekajo tudi študije o učinkovitosti avtologne PKMC pri zdravljenju agresivnih oblik avtoimunskih bolezni, kot so sistemski lupus, revmatoidni artritis in multipla skleroza.

Presaditev krvotvornih matičnih celic omogoča intenzivno zdravljenje s citostatiki in ionizirajočimi žarki. Pri običajni PKMC uporabljamo tako imenovano mieloablativno zdravljenje, s katerim povzročimo ireverzibilno okvaro kostnega mozga. Tako zdravljenje spremljajo številni zapleti in zato ni primerno za starejše bolnike in za



bolnike z drugimi resnimi kroničnimi boleznimi. V zadnjih letih se vse bolj uveljavlja *nemioloablativna PKMC*. Pri tej bolnika pripravimo na presaditev z manj intenzivno kombinacijo imunosupresivnih zdravil in citostatikov (10). Tak način PKMC je primeren tudi za retransplantacijo. Pri *nemioloablativni PKMC* je pomemben predvsem učinek presajenih imunokompetentnih celic – darovalčevih limfocitov T (11). Zato je *nemioloablativna PKMC* učinkovita tudi pri zdravljenju malignih bolezni, ki so sicer rezistentne na kemo- in radioterapijo, na primer hipernefrom (12).

V Sloveniji izvajamo program PKMC od leta 1989. Leta 2001 je Enota za PKMC na KO za hematologijo dobila akreditacijo European Group for Blood and Marrow Transplantation za izvajanje vseh načinov presajanja. Presaditvena dejavnost v Enoti za PKMC je prikazana na diagramu 1.

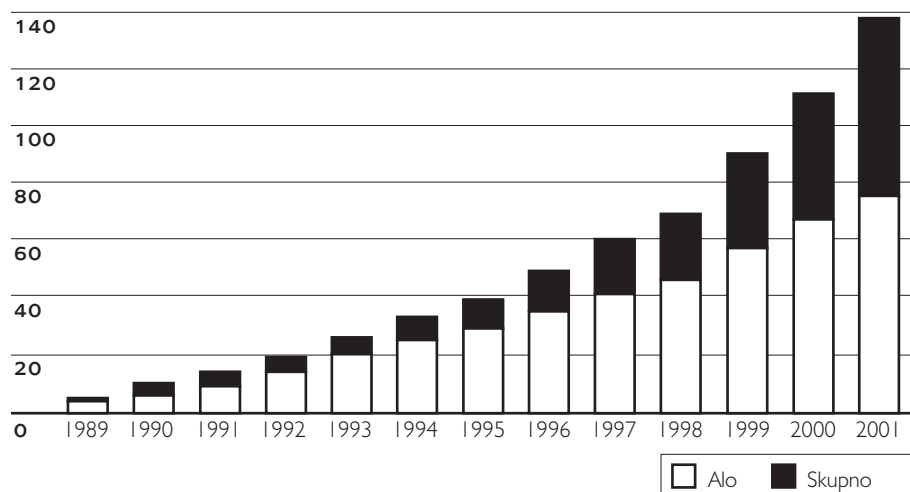


Diagram 1. Kumulativna aktivnost programa PKMC – Klinični center Ljubljana.

### Perspektiva zdravljenja z uporabo ne-krvotvornih matičnih celic

V zadnjih letih so odkrili, da se v kostnem mozgu poleg krvotvornih matičnih celic nahajajo tudi druge pluripotentne matične celice (13). Najbolj preučena je mezenhimska matična celica, ki se lahko diferencira v celo vrst specializiranih celic v organih in tkivih – npr. adipocite, fibrocite, osteocite, hondrocite, miocite, astrocite (14). Mezenhimske pluripotentne matične celice v kostnem mozgu se ločijo od krvotvornih matičnih celic – na membrani nimajo receptorjev CD 34. S poskusi na živalih so dokazali, da lahko s presaditvijo teh matičnih celic dosežemo regeneracijo miokarda po miokardnem infarktu (15). Prav tako so na živalskih poskusih dokazali, da so v kostnem mozgu matične celice, ki se diferencirajo v jetrne celice. S presaditvijo teh matičnih celic so vzpostavili normalno jetrno funkcijo in uspešno pozdravili pri miših tirozinemijo tip I (16). S presajanjem nevrčnih matičnih celic bo morda moč zdraviti nekatera degenerativna obolenja osrednjega živčevja (17). Ugotovili so tudi, da je možna transdiferenciacija nekaterih tkivnih celic, npr. miocitov, nevrčnih celic in vaskularnih celic, v krvotvorne matične celice (18). S presaditvijo teh celic so pri poskusnih živalih vzpostavili trajno donorsko hematopoezo (19). Take matične celice bi lahko uporabljali za avtologno presaditev pri nekaterih krvnih boleznih, pri katerih ni moč zbrati krvotvornih matičnih celic iz kostnega mozga.

Teoretično se lahko matične celice, ki jih dobimo iz kostnega mozga, diferencirajo v kakršne koli tkivne celice. Zato lahko upravičeno sklepamo in pričakujemo, da bodo matične celice postale že v kratkem "univerzalno zdravilo" za celo vrsto malignih in degenerativnih bolezni različnih organov in tkiv.

## Literatura

1. Bieber E. Erythropoietin, the biology of erythropoiesis and epoetin alfa – an overview. *J Reprod Med* 2001; 46, suppl 5: 521-30.
2. Littlewood TJ, Bajerra E, Nortier JWR et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2865-74.
3. Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingstone RB et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2875-82.
4. Macdougall IC. An overview of the efficacy and safety of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16, suppl 3: 14-21.
5. Dempke W, Von Poblozki A, Grothey A, Schmoll HJ. Human hematopoietic growth factors: old lessons and new perspectives. *Anticancer Res* 2000; 20: 5155-64.
6. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral blood cells from HLA identical relatives in patients with hematologic cancer. *N Engl J Med* 2001;344: 175 – 81.
7. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 217 – 23.
8. Fischmeister G, Kurz M, Haas OA et al. G-CSF versus GM-CSF for stimulation of peripheral blood progenitor cells and leukocytes in healthy volunteers: comparison of efficacy and tolerability. *Ann Hematol* 1999; 78: 117 – 23.
9. Goldmann JM, Scmitz N, Niethammer D, Gratwohl A. Indications for stem cell transplantation. Blood and marrow transplantation. EBMT handbook. EBMT in ESH, 2000 revised ed.
10. Slavin S, Nagler A, Naparstek E et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91: 756 – 63.
11. Giralt S, Estey E, Albitar M et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog containing chemotherapy: harnessing graft versus leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997; 89: 4531-6.
12. Childs R, Chernoff A, Contentin N et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343: 750 – 8.
13. Mertelsmann R. Plasticity of bone marrow derived stem cells. *J Hematother Stem Cell Res* 2000; 9: 957 – 60.
14. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143 – 7.
15. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701 – 5.
16. Mitaka T. Hepatic stem cells : from bone marrow to hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 281: 1 – 5.
17. Mezey E, Chandros KJ. Bone marrow: a possible alternative source of cells in adult nervous system. *Eur J Pharmacol* 2000; 405: 297 – 302.
18. Orkin SH. Stem cell alchemy. *Nature Med* 2000; 6: 1212 – 3.
19. Liechty KW, Mackenzie TC, Shaaban AF et al. Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep. *Nature Med* 2000; 6: 1282 – 6.

## **ARTIFICIAL OXYGEN CARRIERS**

### **Umetni prenašalci kisika**

Dragoslav Domanovič

#### **Abstract**

The artificial oxygen carrying red cell substitutes are currently under development for use in a variety of surgery and trauma-related clinical conditions. The need for such fluids continues to be driven by the shortage of donor blood, the complex logistics of blood banking, the risk of virally transmitted diseases, current transfusion practices, and the projected increased demand for blood products in the future. The effort to develop a replacement for the red cell component has evolved over the last century and has presented a number of significant challenges including safety and efficacy concerns. Recent progress in understanding the fundamental interactions of haemoglobin (Hb) with the body at the molecular, cellular and tissue levels has led to the production of improved red cell substitutes suitable for clinical testing. Currently, few products are being tested for a variety of applications including trauma, surgery, sepsis, cancer and anaemia. Although some of these trials were unsuccessful, the majority of the available products exert no toxicity or only low level side effects. Encouraging results in early clinical trials with oxygen-carrying fluids support further development of these products and have increased the hope that a usable oxygen-carrying fluid will soon be available for clinical use. The purpose of this review is to provide up-to-date information on the status of these products with special emphasis on pre-clinical and clinical experience.

#### **Introduction**

The search for a blood substitute began almost simultaneously with the first attempts to establish the transfusion of human blood as a form of medical treatment. Beside animal blood, all manner of solutions have been tried as the blood substitutes, including wine and milk (1). When blood transfusion was recognized as a practicable clinical procedure, efforts to maintain adequate blood supply and its complex logistics were the main reasons for further investigation of blood substitutes. After the recognition of risks related to transfusion transmitted diseases, especially of HIV infection in the early 1980s, blood safety became the main force that accelerated the research of this field (2). It was additionally supported by a projected increased demand for blood products in the future. Considering all given difficulties related to current transfusion therapy and blood supply, the potential benefits of replacing some or all blood products by substitutes produced on a large scale, are therefore both medical and financial (3). Currently some blood substitutes for erythrocytes and platelets are in clinical trials. In addition, recombinant haematopoietic cytokines (erythropoietin, thrombopoietin, G-CSF..) were introduced in practice recently as a "virtual blood substitutes" that stimulate the production of blood cells in bone marrow.

#### **Artificial oxygen carriers**

In this article the term "artificial oxygen carriers" (AOCs) is used for the group of solutions that have the ability to transport oxygen and are developed as red cell substitutes capable to increase oxygen carrying capacity of blood.

There are three main approaches in development of AOCs (4). One is represented by completely artificial substances named perfluorocarbons (PFC) in which

oxygen is dissolved. The second is based on modified haemoglobin (Hb) solutions that transport gases in the same manner as Hb in the erythrocytes. Liposome-encapsulated Hb or "artificial red cells" represents the third approach.

Although safety and supply adequacy have been the primary goals of AOCs, they also must be able to carry, load and unload oxygen and CO<sub>2</sub> within the useful intravascular half-life and physiological conditions. Their rheological, osmotic and oncotic properties are also important characteristics (Table 1) (5).

**Table 1. Characteristics for artificial oxygen carriers**

Characteristics	Requirement
Efficacy	High capacity for O <sub>2</sub> and CO <sub>2</sub> Physiological gas exchange Suitable intravascular half-life Approximately isoncotic and isosmotic Favorable rheological properties
Safety	Minimal infectious risk Minimal non infectious risk Non-toxic Limited extraneous physiological effects
Logistics	Stability Availability Abundance Low cost

## Perfluorocarbons

The PFC are synthetic organic chemicals developed during the Second World War during a search for an inert fluid for handling with highly reactive uranium isotopes (5). The carbon backbone of this cyclic or linear molecules is extensively substituted with fluorine atoms. They are chemically and biologically inert due to the extremely strong chemical bonds between fluorine and carbon atoms and the relative protection of intra molecular carbon bonds by the water excluding fluorine atoms (Figure 1.).

Additionally, they are capable of dissolving large volumes of non polar gases such as O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub>. Their oxygen delivering capacity was demonstrated in 1966 by experiment in which a mouse was kept alive while immersed in oxygenated PFC solution (6). The oxygen content in PFCs is linearly proportional to the oxygen tension in its environment so the oxygen "loading" and "unloading" is driven by pressure gradient, diffusing from areas of high oxygen tension to areas where it is low. Therefore, if the pO<sub>2</sub> can be increased, greater amounts of O<sub>2</sub> can be carried.

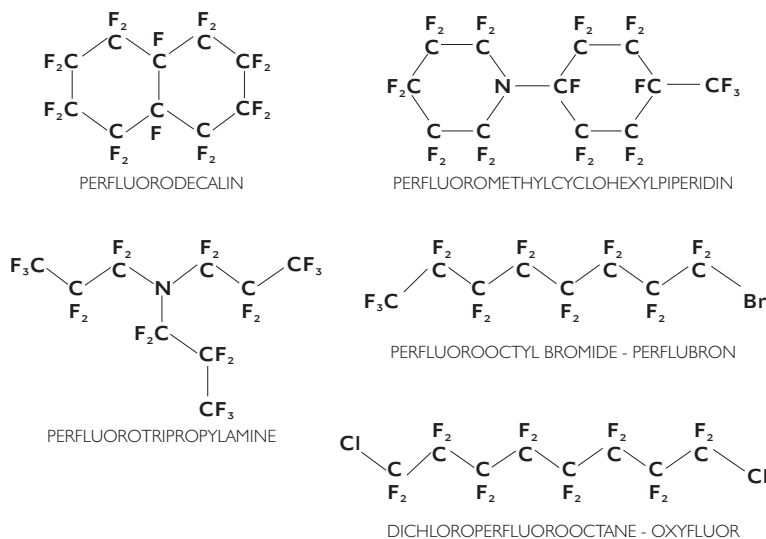


Figure 1. Some perfluorocarbon molecules.

The stable emulsions of PFCs can be formed with the addition of surfactants and stabilizers such as lecithin. The necessity to be emulsified and toxicities considerations limits the maximum concentration of PFC that can be achieved in blood. Consequently, the theoretical oxygen carrying capacity of PFC is practically not achievable, but it is greater than that of plasma or intravenous replacement fluids and lower than that of whole blood ( Figure 2) (5).

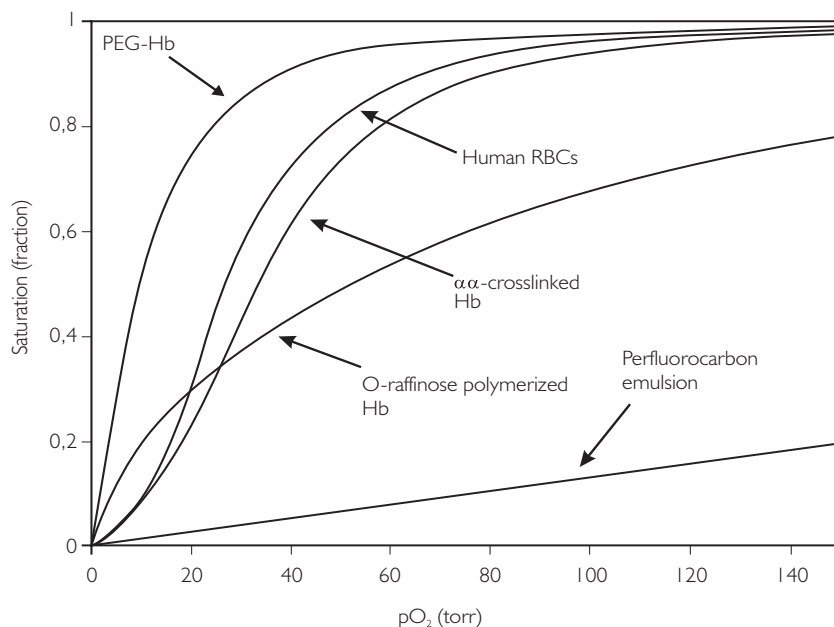


Figure 2. Oxy haemoglobin dissociation curves for red blood cells and AOCs.

Following intravenous injection into mammals, the droplets of the emulsion are removed from the circulation by the reticuloendothelial system (RES), usually in a few hours. They are eventually exhaled via lungs, but they may remain in the RES for a prolonged period before excretion. Some of the earlier PFCs studied remained in the RES for months, newer formulations are excreted within several days (7).

Table 2. Perfluorocarbon emulsions in clinical trials

Product (manufacturer)	Perfluorocarbon	Trial level	Application
Fluosol-DA (GreenCross/Alpha)	Perfluorodecalin Perfluoropropylamine	Phase II (discontinued) Approved (withdrawn)	Acute blood loss PTCA
Oxygent (Alliance)	Perflubron	Phase II	CABG-ANH Surgery-acute blood loss
Imagent (Alliance)	Perflubron	Phase III (approved)	Surgery-ANH GI-imaginig
Liquivent (Alliance)	Perflubron (neat)	Phase Ib/II Phase II/III (discontinued)	Liquid ventilation -IRDS Liquid ventilation -pedi and adult ARDS
Oxyflour (HemaGen/PFC)	Perfluorodichlorooctane	Phase II (discontinued)	Surgery, neuroprotectant/bypass

PTCA- percutaneous transluminal coronary angioplasty; CABG – coronary artery bypass graft; ANH – acute normovolemic haemodilution; GI – gastrointestinal; IRDS – infant respiratory distress syndrome; ARDS – adult respiratory distress syndrome.

The synthetic source permits the large scale production of PFCs with relatively low manufacturing costs. The shelf life of current preparations is prolonged to 24 hours. Because of their non biological origin they have minimal infectious risks and immunogenicity. However, the requirement for emulsification/stabilisation and heterogeneous particle size are disadvantages that can affect their clearance by the RES (secretion of cytokines and a "flu like" syndrome) and cause the complement activation (8). The need for elevated oxygen tension in order to load these preparations with the useful amount of oxygen together with the rapid plasma clearance also imposes limitations.

Some of the PFC emulsions that are in clinical trials are listed in Table 2. The first PFC that reached clinical trial was Fluosol-DA (a mixture of two PFCs). It was approved and licensed for the percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) for oxygenation of the distal vascular bed (9). However, it was withdrawn from the market in 1994 because of poor product sales due to the difficult preparing of emulsion before administration, short product stability after reconstitution and because of improvements of the catheter technology that permitted blood to perfuse through the catheter lumen during balloon inflation. Additionally, the clinical trials did not show improvement in clinical outcomes of patients with acute blood loss after treatment with Fluosol-DA (9).

The perfluorooctyl bromide (perflubron) emulsions are stabilized with lecithin and can be stored at room temperature. The formulation of perflubron named Oxygent is in phase II/III clinical trials for use in the acute normovolaemic haemodilution (ANH) where its administration is intended to permit more extreme haemodilution and for use in acute intra-operative blood loss as the "bridge" to preserve O<sub>2</sub> transport until conventional erythrocytes transfusion can be given. Oxygent was also used to sensitise solid tumours to irradiation. It is known that O<sub>2</sub> potentiates the effect of irradiation and chemotherapy on malignant cells and its absence in hypo-perfused or hypoxic areas of a tumour limits the effectiveness of these therapies. The effect can be augmented by improving O<sub>2</sub> delivery to the tumour with PFCs (3). Bromine in the perflubron emulsions renders it radioopaque so a preparation named Imagent was approved in gastrointestinal radiography (10). The Imagent US is a formulation of perflubron for use as an ultrasound contrast medium (11).

One of the most novel applications of the PFCs is in the partial liquid ventilation where the PFC emulsion is instilled neat into the patient's lungs, partially filling the alveoli. There it serves as a source of the readily available oxygen and as a surfactant helping to expand the alveoli and improve gas diffusion. The partial liquid ventilation with the perflubron emulsion Liquivent was investigated in the acute respiratory distress syndrome but because of high mortality in the treatment group, the trial was discontinued (12).

Perfluorodichlorooctane named Oxyfluor showed good oxygen delivering capabilities in the treatment of shock and surgical bleeding in animal models. It was also efficient in removing - dissolving the micro bubbles that form in the patients undergoing cardiopulmonary by-pass and preventing the micro embolization in the brain with the neuropsychiatric consequences (13).

The PFC emulsions may be used in the future in the concept of augmented ANH with low preoperative Hb levels where PFC emulsion is given to maintain oxygen delivery during surgery and the autologous blood is subsequently retransfused in the postoperative period. The ability to expose PFCs to 100% O<sub>2</sub> through oxygenator also affords a ready means of loading it with the large amounts of O<sub>2</sub> and use it during open heart surgery. Additional uses of PFC emulsions include treatments of diseases with compromised tissue oxygenation, such as cerebral or myocardial ischaemia, air embolism and also in trauma surgery to maintain tissue oxygenation as long as the allogeneic blood is not available.

### Haemoglobin based artificial oxygen carriers

The concept of developing a Hb solution as the oxygen carrying red cell substitute is based on the capability of Hb to bind and release oxygen and to survive outside of the red cells. Additionally, so called "stroma free" Hb is without membrane antigens, therefore no compatibility testing is necessary before its application. The efficacy of the Hb solution was demonstrated in 1934 by Amberson et al. in the experiment where the cats survived after their blood was gradually removed and replaced with the crude red cell lysate (14). The clinical trials have demonstrated significant toxicities of early Hb solutions so further efforts were made how to harvest the Hb protein and prepare it in a form that would be safe and useful in a clinical setting (15). The starting material for Hb solutions can be obtained from haemolysed human or bovine red cells or generated by recombinant or transgenic technology (Table 3)(15).

**Table 3. Hemoglobin sources**

- 
- Human
  - Bovine
  - Recombinant
  - Transgenic

Inside the red blood cells, the Hb molecules are linked in tetramers comprising four subunits: two  $\alpha$  subunits and two  $\beta$  subunits. When removed from the red cell, Hb tetramer molecules dissociate into dimers and are quickly filtered from the circulation by the kidneys where they can directly damage renal tubular cells. By the modification of Hb molecules the dissociation of the tetramers can be prevented that results in the prolonged half-lives of Hb solutions to 18-58 hours and in averted renal toxicity. Free Hb dimers and tetramers can diffuse in the vascular wall where they can bind nitric oxide (NO) and consequently release its constitutive relaxing effect and produce vasoconstriction with hypertension (16). Their diffusion through the vascular wall was also solved by polymerisation and by the increase of molecular weight of Hb molecules. High oxygen affinity occurs because 2,3 DPG is lost from the Hb tetramers outside of erythrocyte. The dissociation curve of such Hb molecules is shifted to the left and a greater degree of tissue hypoxia is required to induce oxygen unloading. This was prevented with the modification of Hb molecules by chemical methods or site-directed mutagenesis of the recombinant Hbs as well as by the usage of bovine Hb solutions which Hb dissociation curve resembles that of the intraerythrocytic Hb (17,18). Cell free unmodified Hb auto-oxidizes to methaemoglobin that has no ability to carry oxygen. Oxygen free radicals formed in the auto-oxidation process can damage endothelial cells. Auto-oxidation can also be prevented by site-directed mutagenesis in recombinant preparations or by Hb polymers that have chemically linked methemoglobin reductase to tetramers. The observed low immunogenicity of animal and human Hb solutions is under clinical investigations (19). The murine studies also showed that Hb binds to bacterial endotoxin and potentiated its lethal effect so the safety of the use of Hb solutions for patients with bacterial sepsis or endotoxemia has to be evaluated (20).

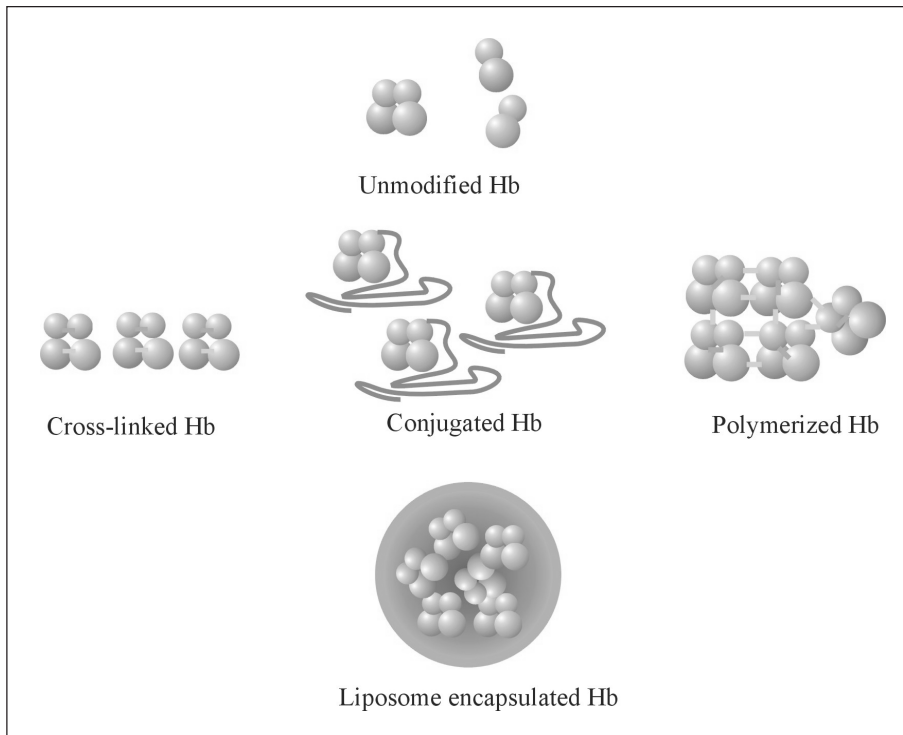
The efforts to eliminate toxicities of Hb solutions were concentrated on attempts to stabilize the simple unmodified tetramer by chemical modifications (Table 4)(21).

**Table 4. Hemoglobin preparations**

- 
- Unmodified tetramer
  - Conjugated tetramer
  - Cross-linked tetramer
  - Polymer

A conjugated tetramer involves the binding of a macromolecules such as polyethylene glycol (PEG), dextran or polyoxyethylene to Hb tetramers and formation of a large molecules (22). A cross-linked tetramer has intra molecular chemical links between  $\alpha\beta$  globin dimers that stabilize the native Hb molecule in the tetrameric

structure. The linkage can be formed between two  $\beta$  or two  $\alpha$  globin proteins at the highly reactive sites in the central part of the Hb molecule (23,24). The polymerization results in a variety of polymers composed of different number of tetramers linked together ( Figure 3).



**Figure 3. Haemoglobin based artificial oxygen carriers**

The Hb based artificial oxygen carriers have many potential advantages as well as disadvantages. The obvious advantage is the good oxygen carrying capacity at the physiological  $pO_2$  levels. The effects of low viscosity of Hb solutions on the oxygenation low flow or obstructed areas not accessible to erythrocytes and high oncotic pressure on increase of cardiac output are under investigation (25). In the absence of erythrocyte antigens for application of Hb solutions, compatibility testing is not necessary. The logistic problems are also reduced by stability and the long shelf-life of Hb solutions. Sterilization and virus inactivation of Hb solutions can be done by the same procedures as for plasma derivatives.

During the last seven years four products received approval for Phase III trials (PolyHeme, HemAssist, Hemopure and Hemolin) and Oxyglobin (Biopure) was approved for veterinary use in 1998 (Table 5) (25). The Phase III clinical investigations of HemAssist preparations were discontinued because their infusions were a statistically significant predictor of worse outcome in the patients with acute ischaemic stroke or traumatic haemorrhage (26). Although the outcome of these pioneering efforts were disappointing it gave us insight into the pathophysiology underlying these events that may enable development of a formulation that will be safe and effective.



**Table 5. Haemoglobin based oxygen carriers in clinical trials**

Product (manufacturer)	Perfluorocarbon	Trial level	Application
PolyHeme (Northfield)	Polymerized human Hb (glutaraldehyde)	III	Trauma, surgery
Hemopure (Biopure)	Polymerized bovine Hb (glutaraldehyde)	III	Orthopedic and cardiac surgery Surgery Sickle cell crisis Haemodilution Trauma erythropoiesis
		II	
Oxyglobin (Biopure)	Polymerized bovine Hb (glutaraldehyde)	approved	veterinary
Hemolink (Hemosol)	Polymerized human Hb (oxidized O- raffinose)	III	Cardiac surgery Surgery Hemodilution dialysis
		II	
PHP (Apex Bioscience)	Surface-modified (PEG) Human Hb	III	NO induced hypotension
PEG-Hb (Enzon)	Surface-modified (PEG) Bovine Hb	Ib	Solid tumour radiosensitization
Optro (Somatogen Baxter)	Recombinant	I	Erythropoiesis - end stage renal disease ANH, acute blood loss-surgery
		II (all terminated)	

PolyHeme (polymerized human Hb) was investigated in acute blood loss in trauma and surgery where large amounts up to 20 units (50g of Hb each) and the transfusion of blood was reduced in patients randomly selected to receive PolyHeme (27). Hemopure (glutaraldehyde polymerized bovine Hb) and Hemolink (oxidized O- raffinose polymerized human Hb) are in Phase III clinical trials in cardiac surgery and orthopedy. In a recent case report was described a patient with acute autoimmune hemolytic anemia (AIHA) who required extensive RBC support but was refractory to therapy. The patient received 11 units of Hemopure (each containing 30 g of Hb) over the course of several days, until the AIHA episode remitted in response to cyclosporine administration (28). PHP (PEG conjugated Hb) was studied in the therapy of NO induced hypotension and other bovine PEG conjugated Hb- PEG-Hb showed first good results in the solid tumour radiosensitization. Three preparations ( Hemolink, Hemopure and Optro) have been observed to have an erythropoietic effect in vivo (29).

### **Liposome-encapsulated Hb**

The promise of encapsulation systems for the sequestration of Hb has been the long-held belief that encapsulation more closely mimics nature's strategy for circulating Hb, and could alleviate Hb based toxicities and increase persistence in circulation. The first idea of using encapsulated Hb as a artificial oxygen carrier was proposed in 1957 by Chang (30). Various polymers have been proposed to deliver Hb. One approach toward the encapsulation of Hb has been to employ biodegradable, biocompatible vehicles such as phospholipid vesicles, or liposomes. The majority of encapsulation work with Hb over recent years was focused on liposome encapsulated Hb with demonstrations of efficacy and safety in the isovolemic and hypovolemic exchange models, hemodynamics, circulation persistence and distribution in

organs, processing methods, long term storage through freeze-drying, and serum changes as well as histopathological consequences following administration in small animals. The data collected thus far indicate that encapsulation of Hb does significantly alter many of the traditionally observed effects following the administration of cell free Hb solutions. Liposome encapsulated Hb circulates for 20-24 hours in small animals and principally distributes to the liver and spleen. The significant accumulation of liposome encapsulated Hb in these organs poses new questions for short and long-term effects on the reticuloendothelial system and macrophage function which are currently under investigation. In addition, transient haemodynamic and serum changes have been observed following the administration of liposome encapsulated Hb. Many of these are similar to the effects observed following the administration of liposomes without intravesicular Hb and are dictated by liposome parameters such as surface charge and character, size, and lipid composition. Finally, fundamental large scale production issues such as encapsulation efficiency and particle size distribution must be optimized to facilitate the commercial development of encapsulated haemoglobin. So the liposome-encapsulated Hb preparations has not yet reached the clinical trial level.

### **Present and future of the artificial oxygen carriers**

It is now becoming apparent that beside the artificial oxygen carriers can be used not only in the case of acute anaemia or extreme normovolemic haemodilution but their unique characteristics suit them for a new applications beyond the scope of erythrocytes. Because of their origin, some of AOCs are acceptable for people who refuse blood transfusion because of religious beliefs or can be potentially used to increase blood supply in the population with endemic infection. The absence of red cell antigens makes them suitable for use in patients with the multiple red cell antibodies. The potential applications of artificial oxygen carriers are listed in the Table 6. The animal and human studies confirmed the ability of AOCs to deliver useful quantities of oxygen to the tissues but their efficacy is not easy to demonstrate because of the absence of generally accepted means of assessing the efficacy of the erythrocytes transfusions. The clinical outcomes of patients receiving AOCs compared to those receiving conventional transfusions could be the relevant endpoints (ie. avoidance of erythrocytes transfusions or reduction of mortality) (31). In the safety assessment of the artificial oxygen carriers besides their lower infectious risks, the non-infectious risks must also be included.

**Table 6. Potential applications of artificial oxygen carriers**

- Acute blood loss - trauma, surgery
- Acute blood loss - Jehovah's Witnesses, multiple red cell antibodies/rare blood type, endemic infection in donor blood supply
- Extender in acute normovolemic hemodilution
- Septic shock
- Anti-ischaemic-sickle cell crisis, PTCA, MI, cardiopulmonary by-pass, vaso-occlusive stroke
- Ex vivo organ/tissue preservation
- Neuroprotectant - cardiopulmonary by-pass
- Sensitizer for chemo-and radiotherapy, imaging
- Partial liquid ventilation
- Erythropoiesis

### **Conclusion**

The development of AOCs has made rapid progress in recent years. All of them are capable of transporting and delivering useful quantities of oxygen. However, they have not reached approval for routine use, primarily because of difficulties in the

validation of their efficacy and occurrence of unpredictable adverse effects after application in humans. Nevertheless, it is likely that some of them will be licensed for clinical use in the near future, either as the red blood cell substitute or for some other application. The knowledge of their practical and theoretical basis as well as difficulties with their clinical implementation can help us to be prepared for their potential role in the future.

## References

1. Oberman HA. Early history of blood substitutes. *Transfusion* 1969; 9(2):74-7.
2. Alayash A, Cashon RE. Hemoglobin and free radicals: implication for the development of safe blood substitute. *Molecular medicine today* 1995:122-7.
3. Roberts DJ. Blood substitutes. In: Murphy MF, Pamphilon DH. *Practical Transfusion medicine*. Blackwell Science Ltd. London 2001; 279-86.
4. Stowell CP, Levin J, Speiss BD, Winslow RM. Progress in the development of RBC substitutes. *Transfusion* 2001;41:287-99.
5. Szczepiorkowski ZM, Stowell CP. Red blood cell substitutes. In: Linden JV, Bianco C. *Blood safety and surveillance*. Marcel Dekker, Inc. New York 2001: 543-67.
6. Clark L, Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science* 1966;152:1755-6.
7. Flaim SF. Pharmacokinetic and side effects of perfluorocarbon-based blood substitutes. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1994;22:1043-54.
8. Keipert PE, Otto S, Flaim SF et al. Influence of perflubron emulsion particle size on blood half-life and febrile response in rats. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1994;22:1169-74.
9. Kerins DM. Role of perfluorocarbon Fluosol-DA in coronary angioplasty. *Am J Med Sci* 1994;307:218-21.
10. Rockwell S, Kelly M, Irvin CG, et al. Preclinical evaluation of Oxygent™ as an adjunct to radiotherapy. *Biomater Artif Cells Immobil Biotechnol* 1992;20:883-93.
11. Andre M, Nelson T, Mattrey R. Physical and acoustical properties of perflourooctyl bromide, an ultrasound contrast agent. *Invest Radiol* 1990;25:983-7.
12. Leach CL, Greenspan JS, Rubenstein DS, et al. Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1996;335:761-67.
13. Speiss BD, Braverman B, Woronowicz AW, Ivankovich AD. Protection from cerebral air emboli with perfluorocarbons in rabbits. *Stroke* 1986;17:1146-9.
14. Amberson WR, Flexner J, Steggerda FR et al. On the use of Ringer-Locke solution containing hemoglobin as a substitute for normal blood in animals. *J Cell Comp Physiol* 1934;5:59-82.
15. Gould SA, Seghal LR, Seghal HL, Moss GS. The development of hemoglobin solutions as red cell substitutes: hemoglobin solutions. *Transfus Sci* 1995;16:5-17.
16. Rioux F, Drapeau G, Marceau F. Recombinant human hemoglobin (rHb1.1) selectively inhibits vasorelaxation elicited by nitric oxide donors in rabbit isolated aortic rings. *J Cardiovascular Pharmacol* 1995;25:587-94.
17. Seghal LR, Rosen AL, Noud G, et al. Large-volume preparation of pyridoxalated hemoglobin with high P<sub>50</sub>. *J Surg Res* 1981;30:14-20.
18. Looker D, Abbott-Brown D, Cozart P et al. A human recombinant Hb designed for use as a blood substitute. *Nature* 1992; 356: 258-60.
19. Patel MJ, Webb EJ, Shelbourn TE, et al. Absence of immunogenicity of diaspirin cross-linked hemoglobin in humans. *Blood* 1998;91:710-6.
20. Su D, Roth RI, Yoshida M, Levin J. Hemoglobin increases mortality from bacterial endotoxin. *Infect Immun* 1997;65:1258-66.
21. Savitsky JP, Doczi J, Black J et al. A clinical safety trial of stroma-free hemoglobin. *Clin Pharmacol Ther* 1978;23:73-80.
22. Xue H, Wong TF. Preparation of conjugated hemoglobin. *Methods Enzymol* 1994;231:308-22.
23. Benesch R. Bis (pyridoxal) polyphosphates as a specific intramolecular cross-link agent for hemoglobin. *Methods Enzymol* 1994;231:267-80.
24. Urbaitis B, Lu YS, Fronticelli C, Buccì E. Renal excretion of pseudo-cross-linked human, porcine and bovine hemoglobin. *Biochim Biophys Acta* 1992;1156:50-6.
25. Winslow RM, Gonzales A, Gonzales m, et al. Vascular resistance and the efficacy of the red cell substitutes in rat hemorrhage model. *J Appl Physiol* 1998;85:993-1003.
26. Saxena R, Wijnhoud AD, Carton H et al. Controlled safety study of a hemoglobin-based oxygen carrier, DCLHb, in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:993-6.
27. Gould SA, Moore EE, Hoyt DB, et al. The first randomized trial of human polymerized hemoglobin as a blood substitute in acute trauma and surgery. *J Am Coll Surg* 1998;187:113-20.
28. Mullon J, Giacompe G, Clagett C et al. Transfusions of polymerized bovine hemoglobin in a patient with severe autoimmune hemolytic anemia. *N Engl J Med* 2000; 342:1638-43.
29. Hughes GS Jr, Francome SF, Antal EJ, et al. Hematologic effects of a novel hemoglobin-based oxygen carrier in normal male and female subjects. *J Lab Clin Med* 1995;126: 444-51.
30. Farmer MC, Gaber BP. Liposome-encapsulated hemoglobin as an artificial oxygen-carrying system. *Methods Enzymol* 1987;149:184-200.
31. Center for Biologics Research and Evaluation. Points to consider on efficacy evaluation of hemoglobin- and perfluorocarbon-based oxygen carriers. *Transfusion* 1994;34:712-3.

## PROBLEMI KOAGULACIJE PO OPERACIJI NA SRCU V ENOTI INTENZIVNE TERAPIJE

Zvonko Borovšak

**Ključne besede:** motnja hemostaze, zunajtelesni krvni obtok, operacija srca, krvavitev

### Uvod

Cilj zdravljenja bolnikov po operaciji srca z ali brez uporabe zunajtelesnega obtoka v enoti intenzivne terapije je vzdrževanje transporta kisika ( $DO_2$ ), ki ustreza metaboličnim zahtevam organizma.  $DO_2$  je zmnožek minutnega volumna srca (MVS) in vsebnosti kisika v arterijski krvi ( $CaO_2$ ). Številni faktorji vplivajo tako na MVS kot na  $CaO_2$ .  $CaO_2$  je med drugim zelo odvisen od koncentracije hemoglobina. Ne glede na dilemo o "primerni" koncentraciji hemoglobina (70 mg/l ali 100 mg/l) pri bolnikih z boleznijo srca po operativnem posegu na srcu, je enotno le to, da visoka oziroma "normalna" koncentracija povečuje viskoznost in s tem še večje delo že prizadetega srca in dihanja. Najboljše ravnovesje med viskoznostjo krvi in sposobnostjo prenosa kisika je doseženo pri vrednostih hematokrita od 30 – 33 %.(1)

Pooperativno je srčna funkcija zelo občutljiva na spremembe krvnega tlaka in oksigenacije zaradi izpada autoregulacije in prilagajanja "novim" pogojem dela srca.

Najpogostejši pooperativni zapleti so motnje srčnega ritma, relativna in/ali absolutna hipotenzija, hipotermija in krvavitev. Medtem ko motnje srčnega ritma in hipotermijo lahko ovrednotimo in ustrezno zdravimo, pa je krvavitev, ki je največkrat posledica motenj hemostaze, zelo velik problem.(2)

Transfuzija krvi in krvnih pripravkov med in po operativnem posegu na srcu vodi v večjo morbiditeto in obolenja kot so npr. večje tveganje infekcije, prenos bolezni, imunska supresija, poleg tega pa znatno podaljšuje čas zdravljenja (2) in posledično povečuje stroške zdravljenja. Pri operacijah premostitve venčnih arterij in/ali vstavitve umetnih srčnih zaklopk z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka (ZTKO) se porabi od 10 – 20% celotne krvi. (3) Z drugimi besedami 20 % bolnikov porabi okoli 80 % krvi in krvnih pripravkov. (2)

Krvavitev po operativnem posegu na srcu z uporabo ZTKO predstavlja velik problem, ki zahteva od nas dobro poznavanje procesov hemostaze ter vseh faktorjev tveganja pred, med in po operaciji. Za reševanje problema si je potrebno zastaviti štiristopenjski načrt (2):

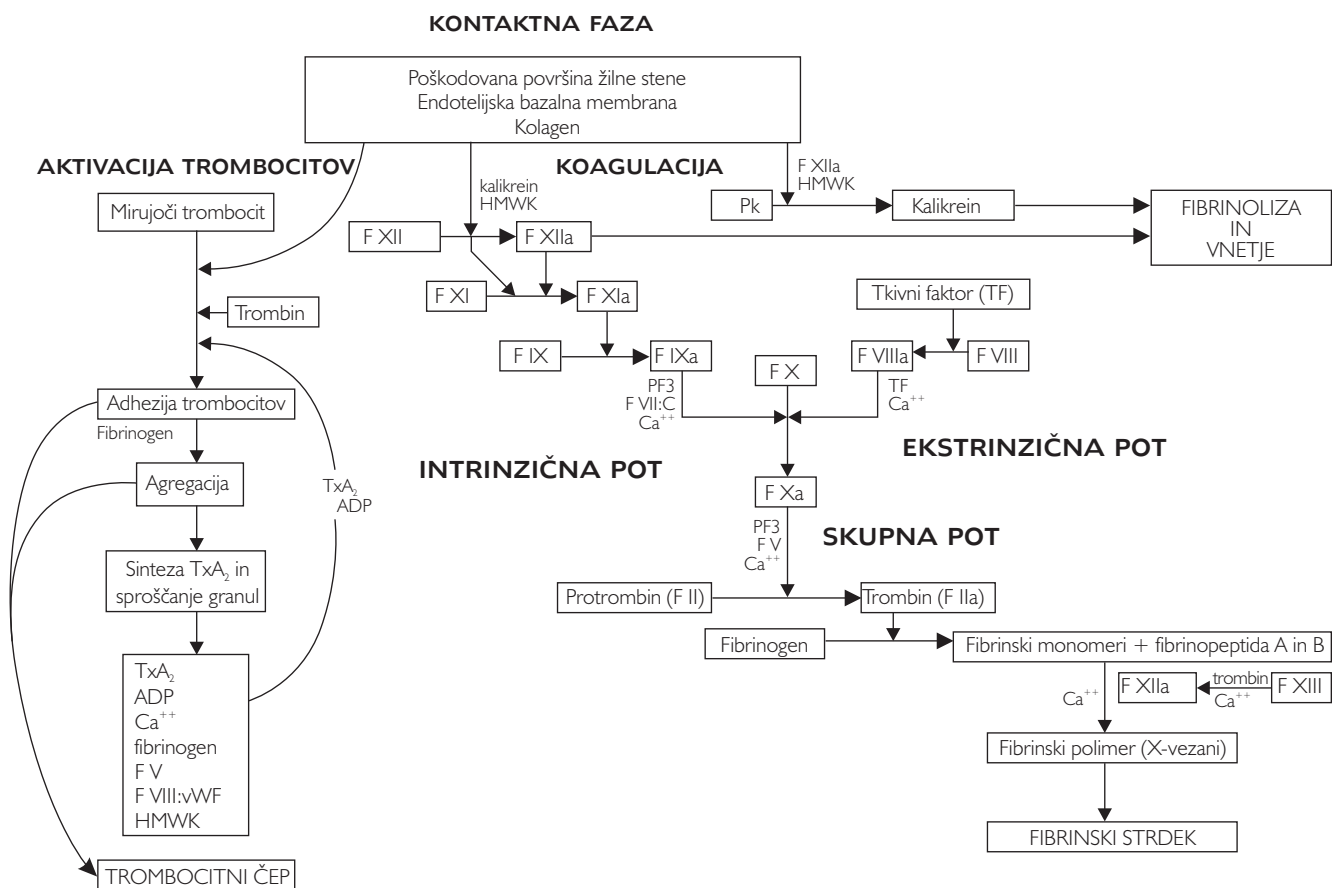
- Prepoznavanje vzrokov prekomerne transfuzije, pomembnosti volumna krvnih celic, vrsta in tip uporabljenih metod ZTKO, preoperativna terapija (aspirin, heparin...),
- Vzpostavitev kvalitetnega menedžerskega programa o transfuzijski praksi s poudarkom na izobraževanju zdravnikov in dosegljivost laboratorijskih testov za vodenje ustrezne terapije motenj koagulacije,
- Adaptacija multinodalnega načina tehnik transfuzijske medicine,
- Kontinuirano ugotavljanje uporabe krvi in krvnih pripravkov ter ekonomičnih pokazateljev.

Motnje strjevanja krvi se kažejo v obliki krvavitve ali prekomernega strjevanja krvi. V nobenem primeru nismo zadovoljni, če je krvavitev prevelika ali premajhna, vedno iščemo tudi vzrok. Smiselna terapija je tista, ki je vzročna, vendar smo vedno v časovni stiski in analize testov hemostaze so pokazale, da te motnje trajajo največ 4–10 ur po končanem operativnem posegu. Testi hemostaze 24 ur po končani operaciji ne kažejo znakov, da bi se karkoli dogajalo. Kompleksnost in zapletenost

motenj koagulacije je zelo težko predstaviti, kajti spoznanja na področju koagulacije se vsak dan dopolnjujejo, še posebej pri mehanizmu delovanja trombocitov, ki je kot kaže ključni element motenj pri bolnikih po operaciji na odprtem srcu z uporabo ZTKO.

### Kratek oris fiziologije koagulacije

Upravljanje koagulacije med operacijo na srcu zahteva namensko prehodno inhibicijo koagulacije, ki dovoljuje kardiopulmonalni bypass in uravljanje normalne hemostaze po operaciji. Potrebno je poglobljeno znanje normalne hemostaze, delovanja heparina in protamina in vpliva ZTKOk na hemostazo.



Slika 1: kratek oris fiziologije hemostaze (HMWK = visoko molekularni kininogen, Pk = prekalikrein, TxA<sub>2</sub> = tromboksan A<sub>2</sub>, PF 3 = trombocitni faktor 3)

Hemostaza je funkcija (slika 1) integritete žilne stene, trombocitov in koagulacijskih mehanizmov. Prenehanje krvavitve zahteva skoraj normalno funkcijo v vseh treh segmentih (4-13):

- Fiziološki proces strjevanja krvi se začne s stikom krvi s subendotelialno bazalno membrano in kolagenom pri poškodovani žilni steni (kontaktna faza) Ob stiku pride do aktiviranja faktorjev XII, XI in kalikreina. Tudi in predvsem umetne površine (cevi, filtri ZTO...) aktivirajo trombocite, koagulacijo in vnetne procese. Aktivacija trombocitov se začne po adheziji trombocita na poškodovan del žile (subendotelialni sloj) ali/in umetne površine. Pride do agregacije trombocitov za tvorbo trombocitnega strdka ter sproščanja in sinteze tromboksana A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) ter

degranulacije granul trombocitov.  $\text{TxA}_2$  in ADP pospešujeta nadaljnjo agregacijo. Za samo pospeševanje adhezije in agregacije sta nujno potrebna še F VIII in fibrinogen. Visoko molekularni kininogen, F V in FVIII, ki se izločajo iz trombocitnih granul, fosfolipid – F 3 ali trombocitni faktor 3 (PF 3) skupaj s celično membrano trombocita imajo pomembno vlogo v mehanizmu koagulacijske kaskade.

- Aktivirani faktor XII in XI začneta ali aktivirata intrinzično pot koagulacije, ki je lahko vzpodbujena tudi po ekstrinzični ali zunanji poti z aktivacijo faktorja VII in tkivnega faktorja, ki je iz lipoproteinov, ki se sprosti ob poškodbi endotelija in eritrocitov med ZTKO. Oba procesa vodita v aktivacijo F X.
- Skupna pot se začne z aktivacijo F X, ki tvori kompleks s trombocitnim faktorjem 3 in omogoča pretvorbo protrombina v trombin.
- Trombin je glavni regulator koagulacije, saj sodeluje v večini procesov koagulacije in jo ali pospešuje ali zavira. Razgrajuje fibrinogen v fibrin (sproščanje fibrinopeptidov A in B), pospešuje agregacijo trombocitov, F V, VIII in XIII, inhibitorjev koagulacije kot so proteini C, tkivnega stimulatorja aktivacije plazminogena (tPA) iz endotelialskih celic. Netopljivi fibrin, strukturna snov krvnega strdka se oblikuje iz fibrinskih monomer s polimerizacijo ob prisotnosti aktiviranega faktorja XIII in kalcija.
- Da lahko kri obstaja v tekoči obliki je potrebno ravnovesje med pro in antikoagulanti. Trombin in fibrinogen sta potrebna za oblikovanje strdka, medtem ko so antitrombin III (AT III) in proteina C in S inhibitorji. AT III inhibira aktivirane faktorje II, VII, IX, X, in XI. Protein C s kofaktorjem proteinom S pa V in VIII. Fibrinoliza se aktivira istočasno s koagulacijo in s pomočjo aktiviranega faktorja XII in kalikreina (sprostita se ob poškodbi žile) se pospešuje pretvorba plazminogena v plazmin.
- Motnje hemostaze lahko nastanejo iz pomanjkanja žilne integritete, trombocitne funkcije in koagulacije kakor iz abnormnosti v inhibiciji koagulacije in v fibrinolitičnem sistemu.
- Zaenkrat edini uporabljeni antikoagulans pri uporabi ZTKO je heparin, edina netrombogena površina je normalna endotelialna celica. Edina kontraindikacija za uporabo heparina pri ZTKO je s heparinom povzročena trombocitopenija (verjetno je posledica imunskega defekta povezanega z heparinom odvisnim IgG protitelesom). Svojo antikoagulantno lastnost izvaja heparin preko delovanja z AT III. Po povezavi heparina z ATIII se pospeši nastanek neaktivnih kompleksov AT III s serinskimi protezami in vključujejo faktorje II, VII, IX in XI. Stopnja inhibicije je odvisna od odmerka. Standardni odmerek heparina pred začetkom ZTKO je 300 – 400 enot na kilogram telesne teže. Stopnja heparinizacije merimo z aktiviranim časom strjevanja- ACT (Activated clotting time). Hipotermija je eden izmed pogojev, ki ACT podaljšuje in izmerjena vrednost ne daje realnega rezultata.
- Protamin kot močan kation skupaj z močnim anionom heparinom tvori trden kompleks. Interakcija nastane bolj na osnovi teže kot aktivnosti heparina. Preostali heparin po aplikaciji protamina merimo z ACT. Protamin povzroča prehodno trombocitopenijo, hipotenzijo (sproščanje histamina in znižanje sistemskega žilnega upora) ter preobčutljivostne reakcije, ki ji lahko preprečimo z aplikacijo prednisolona preoperativno ali s hidrokortisonom intraoperativno v obdobju segrevanja in blokatorjem receptorjev  $\text{H}_1$ .

### **Patofiziologija motenj koagulacije med ZTKO**

Edmunds v svojem prikazu vpliva ZTKO na koagulacijski sistem (5) začne z besedami: "v kratkem, ZTKO napravi bolnika bolnega". Največjo motnjo koagulacije izzove stik krvi z umetno površino. Stična površina je izredno velika in sproži aktivacijo vsaj štirih krvnih celic: trombocitov, monocitov (tkivni faktor), endotelialnih celic (tkivni aktivator plazminogena) in nevtrofilcev. Aktivira sistem proteinov s stikom v plazmi: F XII, prekalikrein, HMWK, F IX, preko intrinzične poti ter fibrinolitični preko tkivnega aktivatorja plazminogena. Najpomembnejši mediator motenj koagulacije med ZTKO je kontaktni sistem, šele na drugo mesto uvrščamo motnje koagulacije povzročene s

heparinom. Pri prvem stiku heparinizirane krvi z umetno površino se plazemski proteini vežejo na površino in to bolj na hidrofobno kot na hidrofилno površino. Aktivirani trombociti se prilepijo na molekule fibrinogena preko receptorjev GPIIb/IIIa. Receptor GPIb, ki je odgovoren za tvorbo hemostatičnega čepa je minimalno vključen. Med ZTKO število receptorjev pade za približno 40%. Trombociti se združijo med seboj in sproščajo ADP, Ca in serotonin. Alfa granule sproščajo beta trombomodulin, trombocitni faktor 4, ter med drugimi tudi  $TxA_2$ , ki je močan agonist trombocitne agregacije. Gladke površine, hidrofилne iz poliuretana pritegnejo manj trombocitov. Rezultat teh dogajanj je manjše število trombocitov v cirkulirajoči krvi s slabo funkcijo, kar je eden glavnih razlogov pooperativne krvavitve.

ZTKO zniža koncentracijo vseh koagulacijskih proteinov v plazmi, vendar spet ne toliko, da bi bila lahko motena koagulacija. Koncentracija ne pade za več kot pod 30%.

Ob stiku heparinizirane krvi z umetno površino pride tudi do aktivacije fibrinolitičnega sistema. Endotelijske celice proizvajajo prostaciklin (inhibitor trombocitov) in vasodilatator, protein S, ki pospešuje antikoagulantno aktivnost proteina C, dušikov oksid in protein nexin I, ki zavira in veže krožeče trombocite. Istočasno se začne sproščati tudi tkivni aktivator plazminogena. Lahko je prekomerna fibrinoliza vzrok pooperativne krvavitve.

Despotis in sod. so leta 1999 (8) predstavili shemo patofizioloških sprememb koagulacije pri uporabi ZTO in jih razdelili v tri skupine:

1. Hemodilucija:

- Zunaj telesni obtok in uporaba kristaloidnih in koloidnih raztopin,
- Volumen tekočine kardioplegične tekočine,
- Prekomerna uporaba cell salvage sistemov (izguba trombocitov in faktorjev koagulacije).

2. Aktivacija:

- Kontaktna aktivacija: XIIa, kalikrein,
- Aktivacija tkivnega faktorja: poškodba tkiva, povezava z monociti in perikardialna kri,
- Aktivacija fibrinolize: povečan tPA preko endotelijskih celic, perikardialne votline; intrinzične aktivacije in heparin ali protamin.

3. Poraba:

- Pogojena s trombinom,
- Pogojena s plazminom,
- Pogojena z vnetjem: elastaza, komplement, kompleksi levkocit-trombocit,
- Mehanična: oksigenator, kardiomijska sukcija, črpalka, filter.

Najbolj popoln seznam motenj strjevanja krvi lahko povzamemo po Despostisu in Piffareju (8, 11):

- a) Zmanjšana koncentracija ali/in spremenjena sestava koagulacijskih faktorjev,
- b) Znižana koncentracija fizioloških inhibitorjev (AT III, proteina C in S),
- c) Znižana koncentracija zaviralcev fibrinolize (alfa-2 antiplasmin),
- d) Diseminirana intravaskularna koagulacija,
- e) Primarna fibrinoliza,
- f) Pogojeno s trombociti:
  - Trombocitopenija,
  - Aktivacija /desenzibilizacija,
  - Podaljšan čas krvavitve,
  - Zmanjšana reaktivnost trombocitov,
  - Izguba trombocitnih glikoproteinskih receptorjev (fibrinogen, F VIII),
  - Degranulacija trombocitov (BTG, PF 4, ADP),
  - Spremembe v stimulaciji adhezije/agregacije – signal,



- Vpliv hipotermije,
- Vpliv heparina kot inhibitorja,
- Vpliv heparina kot aktivatorja,
- Vpliv protamina na disfunkcijo trombocitov.

### **Postopek zdravljenja pri krvavitvah po operaciji**

Uvodoma postavljeni cilji zdravljenja bolnikov operiranih na srcu z uporabo ZTKO postanejo vprašljivi ob pojavu krvavitve po operativnem posegu. Ob reševanju problema krvavitve je potrebno poleg znanja fiziologije in patofiziologije koagulacije in motenj koagulacije povzročenih z ZTKO upoštevati še druge razloge. Obstojajo vsaj štiri razlogi za prekomerno krvavitev po načrtovanem operativnem posegu na srcu z uporabo ZTKO (3):

#### 1. Vzroki, povezani z bolnikom:

Ena izmed pomembnih spremenljivk je preoperativna ocena volumna eritrocitov (krvni volumen pomnožen s hematokritom). Bolniki z nižjim hematokritom pred operacijo imajo večjo ležalno dobo in v povprečju potrebujejo več krvi in krvnih pripravkov kot bolniki z normalnim hematokritom. Zaradi možnosti krvavitve po operativnem posegu je še posebej potrebna anamneza povezana s hemoragično diatezo in prirojenimi anomalijami. Povečana zahteva po transfuziji krvi in krvnih pripravkov je povezana tudi z zmanjšano rezervo kostnega mozga. Pogostejše krvavitve in visoko tveganje se povezuje z visoko mortaliteto pri bolnikih nad 70 let.

#### 2. Vzroki, povezani z zdravnikom:

Že dvomi in različni rezultati o primerni vrednosti hematokrita pre in pooperativno lahko vodijo v prekomerno in večkrat tudi neupravičeno nadomeščanje krvi in krvnih pripravkov. Dokazano je, da starejši zdravniki pogosteje posegajo po transfuziji kot mlajši. Zaradi poznavanja delovanja hemostatskih mehanizmov med in po ZTKO so izdelane smernice, čeprav ob tem še vedno obstojajo odstopanja, odvisna od zdravnika samega. Zelo pomemben in po mnenju Ferrarisa (3) celo najpomembnejši faktor je edukacija zdravnikov v transfuzijski praksi in uporaba standardiziranih transfuzijskih algoritmov.

#### 3. Vzroki, povezani z zdravili:

Na pooperativno krvavitev kot so motnje koagulacije vplivajo tudi zdravila pred operativnim posegom. Kot bistveni se v to skupino uvrščata samo dve skupini, ki sta najpogostejši: aspirin in heparin.

Delovanje aspirina na trombocit povzroči hude motnje koagulacije. Intrinzične motnje trombocitov naj ne bi bile pogojene z ZTKO ampak v interakciji trombocitov z drugimi krvnimi telesci, kot so fibrinolitični produkti in predvsem heparin. Aspirin nepovratno okvari ciklooksigenazo (COX) in s tem sprostitvev trombocitov. Novejša spoznanja v delovanju trombocitov so pokazala dve izomeri ciklooksigenaze, in sicer COX-1 in COX-2. Aspirin inhibira oba v večjem odmerku od 100 mg in samo COX-1 pri odmerku 100 mg, kar dopolnjuje študija Gibbsa in sod. Iz leta 2001 (14), da ni več tako nujna prekinitvev jemanja aspirina 7 dni pred op, ampak je dovolj 2-3 dni. Še vedno študije potrjujejo, da je enodnevna prekinitvev aspirina vzrok za pooperativno krvavitev. Boljše spoznavanje kako deluje aspirin na celične komponente hemostaze bo pripeljala do zmanjšanja porabe krvi in krvnih pripravkov. Heparin izvaja svojo antikoagulantno funkcijo s pospeševanjem tvorbe kompleksa s serinskimi proteazami, še posebej s trombinom in s tem je zmanjšana njegov vpliv na koagulacijo in trombocitno agregacijo (heparin-antitrombin-trombin kompleks) Med ZTKO protrombinska in trombinska aktivacija nista popolnoma zavrti. Heparin podaljša čas krvavitve in produkcijo razgradnje fibrinogena ter povzroča krvavitev. Nivo antitrombina III med ZTKO pade in ga je smiselno ob vednosti koncentracije tudi nadomeščati.

#### 4. Vzroki, povezani z uporabljenimi postopki med ZTKO

Motnje koagulacije so odvisne tudi od vrste operativnega posega: premostitve venčnih arterij, vstavitve ene ali dveh zaklopk ali kombinacije obojega. Z večjo krvavitvijo ni povezana samo vrsta operacije, ampak tudi in predvsem dolžina ZTKO. Statistično dokazano je krvavitev pri kombinaciji operacije zaklopke in premostitve venčne arterije večja. Pomemben faktor, ki vpliva na krvavitev, je vpliv hipotermije na koagulacijski proces in teste hemostaze. Testi hemostaze se izvajajo pri normalni telesni temperaturi. Pri podhlajenem bolniku dobimo rezultate, ki ne odgovarjajo realnemu stanju in korekcija motenj ni na mestu. Hipotermija povzroči reverzibilno zmanjšanje funkcije trombocitov, kar se kaže v podaljšanem času krvavitve, hiperfibrinolizi in aktivaciji komplemента.

### **Testi koagulacije**

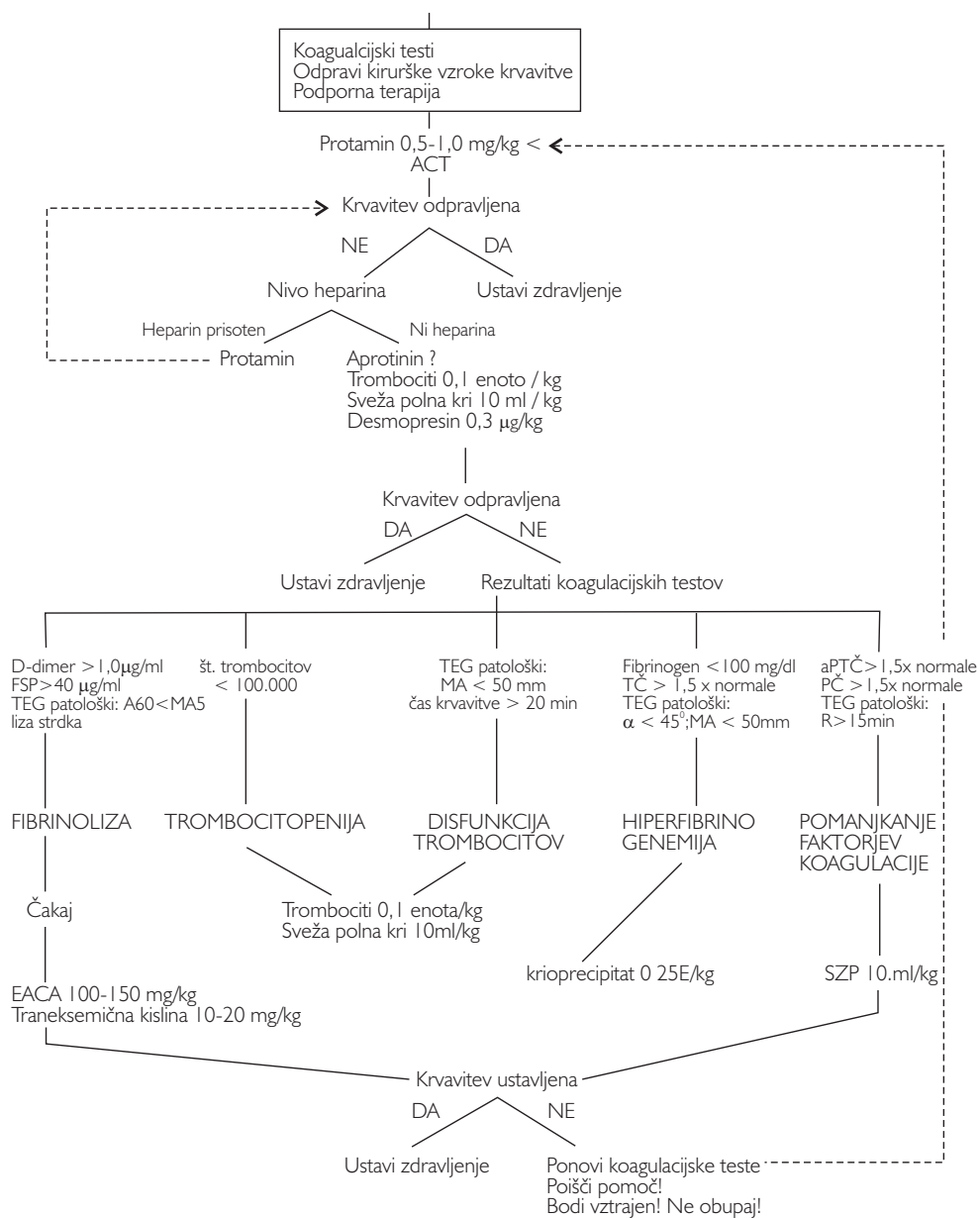
V primeru krvavitve je še enkrat pomembno poudariti poznavanje fiziologije in patofiziologije koagulacije. Preoperativna ocena stanja in priprava zelo zmanjšata možnost krvavitve po operativnem posegu zaradi motenj strjevanja. Pri bolnikih, ki jemljejo antiagregacijska zdravila je potrebno opraviti še test agregacije trombocitov. V primeru masivne krvavitve po operativnem posegu je čas naš sovražnik, saj razen ACT (activated clotting time) ni nobenega drugega hitrega testa, kot sta agregacije trombocitov in določevanje razgradnih produktov fibrinogena. Zelo hitro sta dosegljiva testa protrombinskega časa (PT) in aktiviranega protrombinskega časa (aPPT). Za ostale teste je potrebno imeti vsaj eno uro časa, kar pa krvavitev velikokrat ne dopušča (tromboelastogram – TEG, agregacija trombocitov, razgradni produkti fibrinogena – FDP).

### **Prekomerna krvavitev po programski operaciji na srcu z uporabo ZTKO**

Motnja hemostaze povzročena z ZTKO se pokaže po operativnem posegu v obliki prekomerne krvavitve, ki bolnika lahko življenjsko ogroža. Največji sovražnik vzročnemu zdravljenju motenj hemostaze je čas (Slika 2). Pomanjkanje časa ob masivni krvavitvi, pa nas prisiljuje v časih k je zelo empirični terapiji ali terapiji iz obupa, ki pa je draga in retrogradno gledano tudi nesmiselna. Najprej pomislimo na krvavitev povezano z operativnim posegom – kirurška krvavitev, še posebej če sta hitro dosegljivi testi PT, aPTT in ACT normalni in količina krvi, ki priteče po substernalnem drenu 10 ml/kg TT/h ali 8 ml/kgTT/2 uri ali 6 ml/kgTT v treh urah. Največkrat se vzroka ne najde, krvavitev pa preneha? Posebno pozornost se posveti ob besedah kirurga, da tkivo mezi in/ali ob predhodni terapiji z aspirinom (14) in/ali heparinom. Transfuzija velike količine krvi z namenom, da se krvavitev ustavi so največkrat nesmiselne. Uporablja se zbiranje izgubljene krvi in ponovno infundiranje. ACT ob hipotermiji daje velikokrat "napačne" rezultate in s tem napačno terapijo. Transfuzija krvi iz ZTKO je heparinizirana in s tem vnašamo dodatno heparin. Potrebna je kontrola ACT tudi na krajši čas od ene ure. (15) Naslednji korak je dajanje sveže zmrznjene plazme, ki je namenjena tudi dvigu koncentracije AT III. Empirično se posega po trombocitni plazmi tudi pri številu trombocitov nad 100.000. Osnovo za to nam dajejo patofiziološki mehanizmi motenj koagulacije med ZTKO. Naslednji korak predstavlja aplikacija aprotinina kot močnega inhibitorja številnih proteolitičnih encimom (plazmin, kalikrein, F XIIa... ). Uporaba aprotinina je v pooperativnem obdobju temelj razprav, medtem ko je njegova vloga med ZTKO dokazno uporabna, vendar pa predraga v odnosu na korist (11,13,16-18). S tem posegamo že na področje zdravljenja fibrinolize, kjer se uporablja epsilon-aminokaprnska kislina v odmerku 100 – 150 mg/kgTT v bolusu in nato 10 – 20 mg/kgTT/h. Lahko se uporablja tudi tranexaminska kislina. (19-20). Desmopresina, ki se uporablja med drugim tudi za dvig koncentracije faktorja VIII in izboljšanje trombocitne funkcije v naši praksi še nismo uporabili. Ob vsem se kontrolira hemogram. Uporaba zbiranja krvi s cell

saverjem pa pomeni ob ohranitvi eritrocitov tudi odstranitev trombocitov in plazme, kar ne pripomore k izboljšanju koagulabilnosti. Velikokrat se kirurg zanaša na motnje hemostaze in k ponovni operaciji ne pristopi dovolj hitro, kar pomeni dodatne motnje hemostaze zaradi prekomerne transfuzije kristaloidov in koloidov in tudi do ponovnega delovanja heparina (heparin rebound). Šele na osnovi dobljenih testov koagulacije je lahko terapija motenj usmerjena. Indirektno na zmanjšanje krvavitve in motnje hemostaze vplivamo z umetnim predihavanjem z nadtlakom (PEEP), normotenzijo in normotermijo. 24 ur po operaciji so testi hemostaze v 90-ih % normalni.

### ČEZMerna KRVAVITEV PO ZTKO



Slika 2: prikaz algoritma zdravljenja krvavitve po programski operaciji na srcu z uporabo ZTKO (TEG = tromboelastogram, EACA = epsilon kapronska kislina)

## **Zaključek**

Težko bi izpustili en sam mehanizem ali segment v mehanizmu strjevanja krvi, ki ne bi bil direktno ali indirektno prizadet pri operaciji srca z uporabo ZTKO. Motnje strjevanja se kažejo v čezmerni krvavitvi po operativnem posegu, kjer pa nas hitrost izgube krvi ob pomanjkanju hitrih testov hemostaze naravnost prisili v empirično in velikokrat nesmiselno terapijo in razmetavanje krvi in krvnih pripravkov. Spoznanja na področju zgradbe, predvsem pa metabolizma trombocitov, ki so glavna tarča motene koagulacije, nas bodo privedla do zmanjšanja in smiselne uporabe krvi, krvnih pripravkov in krvi pri programskih operacijah na srcu z uporabo ZTKO. (21)

## LITERATURA

1. Levy JH, Salmenpera MT, Bailey JM, Ramsay JG. Postoperative Circulatory Control in Cardiac Surgery. In: Kaplan JS ed. Cardiac Anesthesia 3rd ed, W.B.Sounders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1993: 1168-90
2. Shapiro BA, Vender JS. Postoperative respiratory management in Cardiac Surgery. In: Kaplan JS ed. Cardiac Anesthesia 3rd ed, W.B.Sounders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1993: 1149-67
3. Ferraris VA, Ferraris SP: Limiting Excessive Postoperative Blood Transfusion after Cardiac Procedures. *Texas Heart Inst J* 1995;22:216-7)
4. Oraves EJ. National hospital discharge survey: Annual summary 1991. *Vital Health sta*, 1993;114:1-62
5. Edmunds LH. Effects of cardiopulmonary bypass on the coagulation system. *Cardiol Young*, 1993;3:251-256
6. Iskander GP, Cheng EY. Fundamentals of normal hemostasis. *Anesthesiology Clinic of North America*, 1999;4:715-31
7. Campell FW, Jobes DR, Ellison N. Coagulation Management During and after Cardiopulmonary Bypass. In: Hensley FA, Martin DR eds. A practical approach to cardiac anesthesia 2nd ed, Boston etc: Little, Brown and Company, 1995:435-61
8. Despotis GJ, Gravlee G, Filos K, Levy J. Anticoagulant Monitoring during Cardiac Surgery. *Anesthesiology*, 1999;4:1122-50
9. Norrig E, Horrow JC. Coagulation and Coagulopathies in Cardiac Surgery . In: Youngberg JA, Lake CL, Wilson RS eds. Cardiac Vascular and Thoracic Anesthesia. Churchill Livingstone, New York etc, 2000:779-91
10. Horrov J. Management of coagulation and bleeding disorders in Cardiac Surgery. In: Kaplan JS ed. Cardiac Anesthesia 3rd ed, W.B.Sounders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1993:951-90
11. Bick RL. Physiology and Pathophysiology of Hemostasis during Cardiac Surgery in Blood Conservation with Aprotinin Edt Pifarre R. Hanley & Belfus, Inc, Philadelphia, 1995:1-44
12. Edmunds LH. Cardiopulmonary Bypass and Blood. in Blood Conservation with Aprotinin Edt Pifarre R. Hanley & Belfus, Inc, Philadelphia, 1995:45-66
13. McGiffin DC, Kirklín JK. Complement and Damaging Effects of Pulmonary Bypass. In: Blood Conservation with Aprotinin Edt Pifarre R. Hanley & Belfus, Inc, Philadelphia, 1995:67-82
14. Gibbs NM, Weightman WM, Thackray NM et al. The effects of Recent Aspirin Ingestion on Platelet function in Cardiac Surgical Patient. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2001;1:55-9
15. Mochisuki T, Olson PJ, Szlam F, Ramsay JG, Levy JH. Protamin Reversal of Heparin Affects Platelet Aggregation and Activated Clotting Time After Cardiopulmonary bypass. *Anest Analg*, 1998;87:781-5
16. Oliver WC, Nuttall GA. Platelet function and Cardiopulmonary bypass in Blood Conservation with Aprotinin Edt Pifarre R. Hanley & Belfus, Inc, Philadelphia, 1995:83-102
17. Royston D. Pro: Aprotinin Should Be Used in Patients Undergoing Hypothermic Circulatory Arrest. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2001;1:121-125
18. Royston D. Pro: Aprotinin Should Be Used in Patients Undergoing Hypothermic Circulatory Arrest. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2001;1:121-125
19. Slauther TF, Faghieh F, Grenberg CS et al. The effects of epsilon-aminocaproic Acid on Fibrinolysis and Thrombin Generation During Cardiac Surgery. *Anesth Analg*, 1997;85:1221-6
20. Chen RH, Frazier OH, Cooley DA. Antifibrinolytic Therapy in Cardiac Surgery. *Texas Heart Inst J*, 1996;22:211-5
21. Cooley DA. Conservation of Blood During Cardiovascular Surgery. *The American Journal of Surgery*, 1995;170, suppl No 6A:538-98.

# **NADOMEŠČANJE KRVI IN KRVNIH PRIPRAVKOV IN KOAGULACIJSKI PROBLEMI PRI AKUTNIH OPERACIJAH ANEURIZME ABDOMINALNE AORTE**

Jiri Hollan, Sabina Štivan

Načrtovana operacija aneurizme abdominalne aorte (AAA) je načeloma poseg z minimalno izgubo krvi. Potek operacije je predvidljiv in perioperativna smrtnost nizka. Urgentna operacija AAA je tvegana in izhod pogosto ni ugoden.

Bolniki z akutno AAA poiščejo zdravniško pomoč zaradi bolečine, ki jo povzroča naglo povečanje aneurizme. Praviloma gre že za začetno rupturo. Sмптоimi so pogosto zavajajoči. Zaradi bolečin v hrbtu je postavljena diagnoza "lumbalni vertebrogeni sindrom". Usmerjena diagnostika (UZ abdomna, aortografija) zamuja in proces hitro napreduje.

Če v aorti nastane široka razpoka in kri izteče v trebušno votlino, je krvavitev masivna in bolnik umre hitreje, kot je možno na situacijo reagirati. Večinoma gre za počasno trganje in krvavitev v retroperitonej. Zaradi izgube krvi pade arterijski tlak. Retroperitonealni hematomi razpoke v aorti delno tamponirajo. Povečani tlak v retroperitoneju stisne spodnjo veno kavo in s tem zmanjša dotok krvi v srce, to dodatno zniža arterijski tlak. Znižani arterijski tlak in tamponada razpoke upočasnita trganje aorte.

Nastali hematomi stisne tudi druge vene in arterije, zaradi tako povzročenih motenj krvnega obtoka odpovejo ledvice, črevesje postaja ishemično in s tem prepustno za toksične snovi in bakterije. S tem se bolnikove možnosti preživetja močno poslabšajo.

Ko se retroperitonealni hematomi povečujejo, prihaja do trganja drobnih žil in tako nastajajo novi viri krvavitve. Ko kirurg aorto ispreparira in jo zatisne nad aneurizmo, krvavitev iz razpoke v aorti preneha. Med preparacijo aorte se izprazni retroperitonealni hematomi in predhodno raztrgane drobne žile pričnejo močno krvaveti. Tudi po tem, ko kirurg aorto popravi z vžitjem endoproteze, difuzna krvavitev iz drobnih retroperitonealnih žil ni obvladana. Prenehanje difuzne krvavitve je popolnoma odvisno od bolnikovih hemostatskih mehanizmov. Če ima bolnik motnje strjevanja krvi, se krvavitev ne ustavi.

Kljub uspešno opravljeni operaciji 1/3 bolnikov po operaciji umre zaradi večorganske odpovedi. Za preprečitev večorganske odpovedi je potrebno vzdrževati zadosten transport kisika. Transport kisika je premo sorazmeren srčnemu minutnemu volumnu in koncentraciji hemoglobina. Ne smemo dovoliti, da ima bolnik nizek minutni volumen ob nizki vrednosti hemoglobina.

Čim večjo količino tuje krvi damo bolniku, tem večja je možnost obolevnosti zaradi transfuzije.

## **Cilji pri obravnavi bolnika z aneurizmo**

1. Preprečiti, da se aneurizma razpoči. Če je do rupture že prišlo, omejiti krvavitve.
2. Zagotoviti oskrbo vitalnih organov s kisikom.
3. Uporabiti čim manj tuje krvi
4. Po operativnem posegu vzpostaviti optimalno koagulacijo.

## **Postopki, ki jih uporabimo**

### **A. Pred operacijo**

Vzdržujemo najnižji arterijski tlak, ki ga bolnik še varno prenaša.

To dosežemo:

### 1. Z dobro analgezijo.

Akutna aneurizma vedno boli. Bolečina povzroča dvig arterijskega tlaka. Na analgezijo ne smemo nikoli pozabiti.

*Pomanjkljivost:* Učinkovita analgezija vedno povzroči depresijo dihanja.

### 2. Z uporabo zdravil, ki znižujejo krčljivost srčne mišice

(zaviralci beta I receptorjev). Z znižanjem krčljivosti zmanjšamo hitrost porasta tlaka v sistoli in utripni volumen. Tako znižamo ne le arterijski tlak, temveč tudi razliko med sistolnim in diastolnim tlakom (pulzni val). Mehanska obremenitev aortne stene je manjša in autoregulacija pretoka krvi skozi posamezne organe ni prizadeta.

*Pomanjkljivost:* Ker znižamo minutni volumen srca, ne smemo sočasno izvajati hemodilucije.

### 3. Z nadzorovano hipovolemijo.

Lahko odvezamemo ustrezno količino bolnikove krvi v vrečko za autotransfuzijo.

### 4. Z nizkimi dozami nitroglicerina.

Tako vzpostavljena venska dilatacija ima podoben učinek kot odvzem krvi.

*Pomanjkljivost:* povečana kapilarna krvavitev zaradi vazodilatacije. Rahle motnje autoregulacije.

### 5. Z nitroprusidom ali z visokimi dozami nitroglicerina

vzpostavimo arterijsko dilatacijo. Arterijske vazodilatatorje uporabimo le, če predhodne metode niso bile zadosti učinkovite.

*Pomanjkljivost:* povečanje pulznega vala, povečanje kapilarne krvavitve, pretok krvi se preusmeri v neprehranjevalne žile, onemogočena autoregulacija.

### 6. S klasičnimi antihipertenzivi.

*Pomanjkljivost:* zaradi dolgega razpolovnega časa bo učinek teh zdravil prisoten tudi takrat, ko to ne bo zaželeno.

Ker vedno obstaja možnost masivne krvavitve se je potrebno na to pripraviti. Bolniku uvedemo najdebelejše venske kanale, ki jih zmoremo. Do operacije toleriramo hipovolemijo in vzdržujemo normalno koncentracijo hemoglobina s transfuzijo eritrocitov. Ob hipovolemiji je hemodilucija škodljiva. Za nadzor hemodinamike in vazoaktivno terapijo vstavimo bolniku čim prej večlumenski centralni venski kateter in kaniliramo radialno arterijo.

Hemodinamiko moramo zelo skrbno nadzorovati, ker bolnika vzdržujemo na meji med tkivno hipoksijo zaradi hipoperfuzije na eni strani in fatalno rupturo aorte zaradi tlakovne obremenitve aorte na drugi strani.

## **B. Med operacijo, dokler ni ustavljena "kirurška krvavitev"**

1. Vso kri z operacijskega polja zbiramo v cellsaver in jo po predelavi vračamo bolniku.
2. Izgube krvi hitro nadomeščamo s kristaloidi in umetnimi koloidi, vendar le toliko, da arterijski tlak ostaja zadosti nizek. Pogosto določamo koncentracijo hemoglobina. Kratkotrajno lahko toleriramo tudi močno dilucijo.
3. Ko kirurg zatisne aorto nad aneurizmo, dvignemo krvni tlak na normalen nivo.
4. Korigiramo vse elektrolitne motnje. Dokler ni ustavljena krvavitev iz večjih žil (kirurška krvavitev), faktorjev koagulacije ne nadomeščamo.

## **C. Od trenutka, ko je aortna endoproteza že vsita in "kirurška krvavitev" ustavljena**

1. Optimaliziramo hemodinamiko.
2. Korigiramo anemijo.
3. Nadomestimo faktorje koagulacije.

4. S cellsaverjem predelujemo kri ne le med operacijo temveč, če je to tehnično izvedljivo, tudi po operaciji.
5. Če nismo med posegom uspeli preprečiti hipotermije, segrejemo bolnika na normalno temperaturo vsaj ob koncu operacije.

## **Motnje hemostaze po operaciji**

Na ustavitve difuzne krvavitve vplivajo številni faktorji.

### **1. Žile.**

Vazodilatacija oziroma nezmožnost vazokonstrikcije povečujejo krvavitev. Dajanje vazodilatatorjev, alergična reakcija in vnetni odgovor tako povečajo izgube krvi.

### **2. Humoralni faktorji.**

Pokrivanje krvnih izgub s kristaloidi, umetnimi koloidi, koncentriranimi eritrociti in z izpranimi eritrociti iz cellsaverja povzroči padec humoralnih faktorjev, predvsem fibrinogena.

### **3. Trombociti.**

Ob velikih izgubah krvi se število trombocitov pomembno zniža. Če tudi se kri strjuje brez trombocitov, je hemostaza motena. Trombocitni faktorji izzovejo vazokonstrikcijo na mestu nastanka strdka in pozneje retrakcijo koagula.

### **4. Eritrociti.**

Ne sodelujejo v sami koagulaciji, vendar povečujejo volumen strdka in povečujejo viskoznost krvi. Anemija povečuje krvne izgube.

### **5. Fibrinoliza.**

Po operaciji, ki je povezana z močno hipoksijo prebavil pričakujemo tudi vnetni odgovor in aktivacijo fibrinolize.

### **6. Hipotermija.**

Izgube krvi med operacijo so občasno tako velike, da je zadostno gretje vseh infundiranih raztopin tehnično težko izvedljivo. Hipotermija nastane vedno. Koagulacija je pri nizki telesni temperaturi upočasnjena.

Določanje trombocitov, eritricitov in telesne temperature je hitro in enostavno in na temelju rezultatov se lahko odločimo za ustrezne ukrepe.

Če je bil bolnik šokiran ali če je bila aorta dolgo zatisnjena, pričakujemo fibrinolizo in damo bolniku Aprotinin. Edina škoda, ki jo s tem lahko naredimo, je denarna.

Ne dajemo vazodilatatorjev, če bolnik po operaciji močno difuzno krvavi.

Določanje faktorjev koagulacije traja ponavadi dlje, kot imamo čas čakati na rezultate. Če smo med posegom morali dati bolniku velike količine kristaloidov, albuminov in umetnih koloidov, je koncentracija faktorjev koagulacije zagotovo močno znižana. V tem primeru bomo morali dati po operaciji veliko količino plazme.



### Naši primeri:

Po pregledu dokumentacije zadnjih 32 bolnikov urgentno operiranih zaradi AAA smo ugotovili:

#### Le 1 bolnik ni imel rupturo.

Umrlo 12 bolnikov t.j. 38%. 1 bolnik med posegom in 11 bolnikov v pooperativnem obdobju.

Faktorji, ki niso vplivali na umrljivost:

		UMRLI		PREŽIVELI		p
		MEAN	SD	MEAN	SD	
začetni Hb	g/l	100	26	102	22	NS
začetni sistolni tlak	mmHg	107	30	112	45	NS
najnižji HB	g/l	93	26	101	21	NS
najnižji sistolni tlak	mmHg	63	16	77	19	NS

Infuzijska terapija, ki je bila v obeh skupinah enaka:

		UMRLI		PREŽIVELI		p
		MEAN	SD	MEAN	SD	
kristaloidi	ml	2333	1723	1800	1043	NS
polna kri	ml	2396	3936	2931	1452	NS
Cellsaver	ml	1343	3213	729	809	NS

Terapija po kateri so se skupine razlikovale:

		UMRLI		PREŽIVELI		p
		MEAN	SD	MEAN	SD	
koloidi	ml	1273	1126	558	681	<0,05
ALB	ml	167	1723	25	1043	<0,01
SZP	ml	1780	1488	583	540	<0,01
KE	ml	2239	1857	461	1057	<0,01
vse infuzije skupaj	ml	11424	6828	7059	2766	<0,05
ocena izgube krvi	ml	9521	6987	4147	2649	<0,05

Umrli bolniki so dobili za 50% več tekočin iz za 480% več koncentriranih eritrocitov. Kljub temu so po operaciji imeli signifikantno nižji tlak in nižjo koncentracijo hemoglobina. Ocena izgube krvi, ki jo je zapisal anesteziolog je bila v obeh skupinah nižja kot količina infundiranih raztopin. Pri umrlih bolnikih je verjetno izguba podcenjena.

		UMRLI		PREŽIVELI		p
		MEAN	SD	MEAN	SD	
končni HB	g/l	108	13	120	13	<0,05
končni sistolni tlak	mmHg	107	21	122	15	<0,05

### Zaključek:

Glavni faktor, ki odloča o preživetju bolnikov je izguba krvi med operacijo. Postopki, ki znižajo izgubo krvi verjetno ugodno vplivajo na preživetje.

# UPORABA ZDRAVIL Z VPLIVOM NA HEMOSTAZO V SODOBNI KARDIOLOGIJI

Marko Noč

## Uvod

Pri zdravljenju akutnega koronarnega sindroma ali kot spremljajoče zdravljenje ob perkutani koronarni angioplastiki danes uporabljamo številna antikoagulacijska, antiagregacijska in trombolitična sredstva, ki jih zaradi sinergističnega zaviranja hemostaze med seboj največkrat kombiniramo. S takim zdravljenjem lahko krvni strdek v koronarni arteriji uspešno raztopimo ali pa pomembno zmanjšajo verjetnost njegovega nastanka in širjenja.

V sodobni kardiologiji so se zato uveljavile naslednje skupine zdravil z vplivom na hemostazo (Tabela):

- antikoagulacijska sredstva (standardni heparin, nizkomolekularni heparini, direktni trombinski inhibitorji, kumadini);
- trombolitična sredstva (streptokinaza, urokinaza, APSACS, tkivni aktivator plazminogena, TNK, reteplaza, lanoteplaza, stafilokinaza);
- antitrombocitna sredstva (acetilsalicilna kislina, tiklopidin/klopidogrel, blokatorji trombocitnih glikoproteinskih receptorjev IIb/IIIa)

Vsa omenjena zdravila pomembno izboljšujejo preživetje in zmanjšujejo verjetnost zapletov pri akutnih in kroničnih koronarnih bolnikih. Zaradi njihovega kompleksnega delovanja na celotno hemostazo pa se moramo zavedati pomembnih stranskih učinkov takega zdravljenja. Bojimo se predvsem spontanih krvavitev (zlasti intrakranialnih), povečane nagnjenosti h krvavitvi ob vbodnem mestu (največkrat femoralna arterija) in povečane krvavitve ob morebitnih urgentnih ali elektivnih operativnih posegih. V takem primeru je potrebno zdravljenje z antikoagulacijskim, antiagregacijskim ali trombolitičnim sredstvom prekiniti, in če je možno, z dodatnimi ukrepi čim bolj normalizirati hemostazo.

## Standardni heparin

Heparin se poveže v kompleks z antitrombinom III, katerega sposobnost vezave trombina in ostalih koagulacijskih faktorjev se zaradi tega pomembno zmanjša. Učinek heparina na koagulacijo spremljamo z določanjem aktiviranega tromboplastinskega časa (APTC). Terapevtski nivo naj bi bil 2 do 2.5-krat večji od normalnih vrednosti. Antidot standardnega heparina v primeru hude krvavitve je protamin sulfat. Pomemben stranski učinek zdravljenja s heparinom je tudi trombocitopenija. Bolj pogosta benigna oblika ponavadi ne zahteva prekinitve zdravljenja s heparinom in dodatnih posegov. Imunska oblika (HIT) je huda komplikacija, ki poleg pomembnega zmanjšanja števila trombocitov, paradokсно povzroča tudi nastanek venske in arterijske tromboze okončin. Zdravljenje s heparinom je v teh primerih potrebno takoj prekiniti in uvesti direktni trombinski inhibitor.

## Nizkomolekularni heparini

Sem prištevamo enoksaparin, dalteparin in nadroparin. Za razliko od standardnega heparina, nizkomolekularni heparini zavirajo predvsem delovanje faktorja Xa in manj trombina. Učinek na antikoagulacijo je zato bolj predvidljiv in laboratorijsko spremljanje ni potrebno. Če nujno potrebujemo oceno stopnje antikoagulacije, lahko določimo aktivnost faktorja Xa. Ob nizkomolekularnih heparinih je tudi manj stranskih učinkov, predvsem krvavitev in HIT. Kot antidot v primeru hudih krvavitev pride v poštev protamin sulfat, ki pa zavre le 60 do 70% heparinske aktivnosti.

### **Direktni trombinski inhibitorji**

Sem prištevamo hirudin, bivalirudin in argatroban. Te molekule se na trombin vežejo direktno brez posredovanja antitrombina III. Ker bistvenih prednosti pred standardnim in nizkomolekularnimi heparini raziskave niso pokazale, se ta zdravila uporabljajo le izjemoma.

### **Kumadini**

Kumadini delujejo kot antagonist vitaminu K zaradi česar je v jetrih zavrta sinteza koagulacijskih faktorjev II (protrombin), VII, IX in X. Stopnjo antikoagulacije merimo z določanjem protrombinskega časa, ki ga navadno izražamo kot "International normalized ratio" (INR). Razen pri prostetičnih srčnih zaklopkah (2.5-3.5) naj bi pri večini stanj, kjer je potrebno kronično antikoagulacijsko zdravljenje, INR znašal med 2 in 3. Po prenehanju jemanja kumadina se INR ponavadi normalizira v 3 dneh. Če je potrebno učinek kumadina prekiniti hitreje, se poslužujemo intravenskih ali intramuskularnih injekcij vitamina K. V primeru hude krvavitve in potrebe po takojšnji normalizaciji koagulacije je potrebna sveža zmrznjena plazma.

### **Trombolitiki**

Trombolitiki, ki jih uporabljamo predvsem pri reperfuzijskem zdravljenju akutnega srčnega infarkta, aktivirajo plazminogen v plazmin. Plazmin nato cepi fibrin v krvnem strdku pa tudi prosti fibrinogen v plazmi. Delovanje trombolitikov zato večinoma ni selektivno. Posledica je sistemsko litično stanje, zaradi česar se poveča verjetnost spontanah krvavitev ali krvavitev iz že deloma zaceljenih ran. Bojimo se predvsem intrakranialne krvavitve z visoko stopnjo invalidnosti in smrtnosti. Ločimo tri generacije trombolitikov. V najstarejšo generacijo prištevamo streptokinazo, urokinazo in APSACS. V drugo generacijo štejemo tkivni aktivator plazminogena (r-tPA). Z modifikacijo molekule r-tPA so v zadnjih letih razvili če TNK-tPA, reteplazo in lanoteplazo. Kot zadnji trombolitik se je pojavila stafilokinaza. Z razvojem novih trombolitikov se povečuje njihova specifičnost za fibrin (bolj selektivno delovanje na krvni strdek) in podaljšuje razpolovni čas. To omogoča namesto kontinuirne infuzije dajanje v obliki venskih bolusov. V Sloveniji večinoma uporabljamo le streptokinazo in r-tPA.

### **Acetilsalicilna kislina-Aspirin**

Aspirin v trombocitih ireverzibilno zavre encim ciklooksigenazo in s tem sintezo tromboksana. Posledica je zmanjšano delovanje trombocitov, ki ga "in vivo" ugotovimo z merejnjem časa krvavitev, "in vitro" pa z merjenjem trombocitne agregacije. Ker trombociti nimajo več jedra in ciklooksigenaze ne morejo več sintetizirati, je njihova okvara dokončna. Ena doza Aspirina (100 mg) skoraj popolnoma zavre ciklooksigenazo in s tem sintezo tromboksana. Čas krvavitve postane normalen v 24 do 48 urah po zadnji dozi Aspirina. To je prej kot sicer traja razpolovna doba trombocitov (7-10 dni), saj se ob iz kostnega mozga sproščajo že nastali, še neinhibirani trombociti.

### **Tiklopidin in klopidogetrel**

Tiklopidin (Tagren) in klopidogetrel (Plavix) ireverzibilno zavirata trombocitni receptor za ADP in s tem aktivnost trombocitov. Ker je njuno delovanje vezano na predhoden metabolizem v telesu, do največjega zaviralnega učinka na trombocite, ki se odraža tudi v podaljšanem času krvavitve, pride šele v 3 do 5 dneh. Bolniki na tiklopidinu ali klopidogetrelu imajo ob morebitni operaciji nekoliko več krvavitev, ki pa jih pomembno zmanjša dobra operativna hemostaza. Jemanje enega izmed teh dveh zdravil pa nikakor ni kontraindikacija za operacijo.

### **Antagonisti trombocitnega glikoproteinskega receptorja IIb/IIIa**

Končna in ključna molekula preko katere poteka aktivacija, adhezija in agregacija trombocitov je membranski glikoproteinski receptor IIb/IIIa (GP IIb/IIIa). Med antagoniste GP IIb/IIIa štejemo abciximab-ReoPro (del monoklonalnega protitelesa), eptifibatide-Integrilin (peptidna molekula) in tirofiban-Aggrastat (nepeptidna molekula). Abciximab je ireverzibilni inhibitor, ostala dva pa kompetitivna inhibitorja GP IIb/IIIa. Dajemo jih intravensko kot bolus, ki mu sledi še 12 do 24-urna infuzija. V priporočeni dozi ta sredstva inaktivirajo okoli 80% trombocitov v krvnem obtoku. Ker se abciximab ireverzibilno veže na GP IIb/IIIa receptorje, inhibicija trombocitne aktivnosti traja več dni. Po abciximabu trombocitno aktivnost organizma ponovno vzpostavi le transfuzija trombocitne plazme česar se poslužujemo, če bolnik potrebuje urgentno operacijo ali pomembno zakrvavi. Eptifibatide in tirofiban se ob normalnem delovanju ledvic izločita v približno 2 urah ko mine tudi njun zaviralni učinek na trombocite. Takojšnja transfuzija trombocitov (znotraj 2 ur) zato ni učinkovita. Na morebiten operativen poseg je zato potrebno počakati nekaj ur da se koncentracija omenjenih inhibitorjev v plazmi zmanjša.

### **Sklep**

Poleg nedvomnih koristi antitrombotičnega, antikoagulacijskega in trombolitičnega zdravljenja v sodobni kardiologiji, se moramo zavedati dejstva, da tako zdravljenje zaradi možnih pomembnih stranskih učinkov lahko pomeni tudi dvorezen meč. V primeru urgentnega operativnega posega (npr. ob zapletih akutnega koronarnega sindroma ali perkutane koronarne angioplastike) zato anesteziolog mora poznati vpliv posameznih zdravil na hemostazo in ukrepe, ki jo izboljšajo.

Sredstvo	Mehanizem delovanja	Test, ki potrdi delovanje sredstva	Možni "antidoti"	Glavni stranski učinki
Standardni heparin	Vezava z ATIII in inhibicija trombina	APTČ ACT	Protamin sulfat	Krvavitve Trombocitopenija HIT
Nizkomolekularni heparini	Inhibicija faktorja Xa	Ni potrebno določanje Xa	Protamin sulfat	Isti a manj pogosti kot pri standardnem heparinu
Direktni trombinski inhibitorji	Direktna inhibicija trombina	APTČ	??	Krvavitve
Kumadini	Antagonisti vitamina K-zaviranje sinteze II, VII, IX, X	PČ (INR)	Vitamin K Sveža zmrznjena plazma	Krvavitve
Trombolitiki	Aktivacija plazminogena v plazmin	Razgradnji produkti fibrinogena in fibrina	Aminokapronska kislina?	Krvavitve
Acetilsalicilna kislina-Aspirin	Inhibicija ciklooksigenaze in sinteze tromboksana v trombocitih	Čas krvavitve Agregacija trombocitov "in vitro"	Trombocitna plazma ob perioperativni težavi s hemostazo ?	Ulkusni sindrom Nagnjenost h krvavitvam
Tiklopidin in klopido­grel	Inhibicija trombocitnih receptorjev za ADP	Čas krvavitve Agregacija trombocitov "in vitro"	Trombocitna plazma ob perioperativni težavi s hemostazo ?	Nagnjenost h krvavitvam Nevtropenija TTP
Blokatorji GP IIb/IIIa trombocitnih receptorjev	Ireverzibilna ali reverzibilna blokada GP IIb/IIIa receptorjev	Čas krvavitve Agregacija trombocitov "in vitro"	Trombocitna plazma	Nagnjenost h krvavitvam Trombocitopenija

**Tabela.** Pregled delovanja, stranskih učinkov in morebitnih antidotov za posamezna zdravila z vplivom na hemostazo, ki jih danes uporabljamo v sodobni kardiologiji.

### Priporočena literatura

- 1) Schaffer AI, Ali NM, Levine GN. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis, and cardiovascular disease. In: Braunwald E, Libby P, eds. Cardiovascular disease and disorders of other organ systems. Pp 2099-2132.
- 2) Kaul S, Shah PK. Low molecular weight heparin in acute coronary syndrome: evidence for superior or equivalent efficacy compared with unfractionated heparin. J Am Coll Cardiol 2000;35:1699-712.
- 3) Lincoff AM, Callif RM, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade in coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2000;35:1103-15.

## **PRED, MED IN PO OPERATIVNA TERAPIJA S KRVJO V ABDOMINALNI KIRURGIJI**

Alojz Pleskovič

Abdominalna kirurgija je ena od vej tako imenovane "vroče" kirurgije, kar pomeni, da imamo opravka s tako imenovanimi programskimi operacijami in urgentnimi. Pristop k zdravljenju pri prvi skupini je povsem drugačen kot pri nujnih posegih. Pri prvi skupini bolnikov imamo čas za natančno anamnezo, številne diagnostične postopke in laboratorijske preiskave s katerimi lahko natančno ocenimo stanje bolnika, ga ustrezno pripravimo na operativni poseg in tega izvršimo ob najugodnejšem trenutku. Pri skupini urgentnih bolnikov pa smo pogosto omejeni tako pri zbiranju anamnestičnih podatkov kot pri diagnostiki in pripravi bolnika na operativni poseg. Seveda so rezultati zdravljenja pri obeh skupinah povsem različni. Tudi terapija s krvjo in krvnimi pripravki je pri obeh skupinah zelo različna. Številne študije so pokazale, da je pooperativna morbiditeta in mortaliteta tri do deset krat večja pri urgentnih operativnih posegih kot pri elektivnih operacijah.

Pri skupini bolnikov, kjer operativni poseg lahko programiramo, je pomembno da anamnestično dobimo podatke o eventualnih motnjah strjevanja krvi, jemanju zdravil, ki vplivajo na strjevanje krvi in spremljajočih obolenjih, ki lahko privedejo do motenj strjevanja krvi. Pri takih bolnikih je potrebno pred operacijo natančno opredeliti potencialne motnje strjevanja krvi. Določiti je potrebno protrombinski čas (PČ), število trombocitov in aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTT). Te preoperativne laboratorijske preiskave so indicirane le pri izbranih bolnikih in to pri tistih pri katerih obstaja podatek o nenormalnih krvavitvah, pri bolnikih kjer pričakujemo, da bomo s kirurškim posegom porušili normalne hemostatske mehanizme (večje resekcije jeter, izgube krvi večje od 1 l), pri uporabi zdravil, ki vplivajo na hemostazo (warfarin, heparin, aspirin) ter kliničnih stanjih, ki lahko porušijo hemostazo (odpoved jeter, malignomi, odpoved ledvic, malabsorpcija maščob, podhranjenost, zdravljenje z antibiotiki). S kontrolo vrednosti hemograma lahko odkrijemo nižje vrednosti hemograma, katere je potrebno pred operativnim posegom korigirati. Mejne vrednosti hemoglobina in hematokrita naj bi bile 100 in 30. Nižje vrednosti hemograma najpogosteje ugotavljamo pri bolnikih z malignimi tumorji prebavne cevi in parenhimskih organov, redkeje pa pri kroničnih vnetnih obolenjih in kroničnih krvavitvah. Posebno pripravo s krvjo in krvnimi pripravki zahtevajo nekateri bolniki s hematološkimi obolenji. Najpogostejši poseg s tega področja je odstranitev vranice, ki jo lahko izvršimo bodisi klasično ali pa laparoskopsko. Vse te predoperativne preiskave in ustrezne priprave s krvjo in krvnimi pripravki pomembno vplivajo tako na izgubo krvi med in po operaciji.

Povsem v drugačnem položaju pa se znajde kirurg pri tako imenovanem urgentnem bolniku, kjer mora pogosto kirurško ukrepati brez ustreznih podatkov o bolniku, njegovih spremljajočih obolenjih in eventualnem spremljajočem zdravljenju. Pogosto so taki bolniki izkrvavljeni, šokirani, z motnjami strjevanja krvi in zahtevajo zdravljenje s krvjo in krvnimi pripravki. V tej skupini bolnikov so še pred kratkim prevladovali bolniki z akutno krvavitvijo v prebavni trakt. Med temi je potrebno ločiti krvavitve v zgornja in spodnja prebavila. Mnogo pogostejše so krvavitve v zgornja prebavila saj predstavljajo približno 80% teh. Pri tem je potrebno poudariti razliko med krvavitvami iz varic požiralnika in želodca in krvavitvami iz drugih patoloških sprememb zgornjega prebavnega trakta. Krvavitve iz zgornjih prebavil so danes dostopne z endoskopom in jih tudi na ta način večinoma tudi lahko zaustavimo. Le redkokdaj zahtevajo kirurško zdravljenje. Pri takih bolnikih je seveda potrebno obilno nadomeščanje krvi tako pred, med in po operaciji. Včasih pri tej skupini bolnikov pride v poštev tudi angiografsko ugotavljanje mesta krvavitve kot tudi njeno zaustavljanje. Mnogo redkejšje so obilne

krvavitve iz spodnje prebavne cevi. Pri teh le redkokdaj lahko endoskopsko ugotovimo izvor in jo na tak način tudi zaustavimo. Pogosto je potrebna urgentna angiografija in poskus ustavitve krvavitve z embolizacijo. Le izjemoma je potrebno takega bolnika operirati in na ta način krvavitev tudi obvladati. Posebno skupino bolnikov z urgentno krvavitvijo v abdominalni kirurgiji pa predstavljajo bolniki, ki prejemajo antikoagulantno terapijo ali pa imajo prirojene motnje koagulacije. Pri teh so običajno krvavitve obilne in je potrebno nadomeščanje krvi in drugih krvnih pripravkov tako pred, med in po operativni terapiji.

Najpogostejša klinična stanja pri katerih je prisotna perioperativna krvavitev so: masivna transfuzija, odpoved jeter in diseminirana intravaskularna koagulacija. Problemi z nenormalno krvavitvijo se lahko pojavijo pri bolnikih, ki so akutno prejeli večjo količino krvi. Pri tem so odgovorni za krvavitev spremljajoči dejavniki masivne krvavitve (šok, hipotermija in odpoved organov) ne pa sami produkti transfuzije. šok, ki privede do ishemije tkiv, povzroči sproščanje celičnih produktov, ki lahko sprožijo DIC. Odpoved organov, predvsem jeter, lahko poveča krvavitev z zmanjšano produkcijo faktorjev koagulacije in zmanjšano razgradnjo razpadlih produktov fibrina. Hipotermija (manj od 33 stopinj C) zmanjša funkcijo faktorjev koagulacije in lahko poškoduje funkcijo endotelija. Razredčitev trombocitov in faktorjev koagulacije se pojavi pri masivnih transfuzijah koncentriranih eritrocitov.

V primeru intraoperativne krvavitve je potrebno takoj postaviti diagnozo in pričeti z ustreznim zdravljenjem. Predhodno poznavanje potencialnih problemov krvavitve je lahko v pomoč, vendar je potrebno vedno najprej pomisliti in izvršiti ustrezno kirurško hemostazo. Pri tem je potrebno upoštevati tudi vlogo razlik intravaskularnega tlaka. Intraoperativna krvavitev se lahko bistveno spreminja tudi zaradi tega, ker je bolnik lahko hipovolemičen ali hipotenziven. Podobno je lahko povečan venski tlak v operativnem območju vzrok večje krvavitve. S spremembo lege bolnika lahko včasih vplivamo na ta dejavnik. Kadar je izguba krvi nesorazmerno večja od stopnje kirurške lezije, je potrebno takoj poslati vzorec krvi za določitev PT, aPTT in števila trombocitov. Ob tem pa je potrebno skrbno opazovati kirurško polje. Ali je prisotno kapilarno rosenje, ki nakazuje problem s trombociti, ali se tvorijo strdki, ki se raztapljajo, kar govori za sistemsko fibrinolizo ?

Za zaustavitev takšne krvavitve so primerna topična hemostatska sredstva. Mikro-kristalinični kolagen lahko izboljša funkcijo trombocitov in topični trombin lahko izboljša tvorbo fibrina na površini odprte rane. Topični trombin je tudi uspešen pri preprečevanju lokalnega učinkovanja heparina (blokira tvorbo fibrina). Ostali proizvodi, ki se uporabljajo za lokalno zaustavitev krvavitve so: želatinska pena, oksidirana celuloza in fibrinsko lepilo (krioprecipitat pomešan z trombinom), s polaganjem na mesta krvavitve pospešijo koagulacijo. Izkušnje so pokazale, da je kombinirana uporaba teh sredstev še bolj uspešna.

Zdravljenje sistemskega fibrinolitičnega statusa pa predstavlja uporaba epsilon-aminokapronske kisline ali aprotinina. Prva direktno inhibira tvorbo plazmina, medtem ko aprotinin verjetno inhibira plazmin indirektno.

Če krvavitve ne uspemo zaustaviti in vodi v začaran krog, ki zahteva masivne transfuzije, katere vodijo v povečano krvavitev, je potrebno krvaveče mesto zatamponirati s kirurškimi kompresami in laparotomijo začasno zapreti. Bolnika je potrebno hospitalizirati v enoto intenzivne terapije, kjer ga je potrebno ogrevati, mu nadomeščati izgubljeno kri in izvajati nadaljne diagnostične postopke. V poštev pride tudi angiografska embolizacija krvavečih žil. Pri tem je potrebno poudariti, da le sodelovanje kirurga, intenzivista, hematologa in transfuziologa lahko obrodi dobre rezultate takega zdravljenja. Ko smo uspeli bolnika stabilizirati pa je potrebno kirurške komprese v operacijski dvorani odstraniti.

Najnevarnejši pooperativni kirurški zaplet, ki lahko ogrozi življenje bolnika, je pooperativna krvavitev. Da takšen zaplet pravočasno diagnosticiramo in pravočasno ustrezno pričnemo z zdravljenjem, je potrebno bolnike hospitalizirati v ustrezne sobe za

intenzivno nego ali terapijo. Po operacijah v abdomnu trebušno votlino običajno dreniramo, tako da lahko opazujemo eventuelno iztekanje krvi. Pri tem je potrebno poudariti, da odsotnost krvavitve po drenih ne pomeni, da bolnik ne krvavi. Dreni se lahko zelo hitro po operaciji zamašijo s strdki krvi in ne opravljajo svoje funkcije. Zato je pomembno da spremljamo hemodinamske parametre in vrednosti hemograma bolnika. Le na osnovi teh podatkov in v soglasju z kirurgom, ki je bolnika operiral in najbolj pozna razmere, se lahko odločimo za zdravljenje s krvjo in njenimi pripravki ali pa za ponovno kirurško operacijo in kirurško hemostazo.



## **MOTNJE STRJEVANJA KRVI PRI BOLNIKI Z OPERATIVNIMI POSEGI NA JETRIH (RESEKCIJE, TRANSPLANTACIJE)**

Rade Stanič

Jetra imajo osrednjo vlogo pri hemostazi, saj v njih poteka sinteza večine faktorjev in zaviralcev koagulacije in fibrinolize ter odstranjevanje aktiviranih in neaktiviranih faktorjev koagulacije in fibrinolize ter njihovih produktov razgradnje.

### **Motnje strjevanja**

Pri jetrnih boleznih je okvarjena sinteza mnogih koagulacijskih faktorjev. Koncentraciji fibrinogena in kompleksnega faktorja VIII, katerega sinteza poteka v žilnem endotelu sta normalni ali celo zvišani. Zmanjšana je koncentracija zaviralcev, ki sodelujejo v hemostatskih procesih z zaviranjem koagulacije (AT III), zvišana pa je koncentracija zaviralcev, ki zavirajo fibrinolizo: alfa 2 makroglobulina – proizvajajo ga makrofagi ter alfa I antitripsina, ki nastaja v jetrih in monocitih. Pri mnogih bolnikih z jetrno okvaro je povečana fibrinolitična aktivnost zaradi zmanjšane odstranjevanja aktivatorja plazminogena ali zmanjšane sinteze zaviralcev fibrinolize.

Sinteza trombocitov je pri jetrnih bolnikih normalna, skrajšana pa je življenska doba trombocitov. Trombocitopenija nastane zaradi sekvestracije trombocitov v vranici.

### **Koagulacijski monitoring**

Za oceno koagulacije zadostujejo osnovni koagulacijski testi: čas krvavitve, protrombinski čas, parcialni tromboplastinski čas ter število trombocitov. Pogosto rezultati koagulacijskih testov niso v sorazmerju s kliničnim stanjem koagulacije. Protrombinski in parcialni tromboplastinski čas sta podaljšana pri večini bolnikov z okvaro jeter. Število trombocitov ne da kvalitativne informacije, testi funkcije trombocitov so nerealni pri bolnikih s trombocitopenijo. Pri večjih operativnih posegih na jetrih nudijo standardni koagulacijski testi, v relativno kratkem času, uporabne informacije o hitro se spreminjajočih hemostatskih procesih.

Tromboelastografija v 30 minutah omogoča določanje aktivnosti faktorjev koagulacije, pokaže dinamično povezavo med trombociti in koagulacijskimi faktorji ter fibrinolitično aktivnost. Obstajajo novejšje viskozoelastične metode koagulacijskega monitoringa.

Predoperativni koagulacijski testi, ki pokažejo motnje koagulacije, lahko napovedo nevarnost medoperativne krvavitve in potrebo po nadomeščanju krvnih pripravkov med razširjenimi jetrnimi resekcijami in transplantacijo jeter. Toda nerealno bi bilo napovedovati krvne izgube le na podlagi vrednosti preoperativnih koagulacijskih testov. Do motenj strjevanja krvi pri večjih operacijah na jetrih pride zaradi okvarjene jetrne funkcije, zmanjšane števila trombocitov, DIC – a, hemodilucije pri nadomeščanju tekočin, masivne transfuzije ter podhladitve bolnika. Na stopnjo medoperativne krvavitve vplivajo še ohranjene zmoglosti sintetskih funkcij jeter, prisotnost sočasnih ledvičnih okvar, žilnih priraslic zaradi predhodnih posegov v zgornji trebušni votlini ter kirurška tehnika.

### **Zdravljenje koagulacijskih motenj**

Predoperativno z vitaminom K zdravimo pomanjkanje od vitamina K odvisnih faktorjev koagulacije.

Sveža zmrznjena plazma vsebuje faktorje, ki pospešujejo in zavirajo koagulacijo in predstavlja najuporabnejše sredstvo za korekcijo motenj strjevanja. Pri neprimernem,

prevelikem nadomeščanju sveže zmrznjene plazme obstaja nevarnost preobremenitve bolnika s tekočino. V nekomplikiranih primerih je vzdrževanje nizkega intravaskularnega volumna združljivo s hemodinamsko stabilnostjo bolnika.

Trombocitno plazmo nadomeščamo pri hudi trombocitopeniji.

Krioprecipitat vsebuje fibrinogen, faktor VIII ter faktor XIII. Uporabljamo ga redko, ker imajo bolniki z okvaro jeter ponavadi visok nivo faktorja VIII.

Redko uporabljamo antikoagulantno zdravljenje. Heparin lahko povzroči trombotopenijo.

Antifibrinolitične snovi stabilizirajo krhke hemostatske strdke pri lokaliziranih krvavitvah (mukozna razjeda želodčne sluznice, krvavitve iz ezofagealnih varic...). Ko je izražena močno zvišana fibrinoliza lahko uporabimo trans-p-aminomethyl-cyclohexanecarboxylično ter epsylon aminokaprnsko kislino.

Zdravljenje DIC – a je težavno zaradi nejasne diagnoze in kompleksne klinične slike. Najpogosteje dodajamo svežo zmrznjeno plazmo in trombocite z ali brez dodatka heparina.

Plazmafereza lahko izboljša koagulacijo pri bolnikih z jetrno odpovedjo.

Aprotinin, močan inhibitor kalikreina, uporabljamo za omejitve fibrinolize.

Kljub medoperativnim krvavitvam, predstavljajo perioperativni trombotični zapleti vedno prisotno nevarnost. Bolj zaželjena je toleranca manjših krvavitev, kot preveliko prizadevanje za normalizacijo koagulacijskih testov.

Kontinuirano spremljanje koagulacijskega monitoringa in neprestano prilagajanje zdravljenja hitrih hemostatskih sprememb pri bolnikih z večjimi operativnimi posegi na jetrih zmanjša potrebo po nadomeščanju krvnih pripravkov. Uporaba analogne krvi za 32 % zmanjša potrebo po nadomeščanju koncentriranih eritrocitov med jetrno transplantacijo.

## **Transplantacija jeter**

Med transplantacijo jeter zaradi dokončne okvare jetrne funkcije, bolnikovih spremljajočih boleznih, zelo obsežnega kirurškega posega ter velikih hemodinamskih sprememb pri bolniku, prihaja do dramatičnih koagulacijskih motenj.

V preanhepatični fazi diluciona koagulopatija poslabša že obstoječe motnje strjevanja. Pomanjkanje koagulacijskih faktorjev nadomeščamo s svežo zmrznjeno plazmo. Poslabšanje funkcije trombocitov, ugotovljeno s tromboelastografijo, korigiramo s transfuzijo trombocitov. 10 enot trombocitov zviša število trombocitov za  $40 - 50 \times 10^9$  na  $9 / L$ . Zaradi visokega nivoja fibrinogena in faktorja VIII pri bolnikih z okvaro jeter, je dodajanje krioprecipitata omejeno le v primerih hude fibrinolize. Učinek heparina opažamo pri vzpostavitvi veno - venskega by pass – a. Ta heparinski učinek lahko traja 30 – 60 minut.

Med anhepatično fazo je še prisotna diluciona koagulopatija. Kirurške krvavitve so manj hude kot v preanhepatičnem obdobju. Pogloblja se fibrinoliza s progresivnim zviševanjem nivoja tkivnega aktivatorja plazminogena. Med anhepatično fazo dodajamo trombocite in epsylon aminokaprnsko kislino le v primerih resne trombocitopenije in fibrinolize.

Reperfuzijo presajenih jeter spremljajo hude motnje strjevanja krvi. Diluciona koagulopatija nastane zaradi tekočine za prezervacijo jeter. Do heparinskega učinka prihaja zaradi heparinu podobnih snovi, sproščenih iz dajalčevih hepatocitov. Nastane eksplozivna fibrinoliza in sprošča se tkivni aktivator plazminogena iz dajalčevih jeter. Inhibicija koagulacije nastane zaradi sproščanja še neznanih snovi. Vzrok patološke koagulacije določimo s primerjanjem tromboelastografskih rezultatov polne krvi, krvi z dodatkom protamin sulfata ter krvi, kateri je dodana epsylon aminokaprnska kislina. Če se pokaže učinek heparina in traja dlje kot 30 minut po reperfuziji, dodamo 25 –

50 mg protamin sulfata. Epsylon aminokaprnsko kislino ( 250 – 500 mg) damo za zdravljenje hude fibrinolize (kadar je čas fibrinolize manjši od 60 minut), pri približno 60 % bolnikov. Inhibitor proteaz aprotinin zmanjša izgube krvi med transplantacijo, ker zavira prekomerno koagulacijo in fibrinolizo.

Hude motnje strjevanja krvi se izboljšajo med neohepatično fazo. Koagulacijski profil (protrombinski čas, parcialni tromboplastinski čas, število trombocitov) se postopno izboljšuje in normalizira 2 – 4 tedne po transplantaciji.

**Literatura:**

- 1) Kang Y. Coagulopathies in Hepatic Disease. *Liver Transplantation* 2000; 4 (6): 72 – 75 Kang Y. Coagulation and Liver Transplantation: Current concepts *Liver Transpl. Surg.* 1997; 3 (4): 465 – 467
- 2) Carton E, Plevak D, Kranner P, et al. Perioperative Care of the Liver Transplant Patient: Part 2. *Anesth Analg* 1994; 78: 382 – 99
- 3) Carton E, Plevak D, Kranner P, et al. Perioperative Care of the Liver Transplant Patient: Part 1. *Anesth Analg* 1994; 78: 120 – 33
- 4) Merritt W, Metabolism and Liver Transplantation: Review of Perioperative Issues. *Liver Transplantation* Vol. 6, No. 4, Suppl 1, 2000: 76 – 84
- 5) De Wolf A, Intraoperative Concerns When a Liver Recipient Is Critically Ill. *Liver Transplantation* Vol. 6, No. 4, Suppl 1, 2000: 10 – 13
- 6) Kremžar B, Patofiziologija in zdravljenje motenj strjevanja krvi. Podiplomsko izobraževanje iz anesteziologije drugi tečaj; 1994: 245 – 264
- 7) Požar Likanovič N, Anestezija bolnikov z jetrnimi boleznimi. Podiplomsko izobraževanje iz anesteziologije četrti tečaj; 1996: 309 – 319
- 8) Stecher A, Kremžar B, Fiziologija in patofiziologija delovanja jeter. Podiplomsko izobraževanje iz anesteziologije četrti tečaj; 1996: 297 – 308
- 9) Winter P, Kang Y, Anesthetic and Perioperative Management. *Hepatic Transplantation*; 1986
- 10) Taddei S, Pharmacological Treatment of Hemostasis Based on Monitoring. *Liver Anaesthesia and Intensive Care*; 2000: 101 – 111
- 11) Biancofiore G, Bindi M, Amorese G, Sonoclot in Hemostasis Evaluation During Liver Transplantation. *Liver Anaesthesia and Intensive Care*; 2000: 85 – 90
- 12) Willschke H, Kozek S, Felfernig M, et al. Thrombelastography in Liver Transplantation. *Liver Anaesthesia and Intensive Care*; 2000: 79 - 84
- 13) Pugliese F, Costa M, Romboli D et al. Hypervolemic Status in Liver Transplantation; Licage, 11<sup>th</sup> Meeting Torino, Abstract Book; 2000: 63

## **MASIVNE KRVAVITVE MED IN PO OPERACIJI PRI ONKOLOŠKEM BOLNIKU**

**(Vpliv predoperativne KT in obsevanja? Prikaz primera)**

Ksenija Mahkovic-Hergouth

### **Uvod**

Masivna krvavitev pomeni izgubo več kot 0,5 – 1 volumna krvi v 24 urah. Obsežne krvavitve so najpogostejše pri hudih poškodbah in urgentnih operacijah zaradi poškodb, možne pa so tudi pri določenih načrtovanih operacijah (srčno-žilne operacije, operacije na hrbtenici, operacije raznih malignih tumorjev, zlasti v retroperitoneju in medenici, ...).

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani opravimo letno v povprečju 15 do 20 operacij pri katerih pride do masivne krvavitve in transfuzije. Najpogosteje so to operacije sarkomov v retroperitonealnem prostoru in medenici, operacije rezidualnih retroperitonealnih bezgavk po KT pri malignomih testisov, resekcije medenice ter zlasti reoperacije recidivnih sarkomov. To so običajno dolgotrajne operacije in izgube krvi večinoma presegajo bolnikov enkratni volumen krvi. Večina teh bolnikov pred operacijo ni zdravljenih z obsevanjem in kemoterapijo, izjema so reoperacije ter operacije metastatskih retroperitonealnih bezgavk pri karcinomih testisa. Po masivnih krvavitvah in transfuzijah se pri onkoloških bolnikih srečujemo z motnjami koagulacije, tako kot pri ostalih bolnikih z masivno krvavitvijo, vendar imajo bolniki z maligno boleznijo izhodiščno pogosto nižje vrednosti hemoglobina (1) oz. anemijo kronične bolezni, še zlasti, če so bili zdravljeni tudi s kemoterapijo in/ali obsevanjem, prizadeta je lahko tudi produkcija levkocitov in trombocitov. Bolniki z maligno boleznijo imajo pogosteje kot drugi bolniki motnje strjevanja krvi – zlasti je povečana hiperkoagulabilnost, pogostejši je tudi DIK.

### **Motnje v strjevanju krvi zaradi masivne transfuzije**

Pri transfuziji zaradi masivne krvavitve med operacijo nastanejo motnje v strjevanju krvi, ki so posledica pomanjkanja ene ali več komponent strjevanja krvi. Kirurškemu vzroku krvavitve se pridruži krvavitev zaradi motnje strjevanja, ki se kaže kot:

- ponovna krvavitev iz robov rane in predelov, kjer je bila že narejena hemostaza,
- povečana difuzna krvavitev brez povečanja arterijskega oz. venskega pritiska,
- manjša tvorba strdkov krvi, ki se nabere na kirurškem polju.

V današnjem času nadomeščamo izgubljeno kri le po komponentah. Posebej nadomeščamo volumen, posebej oksiformno kapaciteto, po potrebi tudi faktorje koagulacije in trombocite (pripravki oz. derivati krvi so: koncentrirani eritrociti, sveža zmrznjena plazma – v nadaljevanju SZP, trombocitna plazma, krioprecipitat, AT III, ...).

Motnje strjevanja krvi po masivni transfuziji so:

#### **1. Diseminirana koagulopatija**

Diseminirana koagulopatija pomeni motnjo v strjevanju krvi zaradi začetka diseminirane intravaskularne koagulacije, ki jo ob krvavitvi lahko sproži obsežna poškodba tkiv, dlje časa trajajoči šok oz. hipotenzija, acidoza, tkivna hipoksija... Pogostejša je pri bolnikih s politravmo in masivno krvavitvijo, ki so urgentno operirani (3), redka pa pri elektivno operiranih bolnikih z masivno krvavitvijo, če je bolnik med operacijo zadovoljivo hemodinamsko stabilen. Vzrok hemoragične diateze je predvsem trombocitopenija in hipofibrinogenemija zaradi povečane porabe, v manjši meri pa dilucija trombocitov in faktorjev strjevanja.

## 2. Dilucijska koagulopatija

Dilucijska koagulopatija je motnja v strjevanju krvi zaradi dilucije trombocitov in faktorjev koagulacije in nastane zlasti pri nadomeščanju krvi s koncentriranimi eritrociti ter kristaloidi ali koloidi, kot tudi pri nadomeščanju izgube s polno krvjo.

Murray (4) in Leslie (5) v študijah na 12 oz. 39 bolnikih pokažeta signifikantno podaljšanje protrombinskega časa (PČ) ter parcialnega tromboplastinskega časa (PTČ) že pri nadomestitvi manj kot enega volumna krvi s koncentriranimi eritrociti, ko večinoma še ni kliničnih znakov krvavitve. PČ in PTČ se podaljšata, ko se nivo faktorjev V, VIII in IX zniža pod 50% normalne vrednosti. Klinično evidentna krvavitev pa se pojavi šele pri znižanju nivoja faktorjev koagulacije pod 20-30% in fibrinogena pod 75 mg/dl oz. pri transfuziji več kot 10 oz. 12 enot koncentriranih eritrocitov. Nivo znižanja fibrinogena je v praksi dober indikator znižanja koagulacijskih faktorjev.

Pri nadomeščanju izgube krvi s koncentriranimi eritrociti, je pri elektivnih kirurških bolnikih začetna motnja koagulacije pomanjkanje faktorjev strjevanja krvi (po 10-12 enotah eritrocitov) in ne trombocitopenija (6), ki nastopi po transfuziji več kot 20 enot koncentriranih eritrocitov (5).

Pri masivnih krvavitvah, ki so jih nadomeščali s polno krvjo, je motnjo strjevanja povzročila predvsem trombocitopenija zaradi dilucije ali porabe ob začetnem DIK-u ali zaradi obeh vzrokov (2). Faktorji strjevanja so namreč v dani polni krvi stabilnejši in funkcionalni, trombociti pa so že po 24 h hranjenja krvi v 90% afunkcionalni. Le ob uporabi do 6 ur stare krvi so bili vsi elementi dane krvi dovolj funkcionalni.

Za pravilno dajanje krvnih komponent je najpomembnejša klinična ocena koagulacije ob podpori laboratorijskih izvidov.

Ukrepanje pri dilucijski koagulopatiji:

- *Nadomeščanje izgube s polno krvjo*: pri klinični sliki difuzne krvavitve zaradi koagulopatije je prvi vzrok trombocitopenija in zato nadomeščamo trombocite (1 vrečko/10 kg telesne teže ali koncentrat, dobljen od enega donorja). Še prej preverimo njihovo laboratorijsko vrednost. Po transfuziji enega volumna krvi je na voljo še 35-40% trombocitov. Merimo lahko tudi čas krvavitve. Trombocitov ne dajemo, če ni trombocitopenije  $< 75\,000 - 50\,000/\text{mm}^3$ , če ni čas krvavitve več kot dvakrat podaljšan, oz. če ni klinično očitne difuzne krvavitve (7,8). Klinični učinek na strjevanje in število trombocitov ocenjujemo 1 uro po transfuziji trombocitov.
- *Nadomeščanje izgube s koncentriranimi eritrociti*: pri klinični sliki difuzne krvavitve zaradi koagulopatije je prvi vzrok pomanjkanje faktorjev koagulacije in jih zato nadomeščamo zlasti v obliki SZP (10 ml/kg TT). Če je možno, preverimo PČ in PTČ, ki se podaljšata že pri izgubi 50% krvnega volumna, klinično pa se pojavi hemoraška diateza običajno pri podaljšanju PČ in PTČ  $> 1,5 \times$  normalna izhodna vrednost (pri izgubi  $> 1$  krvni volumen).

Pogosto pri difuzni krvavitvi zaradi motenega strjevanja krvi dajemo tako SZP kot trombocitno plazmo. Če nadomeščamo izgubo s koncentriranimi eritrociti, praviloma začnemo najprej dodajati plazmo in šele nato trombocite. Pri operacijah karcinomskih bolnikov nikoli ne uporabljamo tehnik hemodilucije ter vračanja eritrocitov preko cell-saver-ja.

### **Vpliv transfuzije na imunski odziv pri karcinomskem bolniku**

Transfuzija krvi in krvnih komponent povzroči imunološke spremembe (imunomodulacija), ki so za bolnike večinoma neugodne. Starejše klinične študije so sicer pokazale ugoden učinek predhodne transfuzije na preživetje transplantiranih ledvic (9), ugotavljali pa so povečano incidenco pooperativnih infekcij in recidivov maligne bolezni zaradi imunosupresije (10,11,12).

Meta-analiza desetih študij o povezanosti transfuzij z večjim rizikom za pooperativne

infekcije, ponovitev maligne bolezni in povečano smrtnost pri bolnikih s karcinomom (13) ni pokazala take povezanosti, vendar pa bi ta meta-analiza lahko prikazala le razlike večje od 20%, za manjše razlike pa ni imela moči (14).

Kljub številnim pozitivnim študijam o imunosupresivnem učinku transfuzije, ta hipoteza še ni zanesljivo dokazana, kot tudi ne, kaj točno povzroča imunosupresijo. Najverjetneje so to levkociti, ki v času hranjenja krvnih komponent razpadajo in sproščajo citokine. V nekaterih zahodnih državah se zato uveljavlja priprava koncentriranih eritrocitov in plazme brez levkocitov. Levkocite takoj po odvzemu krvi odstranijo in šele nato se krvni pripravki skladiščijo (15). V prid tej praksi govorijo tudi ugotovitve o pozitivni povezanosti morbiditete in mortalitete z dolžino hranjenja koncentriranih eritrocitov pred uporabo (16).

Poleg nevarnosti transfuzijskih reakcij in prenosa infekcij je imunosupresija – zlasti pri karcinomskih - bolnikih tisti dejavnik, ki narekuje restriktivno uporabo krvnih derivatov, npr. triggerski hemoglobin za transfuzijo med 70 in 90 g/l. Restriktivna strategija nima neugodnih vplivov na morbiditeto in mortaliteto, temveč verjetno nasprotno (17).

### **Karcinomski bolnik pred med in po operaciji z masivno krvavitvijo**

Če je pri načrtovani operaciji verjetnost za večjo krvavitev, je potrebno za operacijo naročiti oz. rezervirati večjo količino čim bolj svežih, če je možno levkoreduciranih koncentriranih eritrocitov in drugih krvnih komponent. Med predoperativnimi preiskavami naj bodo tudi testi strjevanja krvi. Če je operacija načrtovana za več tednov naprej, lahko pri bolniku predoperativno povečamo hematokrit oz. maso eritrocitov s podkožnimi injekcijami rekombinantnega eritropoetina do največ Ht 0,40. To je zlasti primerno za bolnike z nižjimi vrednostmi hemoglobina po predoperativni kemoterapiji, ki zaradi zavrtga kostnega mozga potrebujejo več eritropoetina za učinkovito eritropoezo. Pri dodajanju železa je pri bolnikih z maligno boleznijo potrebna previdnost, ker imajo lahko kljub anemiji povišane zaloge železa v telesu (poleg serumskega železa in transferina kontroliramo tudi feritin). Železove preparate dodajamo le v primeru, da je feritin znižan.

Bolnik mora biti za operacijo, kjer pričakujemo večjo krvavitev, pripravljen z razširjenim monitoringom: poleg urinskega katetra in merjenja urnih diurez, mora bolnik imeti centralni venski kateter za kontinuirano merjenje CVP-ja, arterijski kateter za krvavo merjenje arterijskega tlaka, temperaturno sondo za merjenje centralne temperature. Bolnika po potrebi ogrevamo. Bolnik mora imeti dovolj dobrih perifernih venskih poti za hitro transfuzijo, pripravimo tehnične pripomočke za hitro transfuzijo. Med masivno krvavitvijo moramo nadomeščati volumen ter koncentrirane eritrocite tako, da je ohranjena perfuzija organskih sistemov oz., da je bolnik čim bolj hemodinamsko stabilen. Med operacijo so potrebne kontrole hemograma, elektrolitov, osnovnih testov hemostaze ter plinske analize arterijske krvi. Pri oceni hemorasične diateze je bistvena klinična ocena strjevanja krvi, laboratorijske vrednosti trombocitov, PČ, ... pa so v pomoč pri odločanju katere komponente je potrebno nadomeščati v danem trenutku.

Po operaciji z masivno krvavitvijo in transfuzijo bolnika sprejmemo v intenzivno enoto, kjer še naprej natančno monitoriramo funkcije organskih sistemov, ter ga laboratorijsko in klinično nadzorujemo glede pooperativne krvavitve. Če krvavitve ni, nadomeščamo krvne derivate v skladu z restriktivno strategijo (Hb med 70 in 90 g/l), razen pri bolnikih z aktivno ishemično srčno boleznijo (14, 17, 18).

### **Povzetek**

Pri določenih operacijah malignih tumorjev je znano, da lahko med kirurškim posegom pričakujemo velike izgube krvi. Ker so operacije načrtovane, lahko bolnika nanj, če sistem dela to omogoča, optimalno pripravimo. Bolniki z malignomom imajo pred

kirurškim posegom lahko predhodno specifično onkološko zdravljenje s kemoterapijo in/ali obsevanjem, ki sicer ugodno vpliva na tumor (operabilnost), ima pa posledice za hematopoetsko rezervo bolnika in lokalne učinke na zdravo tkivo v kirurškem območju. Obsežnost krvavitve med operacijo je predvsem odvisna od obsežnosti in mesta kirurškega posega, kasneje v teku operacije in po njej pa tudi od motenj v strjevanju krvi zaradi masivne transfuzije. Izkustveno vemo, da so tkiva po zdravljenju z obsevanjem in/ali kemoterapijo pogosto bolj občutljiva za razne noxe, kontroliranih študij o vplivu predoperativnega obsevanja in kemoterapije na kirurško poškodbo ter krvavitev med in po operaciji pa v literaturi nisem zasledila.

### **Prikaz primera**

Bolnik P.U., starost 31,5 let, moški

Diagnoza: karcinom levega testisa, klinicni stadij IIC (UZ velik tumor retroperitonealno levo), histološko embrionalni karcinom z vložkom Yolk-sac tumorja. St. po levi orhidektomiji. St po 4 ciklikih KT (Vepezid, Platinol, Ifosfamid). Velik ostanek tumorja v trebuhu po KT.

10. 5. 2001 operacija odstranitve abdominalnega tumorja: odstranitev tumorja, resekcija dela aorte pod renalnimi arterijami, vstavljena žilna proteza, ligatura leve zunanje iliakalne vene, šivi vene kave.

Potek operacije in anestezije:

- Uvod v anestezijo ob 8 uri po uvedbi epiduralnega katetra, ostala priprava, operacija v kombinirani splošni in epiduralni anesteziji, zacetek OP ob 8.30.
- Miren potek operacije (začetna preparacija za 2 pesti velikega, zelo trdega, na žile fiksiranega tumorja) do 14h. V tem času izguba 1500 ml krvi, nadomeščena z 2 vrečkama KE in 1000 ml HES-a, kristaloidi.
- Kontrolni izvidi ob 15h: Ht 0,32 (izhodni Ht 0,38) laktat 1,5; ostalo bp
- ob 16h pri preparaciji naraščene tumorja zatrganje aorte, večja krvavitev; RR pade na 80 mmHg, bolnik poleg kristaloidov na hitro dobi 2 vrečki KE, 4 vrečke SZP, 500 ml HES-a in tlak se v 10 minutah dvigne na 120, bolnik normokarden.
- ob 16.23 klemana aorta pod odcepiščem renalnih arterij zaradi potrebne rekonstrukcije dela aorte z žilno protezo. Bolniku nadomestimo še večino preostale izgube (od 16h – 18h 2,5 l izgube krvi). Bolnik je normotenziven, normokarden.
- Ht ob 17.15 je 0,29, laktat 2,3 pH 7,47 BE +1,7.
- ob 18.24 aorta odklemana, ET CO<sub>2</sub> takoj poraste iz 4,5 KPaq na 6,5 KPaq, zato povečam ventilacijo
- ob 19h (30 min po odklemanju aorte): Ht 0,28 laktat 6,0 pH 7,37 BE –2,3
- ob 19.10 začne bolnik ponovno močno krvaveti zaradi zatrganja vene kave, oz. skupne iliakalne vene. Začnemo s hitro transfuzijo KE, SZP, kristaloidov. RR se prehodno zniža na 80mmHG ob pulzu 100/min in spet popravi na 110 mmHg ob pulzu 80/min. Bolnika s transfuzijo in volumskim nadomeščanjem vzdržujemo stabilnega do 20h, ko se krvavitev še poveča.
- Ob 20h laboratorijski izvidi: L 13,2 Eri 2,4 Hb 77 g/l Ht 0,22 trombociti 119 PČ 0,7 INR 1,35 Na 134 K 4,3 Mg 0,7 kreat 83 sečn 4,9 prot 31 alb 15. Bolnik je dobil tudi 20% HA 100 ml.
- Od 20.15-20.30 hipotenzija 60/30, pulz 120/min. Nadomeščanje KE, SZP, koloidov in kristaloidov po 5 kanalih.
- Od 19.10 do 20.30 je v aspiratorju 9 litrov krvi
- Ob 20.30 ustavimo kirurško krvavitev s klemanjem leve skupne iliakalne vene, zašijejo defekt v steni vene, ligirajo levo zunanjo iliakalno veno in bolnika potem hitro hemodinamsko stabiliziramo.



- Bolnik je imel ves čas normalno telesno temperaturo (ob ogrevanju), razen po 1. uri OP (temp. 35,8 st. C), urno diurezo 0.5 ml/h ali več (razen 2. uro po op je bila nižja)
- Ob 22h operacija končana, bolnik sprejet na intenzivni oddelek, priključen na respirator, kjer dobi še transfuzijo trombocitne plazme. Ocenjena celokupna izguba krvi 13 – 15 litrov.

### **Pooperativni potek :**

Pooperativno pri bolniku ni prišlo do izrazite hemoragične diateze, sekrecija po abdominalnih drenih je bila ves čas serohemoragična, prve dni 500-700 ml/dan, hemogram se je v prvih dneh po OP še zmerno slabšal, potreboval je še 2 vrečki KE, kasneje pa je bolnik zaradi zmerne anemije dobival eritropoetin 10 000 IE s.c/48 h. 1. dan po OP so bili trombociti znižani na 74/mm<sup>3</sup>, nekoliko patološki je bil PC 0,62 in INR 1,35 ter AT III 0,61. Trombociti so se do 3. pooperativnega dne še zniževali do 53/mm<sup>3</sup>, vendar jih nismo več nadomeščali, PČ pa se je ob SZP do 3. dne že normaliziral. Bolnik je imel dan po operaciji zelo visoke vrednosti serumskega mioglobina (7060) zaradi ishemije mišic spodnjega dela telesa med zaporo aorte. Do ledvične insuficience ni prišlo, ker smo ves čas vzdrževali dobro perfuzijo ledvic ter stimulirali diurezo, 3. dan pa so se sprožile spontane obilne diureze. Od pooperativnih komplikacij smo pri bolniku 5. dan po operaciji rentgenološko, laboratorijsko in klinično ugotovili pljučnico levega zgornjega režnja, povzročitelj *Moraxella catharalis* ter gljive kvasovke. Bolnik je že 4. dan empirično dobil antibiotike, ki so bili učinkoviti, 8. dan je bil afebrilen, parametri vnetja v upadanju. Prve dni po operaciji je bila pri bolniku problem še nevropatska bolečina v levi nogi, verjetno posledica venske staze ter operacije oz. delne resekcije velike ledvene mišice, kjer je lahko bilo prizadeto tudi nitje lumbalnega pleteža za levo nogo. Bolnik je dobil še dodatno terapijo za nevropatsko bolečino in stanje se je izboljšalo. Ostali pooperativni potek je bil dober. Bolnik je bil 8. dan po operaciji odpuščen iz intenzivnega oddelka.

### **Komentar:**

Bolnik je na dan operacije v 24 urah dobil masivno transfuzijo 17 vrečk KE (5154 ml KE), 17 vrečk SZP (2155 ml), trombocitno plazmo iz 3000ml krvi ter za nadomeščanje volumna 2000 ml HES-a, 100 ml 20% HA, 11500 ml kristaloidov. Kirurška krvavitev je bila tako masivna in hitra, da skoraj ni bilo časa opazovati, v kakšni meri je bila prisotna tudi difuzna krvavitev zaradi motenj v strjevanju. Krvne komponente smo nadomeščali po dokrtini: KE, nato dodatno SZP in še kasneje trombocitno plazmo. Kontrolni izvidi so potrdili, da je bil kljub nadomeščanju SZP prej podaljšan PČ oz INR, kot pa znižani trombociti, kar je v skladu z izsledki študij (4,5,6). Znižanje trombocitov se je najbolj izrazilo šele 3. dan, ko je poleg dilucije bila morda prisotna tudi blaga diseminirana koagulopatija. Fibrinogena in produktov razgradnje fibrinogena, ki bi lahko to domnevo potrdili, pa razen 1. dan nismo ponovno kontrolirali. Vprašanje je, ali bi se lahko z dodatno transfuzijo trombocitne plazme 1. ali 2. dan po operaciji izognili zmernemu slabšanju hemograma in ponovni transfuziji KE 2. dan po operaciji.

## LITERATURA

1. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Eng J Med* 1990; 322:1689-92.
2. Miller RD, Robbins TO, Tong MI, Barton SL. Coagulation defects associated with massive blood transfusions. *Ann Surg* 1971;1174:794-801.
3. Hewson JR, Neame PB, Kumar N et al. Coagulopathy related to dilution and hypotension during massive transfusion. *Crit Care Med* 1985;13:387-91.
4. Murray DJ, Olson J, Strauss R, Tinker JH. Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 1988; 69: 839-45.
5. Leslie SD, Toy PTCY. Laboratory hemostatic abnormalities in massively transfused patients given red blood cells and crystalloid. *Transfusion medicine* 1991;96:770-73.
6. Murray J, Pennell BJ, Weinstein SL, Olson JD. Packed red cells in acute blood loss: dilutional coagulopathy as a cause of surgical bleeding. *AnesthAnalg* 1995; 80:336-42.
7. Consensus conference. Platelet transfusion therapy. *JAMA* 1987;257:1777-80.
8. Miller RD. Transfusion therapy. Ch 48 in *Anesthesia* 3rd ed. Ed. Miller RD, Churchill Livingstone 1990: 1467-99.
9. Oplez G. Current relevance of the transfusion effect in renal transplantation. *Transplant Proc* 1985;17:1015-21.
10. Landers DF, Hill GE, Wong CK, Fox IJ. Blood transfusion-induced immunomodulation. *Anesth Analg* 1996;82:187-204.
11. Blumberg N, Triulzi DJ, Heal JM. Transfusion-induced immunomodulation and its clinical consequences. *Transfus Med Rev* 1990;4:24-35.
12. Klein HG. Immunomodulatory aspects of transfusion. *Anesthesiology* 1999; 91:861-5.
13. McAlister FA, Clark HD, Wells PS, Laupacis A. Perioperative allogeneic blood transfusion does not cause adverse sequelae in patients with cancer: a meta analysis of unconfounded studies. *Br J Surg* 1998;85:171-8.
14. Hebert PC, Szick S. Transfusion in the intensive care unit: strategies under scrutiny. *Curr Opin Anaesthesiology* 2000;13:119-23.
15. Blajchman MA. Transfusion-associated immunomodulation and universal white cell reduction: are we putting the cart before the horse. *Transfusion* 1999;39:1-6.
16. Vamvakas EC, Carven JH. Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass graft surgery: effect of length of storage of transfused red cells. *Transfusion* 1999;39:701-10.
17. Corwin HL, Gettinger A, Rodrigues RM, Pearl RG, Gubler KD, Enny C, Colton T, Corwin MJ. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Crit Care Med* 1999;27:2346-50.
18. Hebert PC, Corwin HL, Sibbald WJ. Transfusion strategies in the ICU: when and who to transfuse, alternatives and artificial hemoglobins. Interactive session. Program and abstracts of CHEST 2000: 66<sup>th</sup> annual scientific assembly of the American college of chest physicians; October 22-26, 2000; San Francisco, California.

## **MASIVNE KRVAVITVE V PORODNIŠTVU IN BOLEZENSKA STANJA Z MOTNJAMI V STRJEVANJU KRVI**

Slavenka Beljanski-Rogan

### **Uvod**

Masivne krvavitve nosečnice, porodnice, otročnice so še vedno eden glavnih vzrokov obolenosti in umrljivosti mater.

Najpogostejši vzroki so: prezgodnja ločitev pravilno ležeče posteljice, predležea posteljica in poporodna krvavitev.

Prepozna obnova znotraj žilne prostornine, nepravočasna razpoznavna in zdravljenje motenj v strjevanju krvi in nepravočasna ali neustrezna porodniško-kirurška oskrba so dejavniki, ki se jim moremo in moramo izogniti.

V klinični praksi je včasih ocena krvavitve težavna, zaradi prikrite krvavitve znotraj maternice ali v peritonealno votlino. Stopnja hipotenzije je orientacijsko vodilo o masivnosti krvavitve. Prednostno ukrepanje je takojšnja obnova znotraj žilne prostornine s kristaloidi in koncentriarnimi eritrociti. Temu sledi zdravljenje s komponentami krvi, kakor nam narekuje ocena kliničnih znakov in vrednosti laboratorijskih izvidov: Hb, Ht, števila trombocitov in testov strjevanja krvi.

Neprekinjeno klinično opazovanje ob ustreznem monitoringu in terapevtskemu ukrepanju je bistveno pri vsaki nosečnici, porodnici ali otročnici, ki vidno krvavi ali pri kateri sumimo, da krvavi.

Oksitocin in prostaglandin F2 alfa sta učinkoviti sredstva za zdravljenje atonije maternice; porodniško-kirurška oskrba pa je potrebna: v primerih prirasle ali zaostale posteljice, priraslega ali zaostalega le enega ali več kotiledonov ter pri krvavitvah zaradi poškodbe rodil in sosednjih anatomskih struktur.

V primerih neobvladljive krvavitve so rešilni kirurški ukrepi: podveznja materničnih, jajčniških ali notranjih črevničnih arterij ali radiološka arterijska embolizacija; v skrajnem primeru histerektomija.

Masivna krvavitev v peritonealno votlino med nosečnostjo ali po porodu je lahko posledica spontanega raztrganja jeter pri ženah s sindromom HELLP ali akutno maščobno degeneracijo jeter.

Porabnostna koagulopatija in masivna krvavitev je eden izmed kliničnih znakov t.i. anafilaktoidnega sindroma nosečnosti (včasih imenovanega embolija z amnijsko tekočino), ob krčih, odpovedi obtočil in dihal, ki se zgodi največkrat kasno v drugi porodni dobi ali takoj po porodu.

Hitra razpoznavna znakov krvavitve in ustrezno vsklajeno ukrepanje - porodniško in anesteziološko ter v posebnih primerih multidisciplinarno (transfuziolog, kirurg, radiolog) - sta dejavnika, ki zmanjšujeta smrtnost mater.

### **Definicija**

Masivna porodniška krvavitev je vsaka krvavitev - vidna ali prikrita v peripartalnem obdobju, ki ogroža življenje.

### **Fiziologija nosečnice, krvavitev in klinični znaki**

Zdrava nosečnica ima v pozni nosečnosti 6 do 7 litrov znotraj žilne prostornine. Večanje znotraj žilne prostornine se začne že zgodaj v nosečnosti, vendar masa rdečih krvničk ne narašča v sorazmerju s prostornino plazme, kar se odrazi v zmanjšani vrednosti Ht za 10%.

Povečanje znotraj žilne prostornine in vrednosti faktorjev strjevanja krvi (fibrinogena faktorja VII,VIII,IX,X) pomeni fiziološko zaščito pred krvavitvijo.

Običajna izguba krvi pri vaginalnem porodu ali pri carskem rezu ne povzroči znatnih sprememb krvnega tlaka ali frekvence srčnega utripa. Če je nosečnica hipotenzivna z vrednostjo sistolnega tlaka okrog 80 ml Hg, je verjetna izguba krvi večja kot 1500 ml. S kateholamini sprožena zožitev žilja vzdržuje prekrvitev materinega srca, možgan tudi na račun zmanjšane maternično-posteljnične prekrvitve.

Fetalni distress je dodaten pomemben znak materine hemodinamske ogroženosti. Dogajanje pri plodu je hkrati tudi pokazatelj prekrvitve materinih organov, poleg običajnih kot sta diureza in stanje zavesti.

Znaki zmanjšane znotrajžilne prostornine pri masivni porodniški krvavitvi:

- tahipnoe
- žeja
- hipotenzija
- tahikardija
- podaljšan kapilarni polnitveni čas
- zmanjšana diureza
- motnje zavesti
- fetalni distress

Masivne porodniške krvavitve se lahko kažejo z jasnimi znaki hipovolemičnega šoka. Zaradi fizioloških sprememb nosečnice oziroma porodnice pa se dostikrat izrazijo le nekateri znaki zmanjšane znotrajžilne prostornine, čeravno je nosečnica oziroma porodnica izgubila že znatno količino krvi.

Znotrajžilno prostornino moramo obnoviti nemudoma v izogib nenadni dekompenzaciji. Zato moramo klinično natančno opazovati nosečnico, porodnico oziroma otročnico, ki je krvavela ali pri kateri sumimo da krvavi - tudi v odsotnosti znakov hipovolemičnega šoka. Monitoring vitalnih znakov ženske, monitoring ploda in ocena stanja ploda, diagnostični postopki za razjasnitev strokovnih nejasnosti in takojšnje ukrepanje ob vzniku novih znamenj ali poslabšanju stanja - vse to so pogoji, ki zagotavljajo obvladljivost krvavitve in dober izid.

Tabela 1: Porodniška krvavitve - stopnja šokovnega stanja

KRVAVITEV	KRVNI TLAK	SIMPTOMI IN ZNAKI	STOPNJA ŠOKOVNEGA STANJA
10-15% (500 -1000 ml)	normalen	palpitacije, omotica, tahikardija	kompensirano stanje
15-25% (1000-1500 ml)	nekoliko znižan	splošna šibkost, potenje, tahikardija	začetno
25-35% (1500-2000 ml)	70-80 ml Hg	nemir, bledica, oligurija	napredujoče
35-45% (2000-3000 ml)	50-70 ml Hg	kolaps, hlastanje za zrakom, anurija	hudo šokovno stanje

Bonnar J., 2000

### Sprejemljive meje akutne anemije pri porodnici

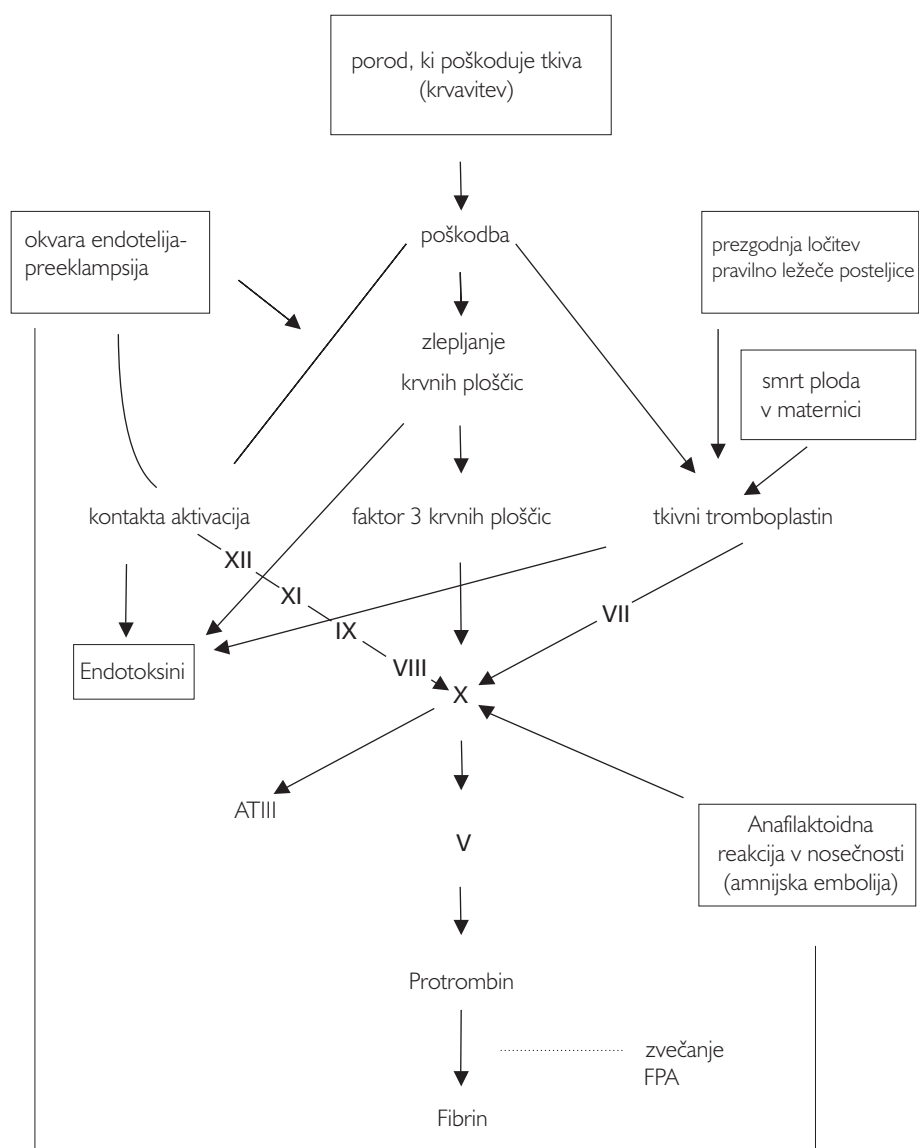
Toleranca za akutno anemijo ni odvisna zgolj od celostnosti odgovora kompenzantornih mehanizmov na sistemski in mikrocirkulatorni ravni, temveč tudi od potreb tkiv po kisiku. Vsako povečanje le-teh zmanjša toleranco porodnice za akutno anemijo. Povečano dihalno, srčno delo, mišični napor, bolečina oziroma nezadostna analgezija, strah, hiperventilacija, vročinsko stanje, sočasnost drugih obolenj porodnice-srčno žilnih,

pljučnih, preeksistentnih ali z nosečnostjo sproženih so dejavniki, ki spremenijo fiziološko prilagoditev porodnice oziroma otročnice na akutno anemijo.

Zato je odločitev za transfuzijo krvi in krvnih pripravkov nosečnici, porodnici, otročnici odvisna od: klinične presoje, ki temelji na oceni sposobnosti matere povečati utripni volumen srca, transport, oddajanje in ekstrakcijo kisika, stopnje metabolnih potreb tkiv in presoje dejavnikov tveganja za krvavitev.

### PORABNOSTNA KOAGULOPATIJA – DIK

Porodniški zapleti in bolezenska stanja, ki privedejo do DIK-a



Weiner 1991

Diseminirana intravaskularna koagulacija se izrazi pri zapletih ob prezgodnji ločitvi pravilno ležeče posteljice, anafilaktoidnem sindromu nosečnosti, infektu maternice, ob porodu, ki poškoduje tkiva, pri masivnih krvavitvah, preeklampsiji - endotelni celični disfunkciji, ob odmrtnju ploda v maternici. Porabnostna koagulopatija je posledica porabe fibrinogena, faktorjev strjevanja krvi in krvnih ploščic, ki privede do krvavitev v drobnem žilju in posledičnih krvavitev iz vseh prizadetih tkiv oziroma organov.

Klinična slika DIK-a je raznolika:

- masivna krvavitev z ali brez trombotičnih zapletov
- klinično stabilno stanje, le laboratorijski ugotovitki nam kažejo na tovrstno motnjo.

DIK je vselej sekundarno dogajanje; zato je poleg simpotomatskega ukrepanja nujno čimprej zdraviti in odpraviti vzročno dogajanje.

## **Vzroki krvavitve pri nosečnici, porodnici in/ali otročnici**

### 1. SPLAV

### 2. EKTOPIČNA NOSEČNOST:

- jajcevod - tubarna (intersticialna, istmična, ampularna)
- maternični vrat - cervikalna
- trebušna votlina - abdominalna

### 3. PREDPORODNE KRVAVITVE

*Definicija:*

Krvavitve iz genitalnega trakta po 28. tednu nosečnosti in pred koncem druge porodne dobe.

*Vzroki:*

- predčasna ločitev pravilno ležeče posteljice (abruptio placentae)
- predležeča posteljica (placenta praevia)
- raztrganje maternice (ruptura uteri)
- predležeče žilje posteljice (vasa praevia)
- krvavitve iz materničnega vratu (polip, cervicitis, cervikalni karcinom) ali nožnice (kolpitis, vaginalna varikoznost, vaginalna travma)
- krvavitve neznanega vzroka

### 4. OBPORODNE KRVAVITVE

*Vzroki:*

- Poškodbe porodne poti in perineja
- Poškodbe materničnega vratu
- Raztrganje maternice
- Krvavitev iz epiziotomijske rane

### 5. POPORODNE KRVAVITVE

*Definicija:*

*Zgodnja:* vsaka krvavitev iz genitalnega trakta, ki preseže 500 ml v prvih 24 h po porodu.

*Pozna:* kadar nastopi krvavitev v času po 24 h po porodu do šestih tednov.

**ZGODNJE:**

*Vzroki:*

- atonija maternice
- zaostala posteljica ali zaostali deli posteljice
- zraščena posteljica
- inverzija maternice
- motnje v strjevanju krvi
- hematomi genitalnega trakta

**POZNE:**

*Vzroki:*

- zaostali deli posteljice, slaba involucija ležišča posteljice in endometritis
- poškodba materničnega vratu, nožnice, sečnega mehurja, rektuma
- poporodna sepsa
- dehiscenca rane ali krvavitev po carskem rezu

## 6. DIK - KOAGULOPATIJA

Vzroki:

- prezgodnja ločitev pravilno ležeče posteljice
- zaostali deli posteljice
- preeklampsija, sindrom HELLP
- anafilaktoidni sindrom nosečnosti
- sepsa
- smrt ploda v maternici
- masivna krvavitev
- akutna maščobna degeneracija jeter

### **Dejavniki tveganja in prepoznavna nosečnice, porodnice oziroma otročnice z večjo verjetnostjo masivne krvavitve**

- Nosečnice s predležečo posteljico, še zlasti tiste z brazgotino maternične stene
- Nosečnice z anamnezo o krvavitvah v prejšnjih nosečnostih
- Debele nosečnice
- Nosečnice z velikimi plodovi in/ali dvema ali več plodovi
- Starejše nosečnice
- Nosečnice, pri katerih je bil napravljen urgentni carski rez

### **Ukrepanje pri masivnih krvavitvah v porodništvu**

Krvavitve v porodništvu so nepredvidljive in običajno masivne.

Ob roku poroda je maternični pretok približno 700 ml/min. Porodnica lahko izkrvavi v 5 do 10 minutah.

Bistveno je čim prej prepoznati vzrok poporodne krvavitve:

- atonijo (ohlapnost) maternice
- poškodbo rodil oziroma porodne poti
- zaostale priraščene dele posteljice v maternici in hitro ukrepati.

### **Primarno ukrepanje**

1. Kisik v visoki koncentraciji preko maske
2. Trendelenburgov položaj
3. Dve intravenski poti (14 G in/ali 16 G)
4. Čim hitrejša infuzija kristaloidov (RL ali sol. Hartmani in 0,9% NaCl) in nadomestkov plazme  
**Obnova znotrajilne prostornine je prednostna.**
5. Obvetimo transfuziologa na Zavodu za transfuzijo oz. transfuziološki postaji o nujnosti zagotovitve čim prejšnje verjetno potrebne količine konc. eritrocitov in pošljemo vzorec krvi za navzkrižni preizkus.
6. Čim prej damo transfuzijo AB0 RhD iste ali skladne krvne skupine; uporabimo sisteme in pripomočke za hitro transfuzijo in grelce
7. Pokličemo dodatno osebje:
  - izkušenega porodničarja
  - izkušenega anesteziologa
  - babice
  - anestezijsko sestro
  - instrumentarko
  - določimo asistente, ki beležijo vitalne znake, dane učinkovine oziroma pripravke in ukrepe.

## Monitoring in laboratorijske preiskave

- Neprekinjen monitoring matere:  
krvnega tlaka, pulza, EKG, pulzna oksimetrija, frekvenca dihanja, opazovanje zavesti, namestitve urinskega katetra in merjenje urne diureze, namestitve centralnega venskega katetra in merjenje osrednjega venskega tlaka, plinska analiza arterijske krvi in zasledovanje acidobaznega statusa.
- Neprekinjen monitoring in ocenjevanje stanja ploda, če je krvavitev predporodna (kontinuiran CTG, direktna elektroda)
- Hemogram
- Nujni test hemostaze - če so ti patološki, pa testi hemostaze v celoti

## Zaustavitev krvavitve

### Ugotovitev vzroka in odprava le tega

1. Predporodna krvavitev:  
porod ploda in posteljice glede na porodniško doktrino vaginalno ali s carskim rezom
2. Poporodna krvavitev:
  - pregled materničnega vratu, porodne poti, perineja in hitro zašitje raztrganin
  - pregled posteljice in čim prej odstranitev zaostale posteljice z iztipanjem maternice ali prirasle posteljice z ročnim luščenjem
  - če je maternica hipotonična ali atonična:
    - a) kateterizacija
    - b) masaža maternice
    - c) dajanje uterotonikov:
      - oksitocina i.v. in/ali v infuziji
      - ergometrina i.v. ali i.m.
      - prostaglandina 15 metil PGF2 alfa i.m. ali v miometriji
  - tamponada razteznega dela maternice s pestjo (bimanualna kompresija maternice)
  - zašitje epiziotomije
  - retroponiranje izvrnjene (invertirane) maternice
  - pravočasna kirurška revizija ali arterijska embolizacija
  - pravočasna histerektomija

## Vrednotenje učinkovitosti ukrepanja

- Ocenjevanje klinične slike
- Vrednotenje kontrolnih laboratorijskih izvidov
- Preverba ustreznosti porodniškega vodenja, ukrepanja ali kirurške oskrbe

Obnova znotrajžilne prostornine je prednostno ukrepanje; pri tem upoštevamo splošna navodila za nadomeščanje izgube krvi.

Vrednosti Hb, Ht, Tr in koagulacijskih testov pa nam narekujejo rabo komponent krvi. Pri tem moramo vselej upoštevati:

- klinično sliko
- etiologijo porodniškega sprožilnega dejavnika krvavitve
- dinamiko z nosečnostjo sproženega obolenja porodnice (preeklampsija, sindrom HELLP), pri katerem je poleg kvantitativne motnje prisotna še kvalitativna motnja krvne ploščice
- verjetnost dodatne krvavitve
- verjetnost morebitnega operativnega posega.



## **Ukrepanje pri diseminirani intravaskularni koagulaciji – porabnostni koagulopatiji**

Če se klinična slika slabša, krvavitev nadaljuje:

- ponovno presodimo in izvedemo dodatne porodniške ukrepe za odpravo vzroka
- ob sumu na DIK ukrepamo nemudoma, preden nam laboratorijski ugotovitki to potrde.

Poleg kristaloidnih raztopin in transfuzije koncentriranih eritrocitov uporabimo svežo smrznjeno plazmo (v odmerku 15ml/kg tt): eno enoto na 4-6 enot koncentriranih eritrocitov. Pri vrednosti krvnih loščic pod  $50 \times 10^9/l$  ali ko je krvavitev neobladljiva, dajemo transfuzijo koncentriranih trombocitov. Če je potreben kirurški poseg, vzdržujemo vrednosti krvnih ploščic med 80 in  $100 \times 10^9/l$ . Uporabimo širokospektralna antibiotika, ki učinkujeta na aerobe in anaerobe.

Laboratorijski ugotovitki, ki govore za DIK:

- vsi časi strjevanja krvi so podaljšani
- nizke vrednosti fibrinogena - pod 1 g/l (normalna vrednost ob terminu poroda je 4-6 g/l)
- zvišana vrednost fibrinskih razgradnih produktov
- znižano število krvnih ploščic
- pojav fragmentiranih eritrocitov v razmazu periferne krvi

## **Drugi zapleti porodniških obolenj z masivno krvavitvijo**

- *raztrganje jeter oz. subkapsularnega hematoma jeter pri bolnicah s sindromom HELLP*

Hitra diagnostika in obnova znotrajžilne prostornine, poprava motenj v strjevanju krvi in kirurška oskrba.

- *akutna nosečnostna maščobna degeneracija jeter*

Znaki jetrne disfunkcije v klinični in laboratorijski sliki. Masivne krvavitve pri hudih oblikah zaradi motenj v strjevanju krvi. Poprava teh motenj glede na vrednosti testov strjevanja krvi pred vaginalnim porodom ali carskim rezom in nadaljevanje po rojstvu otroka do obnove jetrne funkcije. Pogosto je pridruženo še odpovedovanje ledvic.

Multidisciplinaren pristop: poleg porodničarja, anesteziologa še hepatolog, hematolog, nefrolog.

## **Sklep**

Pri krvavitvah nosečnice, porodnice in otročnice je primarno ukrepanje oksigenacija in hitra obnova znotrajžilne prostornine s kristaloidi in nadomestki plazme, ter zdravljenje vzročnega porodniškega dogajanja.

Transfuzija koncentriranih eritrocitov je upravičena ob masivnih krvavitvah, pri velikem tveganju za tako krvavitev ali za popravo znakov motene oksigenacije tkiv po poprejšnji obnovi znotraj žilne prostornine. Pri rabi komponent krvi upoštevamo: klinične znake, vrednosti hemograma, testov strjevanja krvi, etiologijo porodniškega sprožilnega dejavnika, dinamiko preeksistentnega ali z nosečnostjo sproženega obolenja porodnice in verjetnost nadaljnje krvavitve.

Tako je odločitev za transfuzijo krvi in krvnih pripravkov nosečnici, porodnici oz. otročnici vselej odvisna od klinične presoje. Ta pa temelji na oceni sposobnosti materinih kompenzatornih mehanizmov zvečati utripni volumen srca, transport, oddajanje, ekstrakcijo kisika, stopnje metabolnih potreb tkiv ter presoji dejavnikov tveganja za krvavitev.

Pomembno je dovolj zgodaj prepoznati nosečnico, porodnico oz. otročnico z večjim tveganjem za masivno krvavitev in natančno spremljati njeno klinično stanje. Izkušen

porodničar naj vodi porod aktivno, natančna kirurška tehnika ob carskem rezu ali pri porodniških reparativnih posegih je najučinkovitejše preventivno dejanje.

Ko se zgodi masivna krvavitev, mora vsakdo v porodniškem timu, v transfuzijski enoti natančno in hitro opravljati svoje dolžnosti, da morejo biti v porodnišnico dostavljene brez odloga tudi večje količine krvnih pripravkov.

Osebe porodnišnice in transfuzijske enote mora biti organizacijsko in informacijsko dobro povezano. Vsaka porodnišnica mora imeti izdelan protokol za ukrepanje pri masivnih krvavitvah.

**Literatura:**

1. Williams Obstetrics, 20<sup>th</sup> Edition, Prentice-Hall International, inc., Obstetrical Hemorrhage. 2000; 32: 745-778.
2. Williams Obstetrics: 20<sup>th</sup> Edition, Prentice-Hall International, inc, Hypovolemic Shock and Disseminated Intravascular Coagulation. 2000; 33: 783-795.
3. Konje JC, Taylor DJ. Bleeding in late pregnancy. High Risk Pregnancy. Management Options, W.B. Saunders, 2<sup>nd</sup> Edition 1999; 8: 111-126.
4. Park EH, Sach PB. Postpartum heamorrhage and other problems of the third stage. High Risk Pregnancy, Management Options W.B. Saunders, 2<sup>nd</sup> Edition 1999; 69: 1231-1244.
5. Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. Bailliere' s Clinical Obstetrics and Gynaecology 2000; 14: 1-18.
6. Developing a National Policy and Guidelines on the Clinical Use of Blood. World Health Organization Blood Safety Unit Geneva Obstetrics; WHO/BLS/98.2; 10: 209-227.
7. Van der Linden, Transfusion strategy, European Journal of Anaesthesiology, Volume 18 Number August 2001; 18, 495-498.

## **REGIONAL ANAESTHESIA, THERAPY AGAINST PAIN AND COAGULATION DISORDERS**

Višnja Majerič Kogler

### **Introduction**

Since the early 80s most patients having surgery receive prophylaxis against thromboembolism, usually unfractionated or low molecular weight heparins (LMWH).

Recent meta-analyses and large-scale multicenter trials show that LMWH give a significantly lower rate of thromboembolic complications than usual doses (10,000-15,000U) of unfractionated heparins (UFH). Moreover, LMWH make routine prophylaxis simpler, because the approved dosage schedules require only once daily administration and no need for laboratory monitoring.

In the same time, in last decade numerous studies demonstrated beneficial effects of central regional anaesthetic techniques epidural and spinal anaesthesia in vascular patients, patients with coronary artery diseases and specially thoracic surgery patients(1).

Thoracic epidural anaesthesia (TEA) improves cardiac performance, have beneficial effects on oxygen delivery/demand ratio, catecholamines, nitrogen balance and coagulation. In patients at risk of coronary ischemia, TEA should dilate constricted coronary vessels, decrease heart rate and myocardial metabolism and reduce pre and after load (2).

In general hemodynamic stability and reduced stress response should provide and improve outcome.

Sympatectomy induced by local anesthetic may increase infrainguinal blood flow up to 50% and therefore lower the incidence of reoperation due to inadequate tissue perfusion.

In thoracic surgical patients TEA improve diaphragmatic function, postoperative dynamic pain control, reduce significantly postoperative pulmonary complications.

The most serious complication of central nerve blockade (CNB) but very rare is paraplegia. Reported causes include: cord ischaemia resulting from hypotension, direct needle trauma, infection, injection of neurotoxic chemicals and **spinal haematoma**.

### **Spinal haematoma**

Symptomatic spinal haematoma are exceedingly rare. Reported causes and risk factors include:

- Anticoagulant therapy- approximately 70% of all reported cases
- Major blunt trauma
- Blood dyscrasias
- Vascular spinal anomalies or neoplasms
- Antiplatelet or fibrinolytic therapy
- Needle or catheter insertion into the vertebral canal

Most spinal haematoma complicating epidural block develop in the epidural space, and are commonly attributed to needle or catheter trauma, causing bleeding from large, fragile veins of the epidural venous plexus of Batson.

This mechanism cannot account for bleeding into the subdural or subarachnoid spaces, which is where spinal haematoma usually develop following subarachnoid puncture.

In these cases, bleeding probably originates from the radicular vessels that accompany each nerve root, the largest being the radicular-medullary artery and vein of Adamkiewicz.

### **The risk of spinal haematoma complicating anaesthetic practice**

When assessing cases of spinal haematoma which have been reported in association with CNB, it is important to realize the rarity of this complication in conventional anaesthetic practice (3).

Scott and Hibbard 1990. reported only one case after surveying a total of 505000 epidural blocks, while seven separate surveys, comprising over 65000 spinal blocks, failed to isolate a single case(4).

Schmidt and Nolte demonstrated that the highest risk of clinically important spinal bleeding occurs with epidural catheters, the lowest risk with single-shot spinals(5). Based on large mostly retrospective case series the maximum incidence of clinically important spinal bleeding after epidural catheter blocks without specific risk factors is approximately 1: 190,000-200,000(6).

Approximately 60-80% of all clinically important episodes of spinal bleeding are associated with haemostatic disorders or a bloody tap.

Removal of epidural catheter carries a significant risk of spinal haematoma. Case series suggest that 30-60% of clinically important spinal haematomas occur after catheter removal (7,8).

Further important risk factors are technical problems, repeated punctures, anatomical problems (M. Bechterew), age of patients and anticoagulants.

Traumatic neuroaxial blockade on itself increases the relative risk of incidence spinal haematoma eleven fold 1:20,000, 1:29,000 respectively, and anticoagulant LMWH therapy to 1: 10 000 and lower.

The most important way to detect risk factors for spinal haematoma are careful clinical examination, testing for coagulation abnormalities, the use of high standard technique and protocol.

### **Anticoagulants**

Values of haemostatic parameters allowing institution of CNB

<b>Test</b>	<b>Without problem</b>	<b>After individual evaluation</b>
Protrombin Time	> 50% (INR < 1,5)	40-50% (INR 1,5-1,7)
Activated partial Thrombopl. Time	Upper limit of normal	Exceeding upper limit by 1-4 s
Platelet count	>80 000-100 000	50 000-80 000

Vandermuelen et al. 1997.

### **Low dose heparin therapy (UFH)**

The currently recommended regimen for thromboprophylaxis with UFH for at risk surgical patients is:

Preoperative 2h – 5000 IU subcutaneously

Postoperative 5000 IU subcutaneously every 8-12h until patient mobile.

UFH have not been associated with more spinal bleeding, if daily doses do not exceed 15000 IU in patients with normal weight, without liver disease and other risk factors.

Despite these considerations some patient may be overely sensitive even to the low dose heparin. Plasma heparin levels peak at 2-8 hours may show marked variability, sometimes resulting in significant concentrations at 2h. So caution should be exercised even when neuroaxial block is contemplated in patients on UFH and it may be wise to perform the activated partial thromboplastin time( APTT) before and during the thromboprophylaxis.

### **LMWH**

Unlike conventional heparin, LMWH possess a greater ability to inhibit factor Xa than thrombin, and theoretically present bleeding risk for any given antithrombotic effect. They also only require once daily subcutaneous injection when used as venous thrombo-embolic prophylaxis, because bioavailability approaches 100%, and plasma half-life is 2-4 times longer than that of unfragmented heparin.

After analyzing controlled trials, Bergquist found that no symptomatic spinal haematoma had complicated over 10 000 blocks performed after administration of LMWH. He therefore concluded that this practice was safe (9).

Data from recent large prospective studies with enoxaparine (total number of patients 12,448, data on file, Rhone Poulenc Rorer) showed that in general surgery about 20% and in orthopedic surgery about 30% of the patients were anaesthetised with CNB.

The mean duration of prophylaxis treatment with LMWH is 7 days in general surgery and 14 days in orthopedic surgery with usual dose od 30 mg / day of enoxaparine. Only two (2) patients with significant spinal bleeding associated with CNB and enoxaparine were reported to the manufacturer. To validate these data Tryba and coworkers have independently analyzed all cases of spinal bleeding with LMWH which have been reported to the Drug Commission of German Physicians. No further spinal bleeding after enoxaparine treatment has been reported. Thus, in Europe the probable incidence of significant spinal bleeding with enoxaparine in patients with CNB is about 1:2,500000.

Experience with higher dosage regimes of LMWH in the USA 60 mg enoxaparine twice daily, has shown an increase of clinically important spinal haematomas. Based on these data the probable risk of spinal bleeding associated with LMWH and CNB in teh USA is in the range of 1:3000-9000. The important message of this study of hight risk patients ( total hip replacement) is that dose only influenced the risk of wound haematomas, but not the risk of thrombotic complications (10).

	<b>Total</b>	<b>1993-98</b>
USA	39	39
Scandinavia	6	5
All other cauntries	6	2

Consistent practice guidelines among European societies have been established.

Recomendations included:

1. A delay in needle or catheter placement of at least 12h after LMWH injection
2. Subsequent administration of LMWH was postponed 8-12h after CNB
3. The catheter should not be removed until at least 12h after the last dose of LMWH
4. Traumatic needle placement resulted in the additional delay in LMWH administration or in use of another thromboprophylactic method.

There are no indications that any of the available LMWH preparations differ significantly in the risk of spinal haematomas.

The thromboembolic prophylaxis with LMWH should be started on the evening before surgery and continued on the evening of the day of surgery.

Spinal and epidural anaesthetic techniques lower the incidence of deep venous thrombosis (DVT) because of vasodilatation and increased venous blood flow in the legs after sympathetic block for 45-55%. This moderate effect could be sufficient to prevent DVT during surgery, so that the first LMWH injection in some patients could be postponed until after the operation (11).

### **Intraoperative heparinization**

Heparin is often administered during vascular reconstructive surgery, to prevent thromboembolism and graft occlusion, to patients who also benefit from the sympathetic blockade and excellent analgesia resulting from CNB (12,13).

In the three large series, which specifically reported the absence of haematoma complications from 6000 blocks (using catheter techniques) performed prior to vascular surgery, heparin was administered at least 50 min after block insertion, its effects were monitored via the ACT or APTT and preoperative screening was meticulous.

Intraoperative heparinization is therefore compatible with CNB, but a cautious approach (12,13).

1. Preoperative screening should be meticulous, and factors such as aspirin ingestion, renal failure, alcoholism and serious concurrent illness, which predispose to heparin induced bleeding, should be viewed with caution.
2. Heparin should not be administered within 1h of block insertion
3. Larger heparin doses > 5 000 IU and infusions should be monitored
4. Cancellation of surgery following a blood tap should be considered
5. Catheter should be secured firmly, heparin infusion discontinued at least 2h prior to their removal, and recommenced 1h later.
6. Operator skill is obligatory.

### **Fibrinolytic agents**

Streptokinase, tissue plasminogen activator and urokinase are used in the management of actually thrombosed limbs, and during vascular surgery. As fibrinolytic therapy has adverse prothrombotic effect, these patients are simultaneously treated with heparin. Therefore, these patients are not good candidates for CNB, they are high risk patients for development of hemorrhagic complications and the official recommendation is to avoid use of these drugs within 10 days of puncture of noncompressible vessels.

### **Other drugs affecting haemostasis**

Another group of drugs that may interfere with safe neuroaxial block are antiplatelet drugs. There are three groups of platelet inhibitors used more frequently.

Inhibitors of cyclooxygenase (aspirin, NSAID) produce a modest inhibition of platelet aggregation by inhibiting enzyme cyclooxygenase and prevents thromboxane synthesis.

However, this is a very mild inhibition as body produces other prothrombotic substances not inhibited by ASA (serotonin, thrombin, epinephrine) (14,15).

Platelet adenosin diphosphate receptor antagonist (ADP) ticlopidin and clopidogrel has plasma half-life of about 7 days, but even after 10-14 days we can still have a low level inhibition of platelet aggregation, so during this time it may be prudent not to perform CNB.

Platelet glycoprotein (GP) II B/IIIa receptor antagonist abciximab is usually given intravenously for 24h to patients who underwent high risk PTCA. Abciximab prolongs bleeding time and although its effects last only 2-3 days, low level platelet aggregation blockade can be present for up to 10 days.

In trying to reduce the risk of spinal haematoma in regional epidural anaesthesia with catheter, the following guidelines considere avoiding of medications is proposed:

Tryba, ESRA Varsawa 2001.

1. Aspirin > 1gr/day 7 days
2. Aspirin 300 mg/ day 3 days
3. Aspirin 100 mg/day 24 hours
4. NSAID (COX I inhibitors) 1-3 days
5. NSAID (COX2 inhibitors) is could be continue till operation
6. Ticlopid, Clopidogrel 7-10 days.

### **Dextran**

Dextran are used as plasma expanders, and in the prophylaxis of thromboembolic complications following surgery. Following the infusion of these solutions bleeding time may be prolonged, polymerization of fibrin impaired and plateletfunction reduced.

Dextrans should be avoided as plasma expanders in patients receiving any form of heparin therapy, because of an increased tendency to bleed. This combination has been implicated in a further spinal haematoma complication (16).

Two tests which are based on measurements of viscoelastic properties of blood thromboelstogram TEG and Sonoclot ( "time to peak"), may be used to asses platelet function.

Leprudin and recombinat hirudin, a highly specific thrombin inhibitor, are anticoagulants presently used as an alternative to heparin in patients with heparin induced thrombocytopenia. Half- life of these drugs is about 2 hours, so it would be resonable to measure APTT before proceeding with any neuraxial blockade.

So fare there are no reports associated with spinal or epidural haematomas with these antikoagulants.



## References

1. Sprung J. Relevance of newer anticoagulants to regional anesthesia. *Current topics in anesthesiology, intensive care and emergency medicine, Split* 2001; 117-25
2. Meisner A, Rolf N, Van Aken H. Thoracic epidural anesthesia and the patient with heart disease: benefits, risks and controversies. *Anesth Analg* 1997;85:517-28
3. Knowles P.R. Central nerve block and drugs affecting haemostasis-are they compatible? *Current Anaesthesia and Critical Care* 1996;7:281-88
4. Scott DB, Hibbard BM. Serious non fatal complications associated with extradural block in obstetric practice. *Br J Anaesth* 1990;64:537-41
5. Schmidt A, Nolte H. Subdural and epidural hematomas following epidural anesthesia. A literature review. *Anaesthesist* 1992; 41:276-84
6. Tryba M. Low molecular weight heparins and heparinoids, risk and benefits. The FDA alert. *ESA Refresher Course Lectures, Amsterdam* 1999; 77-81
7. Vandemeulen E, Gogareten W, Van Aken H. Risks and complications following peridural anesthesia. *Anaesthesist* 1997;46 Suppl 3: 179-86
8. Wulf H. Epidural anaesthesia and spinal haematoma. *Can J Anaesth* 1996; 43(12): 1260-71
9. Berquist D, Lindbland B, Matzsch T. Low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural/spinal anaesthesia- is there a risk? *Acta Anaesth Scand* 1992;36:605-09
10. Tryba M, Wdel DJ. Central neuraxial block and low molecular weight heparin (enoxaparine): lessons learned from different dosage regimes in two continents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41 Suppl 111:100-4
11. Breivik H, Brozstadt F. Bleeding complications with spinal and epidural analgesia. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998; 118:210-9
12. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anaesthesia and analgesia: thei role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; 82:1474-506
13. Bode RH et al. Cardiac outcome after peripheral vascular surgery: comparison of general and regional anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 84:3-13
14. Horlocker TT, Wedel DJ, Oford KP. Hemorrhagic complications associated with regional anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 70:631-34
15. Horlocker TT et al. Preoperative antiplateled therapy does not increase risk of spinal haematoma associated with regional anesthesia. *Anesth Analg* 1995; 80:303-9
16. Millar FD et al. Haemostasis altering drugs and central neural block. A survey of anesthetic practice in Scotland and United Kingdom. *Reg Anesth* 1996;21:529-33

## **PLASMA PRODUCTS IN CRITICAL CARE MEDICINE**

Paul F. W. Strengers

### **Introduction**

Plasma from blood donors is the source for the preparation of a number of medicinal products, with a wide range of clinical indications. The purification and concentration of human proteins out of plasma started with the work of Dr. Edwin Cohn during the Second World War at Harvard University in Boston, USA. Dr. Cohn aiming for the preparation of albumin solutions for the treatment of severe blood losses of soldiers on the battlefields, developed a fractionation process of plasma by using differences in concentration of added alcohol, temperature and ion strength. This work resulted ultimately in the recovery and production of several proteins, like albumin, immunoglobulins, and serine proteases, and this fractionation process is still be used, sometimes in a adapted form. Another important discovery was made by Dr. Judith Pool at UCLA in San Francisco, who in 1968 by accident found a high concentration of coagulation factor VIII in a precipitation, which had been formed after thawing of frozen plasma. This discovery has led to the development of clotting factor concentrates like cryoprecipitate, factor VIII concentrate, factor IX concentrate, prothrombin complex concentrate in different purities and concentrations.

Plasma products are medicinal products and the production and specification have to comply with national and international directives and guidelines. In Europe, the Council of Europe, and the Committee for Proprietary Medicinal Products of the European Commission have issued Guidelines, Directives and Notes for Guidance to safeguard the quality and safety of these products. These rules apply for the whole chain from donor to recipient.

### **Safety**

Blood, as human body material is rich with proteins. However, it may also contain viruses, bacteria, parasites and other microorganisms, which may harm the recipient of the product. To prevent the transmission of blood-borne microorganisms, mainly viruses, strict procedures are introduced. This implies the use of voluntary, non-remunerated donors, careful selection of donors to exclude donation from risk populations, screening of each donation on blood-borne viruses like HIV, HBV, HCV and others with serological and microbiological techniques, screening of plasma pools, validated viro-inactivating and/or viro-reducing procedures in the production process, the adherence to current good manufacturing practices, and pharmacovigilance (1). The result of these activities in order to bring the risk on transmission to a minimum and for some viruses to almost zero has unfortunately not only increased the price of these products but also endangered the supply. For example, the measures to prevent the theoretical risk of transmission of the agent (prion) of Transmissible Spongiforme Encephalopathies (TSE) and mainly of variant Creutzfeldt Jakob Disease (vCJD) has had a significant effect on the supply of intravenous immunoglobulin in the world, due to recalls of final products from donations of anamnestic CJD-positive donors.

### **Albumin**

Over decades, the intravenous administration of human albumin found wide acceptance as the therapy not only for hypovolemia, but also in the treatment of severe burns, hypoalbuminemia, and ascites (2). The clinical rationale for the broad applica-

tions of albumin solutions is the restoration of deficits of a normal and rather important constituent of the human body. The main functions of albumin are first to maintain the colloid-osmotic pressure, second to transport substances such as bilirubin, metals, ions, enzymes, amino acids, hormones, free fatty acids and drugs, and third to deactivate reactive oxygen species.

The therapeutic indications of 4.5% albumin are:

1. acute blood volume loss,
2. Treatment of severe burns after the first 24 h (when saline is normally administered), 4.5 % albumin solution can be used to maintain plasma albumin near 25 g/l and a colloid osmotic pressure above 20 mmHg.
3. As an exchange fluid in therapeutic plasmapheresis.
4. In patients in which severe acute albumin losses are sustained e.g. small bowel infarction and acute pancreatitis.

The exact requirement depends on the size of the patient, the severity of trauma and on continuing losses. Particularly careful monitoring is required in the very young, very old and in patients with limited cardiac reserves. Contraindications include all conditions in which hypervolemia and its consequences, or haemodilution could represent a special risk for the patient. Examples are:

- Decompensated cardiac insufficiency
- Hypertension
- Oesophageal varices
- Pulmonary oedema
- Haemorrhagic diathesis
- Severe anaemia
- Renal and post-renal anuria

The therapeutic indications of 20% albumin are:

1. The short-term management of hypoproteinaemic patients in whom there is extravascular fluid overload and resistance to diuretics, particularly in nephrotic syndrome.
2. Patients with ascites and peripheral oedema due to hepatic failure and in whom there are a resistance to diuretic therapy.
3. The clinical management of burns in situations where plasma volume expansion is required, but it is also necessary to limit salt and water intake.

### **Fresh Frozen Plasma**

Fresh Frozen Plasma or FFP is by many specialists in transfusion medicine considered as a blood component and not specifically as a plasma product, because it is prepared of a single unit of blood. However, the large scale production of viral inactivated FFP (SD-treated FFP) out of pools of many plasma units of one blood group have given this product an intermediate status. Fresh Frozen Plasma contains all of the coagulation factors. It can be used for patients who have had massive transfusions or patients undergoing plasma exchange.

The therapeutic indications of Fresh frozen Plasma are:

1. Bleeding, or emerging bleeding, together with combined coagulation factor deficiencies due to:
  - Dilution with crystalloids and or colloids during massive transfusions,
  - Severe hepatic failure.

For both indications, a precise laboratory diagnosis must show the coagulation factor deficiency.

2. Complex deficiencies of coagulation factors such as consumption coagulopathy (DIC), coagulopathy due to severe hepatic failure and massive transfusion or repeated large volume plasma exchange.

3. Isolated coagulation factor V deficiency.
4. Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP).
5. Rapid reversal of the effect of fibrinolytics (rec.tissue plasminogen activator, streptokinase, urokinase).

The dosage depends on the clinical condition of the patient and the concentration of the coagulation factors in the plasma. In general, the plasma levels of these factors should be lower >30% of normal values. Administration of FFP must be based on ABO-blood group compatibility. In emergency cases, FFP blood group AB can be regarded as universal plasma since it can be given to all patients.

### **Cryoprecipitate**

For patients with specific coagulopathies and high volumes of plasma are limiting, concentrates such as cryoprecipitate or specific coagulation concentrates of individual coagulation factors are preferred.

The therapeutic indications of cryoprecipitate are:

1. Treatment of bleeding in patients with hypofibrinogenemia.
2. Treatment of bleeding in Von Willebrand's disease, or haemophilia A.
3. Treatment of refractory bleeding in uraemia.
4. Preparation of surgical adhesive.

In patients who are bleeding, the coagulation laboratory should be used to demonstrate laboratory evidence of a coagulopathy, so specific therapy can be ordered and appropriate blood components can be selected.

### **Prothrombin Complex Concentrate (PCC)**

Over the last decade there has been a dramatic increase in the use of oral anticoagulants (3). This is primarily as a result of the demonstration of their benefit in atrial fibrillation. Unfortunately, many studies have reported the risks of haemorrhage in patients on oral anticoagulants and have investigated the factors associated with an increased bleeding risk. In critical care medicine more and more patients are admitted to the Critical Care Unit (CCU) with a fatal, major or minor bleeding due to relative over-anticoagulation. Particularly in major and life-threatening anti-coagulant bleeding, the deficient clotting factors II, VII, IX and X should be replaced as quickly as possible. This can be achieved using Fresh Frozen Plasma (FFP) or prothrombin complex concentrate. The advantages and disadvantages of these products are compared in the following table:

**Table. Comparison of FFP and PCC**

Table.	Comparison of FFP and PCC	
	FFP	PCC
Volume	large	small
Availability	widespread	limited
Administration speed	slow	fast
Viral inactivated	only FFP-SD	yes
Pooled product	only FFP-SD	yes
Blood group	group specific	not group specific
Thrombogenicity	no	yes

Based on the above presented Table, PCC, if available, should be used in this indications, because the concentrations of the coagulation factors II, VII, IX, and X to be replaced is much higher in PCC than in FFP, resulting in a reversal of the anti-coagulant bleeding more quickly.

### **Intravenous Immunoglobulin (IVIG)**

The anti-inflammatory effect of Intravenous Immunoglobulin (IVIG) has been shown in Kawasaki's disease, an idiopathic syndrome resembling toxic shock syndrome, and juvenile arthritis (4). In several randomised controlled trials, polyclonal Intravenous Immunoglobulin has been proven to be effective in the treatment of sepsis and septic shock but these findings could not be shown in other studies. IVIG seems to be more effective compared to anti-endotoxin antibodies or anti-cytokines. The product seems to be effective in both Gram-negative as Gram-positive shock, especially as the last has been caused by exotoxin producing *Streptococcus* sp. In the most recent analysis of the Cochrane Library, IVIG seems to decrease the mortality, but prospective confirmation of this finding seems to be necessary (5). Although the working mechanism is not known, the effect of IVIG may be explained inter alia by the ability to modulate the production of cytokines and cytokine antagonists and to decrease the levels of superantigens.

### **Other products**

Recently important studies have been published regarding other less frequently used plasma products, like C I-esterase inhibitor, in sepsis and septic shock. The results of these studies have to be confirmed. Antithrombin, a natural anticoagulant that plays a pivotal role in coagulation homeostasis by inhibiting thrombin and factor Xa and to a lesser extent factor IXa and factor Xia, was considered to have potent anti-inflammatory properties. In animal models of sepsis, the product showed to be protective. Unfortunately, in large randomised clinical trials in humans, this effect could not be found (6).

### **Conclusion**

Several plasma products play an important role in the treatment of patients in critical care medicine. In many studies, the effect and the monitoring of treatment show that these products should be given appropriately, when clearly indicated and aiming for optimal patient care. Transfusion medicine specialists can play an important role in the appropriate management of critically ill patients by consulting with clinicians about the proposed use of some of the specialised blood products that may not be routinely available or that are used infrequently.

## References

1. Morgenthaler J-J. Securing viral safety for plasma derivatives. *Transf. Med. Rev.* 2001, 15,3:224-333.
2. Bell E. The dud cigar? - Cochrane collaboration and the saga of human albumin. *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.* 1999, 18(3), 149-163.
3. Makris M., Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. *British J. Haematol.* 2001, 114:271-280.
4. Kazatchkine MD, Kaveri S.V. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001, 345, 10:747-755.
5. Alejandria MM, et al., Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. Updated Version 2, Oxford, The Cochrane Library; 2001.
6. White B, Perry D. Acquired antithrombin deficiency in sepsis. *British J Haematol.* 2001, 112:26-31.

## **DEVELOPMENT OF VIRUS-INACTIVATED PLASMA FOR INFUSION**

### **ABSTRACT:**

Öystein Fauchald

### **Introduction:**

For plasma derived products several effective methods are in use to effectively inactivate virus. For plasma few methods have been approved. Testing alone is insufficient due to sensitivity (diagnostic window) and specificity (genetic variance of HIV and HCV). Virus inactivated plasma with the S/D method has been introduced to the European market as a safe and standardized product. The S/D method has proven to be a robust method of inactivating enveloped virus and the use of neutralizing antibodies contributes to non-enveloped virus safety. Further, the next generation universal plasma have been developed to eliminate the risk of giving the wrong, non-ABO compatible plasma.

Rationale for developing Octaplas® and Uniplas® is to prevent viral transmission of HIV and prevent post-transfusion hepatitis caused by HBV and HCV. Further requirements were to produce a cell free, standardized coagulation active plasma for infusion in order to reduce adverse reactions and improve the therapeutic accuracy and efficacy through better planning and monitoring of treatment. Another important aspect was to prevent sepsis resulting from transient bacteremia of donors or accidental bacterial contamination during phlebotomy.

This is fulfilled through virus inactivation using solvent/detergent method. In addition, a complete removal of cells and debris is obtained by filtration steps ( $1 \rightarrow 0,2 \mu\text{m}$ ). In order to balance out donor- to donor variations, optimized integration of plasma is performed in all batches. (For coagulation factors  $\geq 100$  donations and for immune neutralizing antibodies  $\geq 1000$  donations are required).

### **Viral safety**

Total removal efficacy for enveloped virus is  $\geq 5 \log^{10}$ . Treatment with S/D is so potent that all viruses are inactivated within 2-3 minutes. As the infectivity of HIV-1 is beyond the limit of detection within 15 minutes of S/D treatment, there is a very high safety margin since the total time of this virus inactivation step continues for 240 minutes for every batch.

Total efficacy of immune neutralization is  $\geq 8 \log^{10}$ . This is achieved through two precautionary methods. The Uniplas®, Octaplas® specification have a well defined minimum content of antibodies against HAV and B19 that secures a maximum immune neutralization capacity. Batch release is only done where the maximum titre of Parvovirus B19 DNA is  $\leq 5 \log$ , and where HAV have been found negative.

More than 7 M units have been transfused to treat more than 2 M patients with no demonstrated viral transmission including HAV and Parvovirus B19.

### **Other safety aspects**

A further development was done through Uniplas®. The product is universally applicable and produced the same way as Octaplas® except for the optimal mixing of plasma of different blood groups prior to SD treatment. The optimal mixing is done in order to neutralize the potentially damaging anti-A and anti-B antibodies, both IgM and IgG type, by binding to free A and B substances and residual red blood cells in plasma. Being universally applicable Uniplas® can be used without taking into account the blood group of the patient.

## FAKTORJI STRJEVANJA KRVI

Majda Benedik-Dolničar

### Izveček

Pri bolnikih s hemofilijo ter težko obliko von Willebrandove bolezni (vWB) brez inhibitorjev zagotavljamo hemostatsko raven manjkajočih faktorjev strjevanja krvi z nadomeščanjem manjkajočih faktorjev, pri lahki obliki hemofilije A in vWB tipa I pa z DDAVP (desmopresinom). Zato kirurški poseg, ki ga vodi izkušen tim strokovnjakov, danes praviloma poteka brez zapletov glede hemostaze in zanj veljajo enake indikacije in enaka načela vodenja ob in po operaciji kot pri ljudeh brez motenj strjevanja krvi. Pred operacijo prejme bolnik ustrezen odmerek koncentrata oziroma DDAVP, po operaciji pa vzdržujemo želeno koncentracijo FVIII/IX z nepretrgano infuzijo ustreznega koncentrata.

Poškodbe predvsem glave so pri tej skupini bolnikov še vedno velik zaplet. Vedno bolj pa postaja jasno, da velikokrat krvavitev v glavo ni povezana s poškodbo in da se pogosteje pojavlja pri okuženih s HIV.

Laboratorijska in klinična motnja strjevanja krvi v enoti intenzivne medicine pri ljudeh brez prirojene motnje strjevanja krvi napovesta čezmerno krvavitev in višjo stopnjo umrljivosti v primerjavi s tistimi, ki te motnje nimajo.

### Uvod

V 50. letih se je za nadomeščanje faktorjev strjevanja krvi uporabljala sveža kri, kasneje plazma, leta 1965 pa je Judith Pool odkrila krioprecipitat, koncentrat FVIII in vWF. Uporabljal se je za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri hemofiliji A, kasneje pa tudi pri vWB.

V 70. letih, ko so bili na razpolago srednje prečiščeni koncentrirani pripravki faktorjev VIII/IX (FVIII/IX) strjevanja krvi in s širokim uvajanjem zdravljenja začetnih krvavitev in zlasti zdravljenja na domu je obravnava hemofilije postala uspešen primer sekundarnega preprečevanja kronične bolezni. Na nesrečo pa so zgodnja 80. leta prinesla spoznanje, da koncentradi faktorjev, pripravljani iz plazme tisočev dajalcev, prenašajo viruse hepatitisa in virus človeške imunske pomankljivosti (HIV). V zadnjih dveh desetletjih so razvili metode, s katerimi inaktivirajo viruse, ki so ušli presejalnim testom plazme dajalcev in se uporabljajo tudi pri izdelavi visoko prečiščenih koncentratov krvi. Te metode so izrazito zmanjšale nevarnost prenosa okužbe s krvjo, niso pa povsem odpravile nevarnosti prenosa parvovirusa B19 in virusa hepatitisa A ter še nepoznanih dejavnikov okužbe. Izdelava rekombinantnih faktorjev z DNK tehnologijo pa je še pospešila razvoj obravnave hemofilije in sorodnih motenj strjevanja krvi.

Pri bolnikih s hemofilijo ter težko obliko vWB zagotavljamo hemostatsko raven manjkajočih faktorjev strjevanja krvi z nadomeščanjem, pri lahki obliki hemofilije A in vWB tipa I pa praviloma z DDAVP (desmopresinom).

Še vedno pa lahko nastopijo težave pri obravnavi bolnikov s hemofilijo, če pravilno ne postopamo predvsem ob poškodbah in pri pripravi na operativni poseg ter pri vodenju nadomestnega zdravljenja med in po operativnem posegu.

### Operacija

Pri hemofiliku in bolniku s vWB brez inhibitorjev veljajo enake indikacije za operacijo in enaka načela vodenja ob in po operaciji kot pri ljudeh brez motenj pri strjevanju krvi, ker kirurški poseg danes praviloma poteka brez zapletov glede hemostaze.



Vendar je za uspeh operacije nujno sodelovanje med kirurgom, anesteziologom, hematologom, zdravstvenimi delavci v laboratoriju in v ustanovi za transfuzijo krvi, osebjem operacijske dvorane in negovalnim osebjem oddelka ter fizioterapije. Poseg torej zahteva usklajeno delovanje vrste izkušenih strokovnjakov, zato morajo biti bolniki s hemofilijo operirani, če je le mogoče, v centru za hemofilijo v Ljubljani. Le tu so vsi strokovnjaki seznanjeni s sodobnim zdravljenjem te bolezni. Če je neka bolezen redka, je zdravljenje omejeno na določeno število centrov oziroma v tako majhni državi, kot je Slovenija, na en center, ki je v Ljubljani. Tako zdravniki dobijo izkušnje, ker se primeri koncentrirajo in center postane mesto, ki nudi odlično oskrbo in za bolnike boljši uspeh zdravljenja (1).

V primeru *nujne* operacije se mora kirurg posvetovati z odgovornim hematologom in nato še skupaj oceniti nujnost takojšnjega posega. Če je poseg neodložljiv in mora biti napravljen pred premestitvijo v Center v Ljubljani, se kirurg, anesteziolog in odgovorni hematolog dogovorijo o bolusnem odmerku pred operacijo, o nastavitvi hitrosti nepretrgane infuzije ustreznega koncentrata in o premestitvi naslednjega dne.

Pred *načrtovano* operacijo je treba pri bolniku oceniti pojavljanje dosedanjih krvavitev, predvsem pri kirurških in stomatoloških posegih. Pozanimati se moramo o jemanju zdravil v zadnjem času in o alergičnih reakcijah. Nesteroidna zdravila za lajšanje bolečin mora hemofilik prenehati uživati vsaj dva dneva pred operacijo, Aspirina oz. drugih zdravil z acetilsalicilno kislino pa itak ne smejo uživati. Preveriti moramo, ali so prisotna protitelesa za virus človeške imunske pomanjkljivosti (HIV) in virusa hepatitisa B in C (HBV, HCV) zaradi ustreznih varovalnih postopkov, ne pa kot izključitveni dejavnik za poseg. Naredimo biokemični profil ter pregledamo urin. Pred operacijo moramo pri hemofiliku obvezno izključiti inhibitorje, to so protitelesa, ki onesposobijo aktivnost danega koncentrata faktorja krvi.

Če ima bolnik kronično slabokrvnost, ki za hemofilijo ni tipična, ker je čezmerno izgubljal kri pri prejšnjih operacijah kljub ustreznemu nadomestnemu zdravljenju ali če pogosteje krvavi iz sluznic nosu, sečil, prebavil, izvedemo pri bolnikih pred operacijo še oceno zapiralnega časa (ZČ) s testnim sistemom PFA-100 (platelet function analyzer - analizator funkcije trombocitov). PFA-100 je sistem, ki in vitro meri delovanje trombocitov (Tr) v krvi, odvzeti z dodatkom Na citrata ter simulira primarno hemostazo po poškodbi majhne žile. Sestavljajo ga instrument, kontroliran s sistemom, ki obdeluje podatke, in testni celici. Kontrolirano stimuliranje Tr s kolagenom, dodatno še na eni celici z 10 µg adrenalina (Kol/Adr), na drugi pa z 50 µg ADP (Kol/ADP), povzroči prilepljanje in zlepljanje Tr. Nastane trden trombocitni čep, ki na koncu zapre odprtino v testnem sistemu. Čas, ki je potreben za ta dogodek, pa imenujemo zapiralni čas (2). Pred uvedbo ZČ se je uporabljal v te namene čas krvavitve po metodi Ivy. V študiji 44 bolnikov s vWB, to je najpogostejše prirojene motnje primarne hemostaze, je bil ZČ občutljiv v 95,5%, čas krvavitve Ivy pa le v 59,1%. Ta razlika je bila predvsem očitna pri lahkih oblikah vWB (3).

### **Načrtovanje elektivne operacije**

Operacijo je potrebno načrtovati precej prej kot običajno. Kirurg ter odgovorni hematolog se morata dogovoriti o obsežnosti in vrsti samega posega (mali ali veliki kirurški poseg), o možnih zapletih pri bolnikih brez motnje strjevanja krvi in o pričakovanem času zacelejenja rane. Koristno se je tudi pogovoriti o možnosti združitve npr. dveh načrtovanih posegov. Upoštevati moramo, da mora biti odgovorni hematolog v stalni pripravljenosti med posegom in ves čas do zacelejenja rane in ravno tako laboratorijski delavec. Kirurga tudi obvestimo, da se operacije ne sme odlagati zaradi organizacijskih vzrokov, če je bolnik že prejel predvideni odmerek ustreznega faktorja strjevanja krvi. Vsekakor mora biti pred operacijo zagotovljena celotna predvidena količina ustreznega koncentrata. Osebe moramo seznaniti, da se vzorci krvi za določanje ravni FVIII/IX jemljejo iz žile, v katerih ni heparina. Kri odzamemo v antikoagulantno epruveto s citratom. Vzorci krvi morajo biti na ledu prenešeni takoj v ustrezni laboratorij in določitev mora biti narejena čimprej.

Zelo pomembno je, da zaradi sledljivosti vodimo natančno dokumentacijo o vsakem odmerku koncentrata (beležimo število enot), ki ga bolnik dobi, vključno z navedbo številke serije.

Med okrevanjem mora hemofilik razgibavati vse nepoškodovane sklepe in mišice. Zaradi neaktivnosti se namreč že po enem tednu začnejo pojavljati samodejne krvavitve. Te krvavitve pa težko obvladamo samo z nadomestnim zdravljenjem.

Večinoma lahko dajemo FVIII/IX z enkratnim ali večkratnim dajanjem (v bolusu). Kadar pa potrebujemo določeno raven FVIII/IX štiri dni ali dlje, se je bolje odločiti za nepretrgano infuzijo kot pa za občasna dajanja FVIII/IX.

### Nepretrgana infuzija koncentrata

Pred operativnim posegom (30 do 60 minut) bolnik prejme tako velik odmerek koncentrata FVIII/IX v bolusu, da se doseže pred veliko operacijo aktivnost FVIII/IX v plazmi 0,8 E/ml, pred malim operativnim posegom pa 0,5 E/ml (Tab 1). V primeru nepričakovano dolge operacije ali neobičajno velike izgube krvi bolnik prejme med posegom še dodatni odmerek FVIII/IX. Farmakokinetična raziskava testnega odmerka FVIII/IX pred operacijo ni potrebna. Takoj po končani operaciji bolniku nastavimo nepretrgano infuzijo ustreznega koncentrata, ki teče ves čas do zaceljenja rane. Ta način je najbolj varen za bolnika, hkrati pa enostavnejši in za družbo cenejši. Dajanje koncentrata v obliki bolusa ima to nevarnost, da so doseženi visoki vrhovi koncentracij in nevarno nizki padci. Potrebno je le določeno sodelovanje bolnika, da ne prekine infuzije. Edini možni zaplet te metode je tromboflebitis na mestu infuzije, verjetno zaradi lokalnega učinka visokih koncentracij FVIII/IX. Ta zaplet lahko enostavno preprečimo z dodatkom majhnih količin heparina (4E/ml) v že pripravljeni koncentrat, kar pa ne poveča tveganja za krvavitve.

Tab. 1. Približni dvig aktivnosti FVIII in FIX v % pri odmerjanju koncentrata v višini 1 E/kg telesne teže.

Telesna teža (kg)	Dvig aktivnosti FVIII (%)	Dvig aktivnosti FIX (%)
pod 30	1	1
30 - 60	1,5	1
nad 60	2,0	1

Tabela prikazuje, da je treba pri odmerjanju FVIII upoštevati pričakovani dvig aktivnosti tudi glede na razred, v katerega se uvršča telesna teža bolnika, pri FVIII pa ne. Raven FVIII/IX izražamo v odstotkih normalne vrednosti ali v številu enot na prostominsko enoto krvi (30 % = 30 E/dl = 0,30 E/ml).

Infuzijsko hitrost prvega dne računamo po formuli:

infuzijska hitrost (E/kg/h) = očistek (ml/kg/h) x zelena koncentracija FVIII (E/ml)(8),

pri čemer znaša očistek FVIII iz plazme za starost nad 12 let 4 ml/kg/h in 5 ml/kg/h za otroke, mlajše od 12 let, zelena vzdrževalna raven FVIII pa 0,5 E/ml (8). Pred leti pa so se ravnali po izkustvenem pravilu, da zagotavlja zelena koncentracija FVIII 0,5 E/ml infuzijska hitrost FVIII 2 E/kg/h (4,5,6).

Ker pa je očistek med nepretrgano infuzijo za 25% manjši kot po enkratnem odmerku, je dovolj, če prvi dan pri hemofiliji A upoštevamo očistek 3 E/ml/h pri odraslih in 4-5 pri otrocih (8). Pri hemofiliji B pa se upošteva, da 7,5 E FIX/kg/h vzdržuje raven FIX 1 E/ml (4).

Naslednje dni se infuzijska hitrost prilagaja dnevno izračunanemu očistku FVIII/IX po prej navedeni formuli, FVIII/IX v plazmi bolnika pa se določa le enkrat dnevno. Zelena vzdrževalna koncentracija FVIII/IX je pri veliki operaciji 0,5 E/ml prvi teden in 0,3 E/ml drugi teden, pri manjši pa ves čas 0,3 E/ml (5).

Hematolog spremlja raven FVIII/IX v ustreznih presledkih. Praviloma zadostuje po prvem dnevu le enkrat dnevno določanje ravni FVIII/IX. Po ortopedskih operacijah

nadaljujemo z nadomeščanjem FVIII/IX še med rehabilitacijo, kajti znane so kasne krvavitve ob fizioterapiji.

### **VonWillebrandova bolezen**

Samo pri približno 20% bolnikov s vWB, ki so neodzivni na DDAVP, so zdravilo izbora koncentri FVIII-vWF, sicer pa DDAVP. Pri načrtovanju nadomestnega zdravljenja upoštevamo, da ena enota FVIII/kg dvigne koagulantno aktivnost FVIII (FVIII:C) za 0,02-0,04 E/ml, aktivnost vWF, to je ristocetinskega kofaktorja vWF pa za pribl. 0,02 E/ml (7).

Za veliko operacijo je potreben odmerek FVIII (koncentri so opremljeni z navedbo vsebnosti FVIII: C) 50 E/kg pred operacijo in nato enkrat na dan ali vsak drugi dan 40-60 E/kg do zaceljenja rane (odvisno od tipa operacije), da vzdržujemo FVIII nad 0,50 E/ml. Za malo operacijo pa zadostujejo odmerki 30-50 E/kg pred operacijo in nato dnevno oziroma vsak drugi dan do zaceljenja rane za vzdrževanje koncentracije FVIII > 0,30 E/ml. Ker je razpolovna doba FVIII pri vWB daljša kot pri hemofiliji (24 do 26 proti 12 do 14 ur), je enkrat dnevno odmerjanje koncentrata običajno dovolj. Zadostuje, če določamo le FVIII:C in to prvi dan na 12 ur, nato pa vsakih 24 ur. Kontroliranje časa krvavitve (ČK) oziroma ZČ ni potrebno, saj se običajno ne normalizira, ker koncentri ne vsebujejo funkcionalno popolnoma normalnega vWF. Kljub temu se tudi velike operacije izvedejo uspešno. Redko pa kljub nadomestnemu zdravljenju pride do krvavitve in če ČK/ZČ ostane podaljšan, damo še koncentrat Tr v odmerku  $4-5 \times 10^{11}$  takoj po odmerku FVIII-vWF koncentrata, kajti Tr bolnikov s tipom 3 vWB nimajo vWF v trombocitih (8).

### **DDAVP**

Pri operaciji bolnikov z lažjo hemofilijo A in pri vWB tipa I uporabljamo, če je le mogoče, DDAVP, ki ne prenaša virusov, je poceni in ga je na trgu dovolj. Uporaba DDAVP je odvisna od dviga ravni FVIII:C in vWF pri posamezniku, od potrebnega dviga FVIII:C pred in po operaciji in od časa, ko je potrebna zvišana raven FVIII:C. Po 30-minutni i.v. infuziji 50-100 ml fiziološke raztopine z DDAVP v odmerku  $0,3 \mu\text{g/kg}$  se poveča koncentracija FVIII in vWF v plazmi v 30 minutah za 3-do 5-krat in zvišane koncentracije ostanejo vsaj 8 do 10 ur. Bolniki z izhodnimi vrednostmi FVIII/vWF med 0,10 do 0,20 E/ml ali več zanesljiveje dosežejo dovolj visoke ravni faktorjev za hemostazo. Infuzijo lahko ponavljamo vsakih 12 do 24 ur, če je potrebno.

Večina bolnikov z lahko hemofilijo A po ponovljenih odmerkih DDAVP postane manj odzivna, pri vWB tipa I pa je tahifilaksija manj pogosta in izrazita (8).

Čeprav je DDAVP močan antidiuretik, zadrževanje vode ni problem. Antidiuretični učinek enega hemostatskega odmerka traja 24 ur. Če odmerke ponavljamo pri odraslih, omejimo vnos tekočine na 1500-2000 ml dnevno in kontroliramo koncentracijo natrija. Če dajemo DDAVP pri operacijah otrokom, mlajšim od 2 let, jim omejimo tekočino na 3/4 potrebne vzdrževalne tekočine ali manj in nadziramo elektrolite ter osmolalnost seruma prvih 24 ur. Ponavljajočih se odmerkov se pri otrocih mlajših od 2 let in pri starejših od 65 let izogibamo (7). Pri otrocih s vWB tipa I koncentracija FVIII/vWF zadovoljivo poraste tudi po DDAVP odmerku  $0,2 \mu\text{g/kg}$  (9).

Opisano je, da DDAVP tudi pri bolnikih z hemofilijo B značilno skrajša parcialni tromboplastinski čas (PTČ). Koncentracija FIX se dvigne le 1,4-krat, poraste pa koncentracija FVIII za 3-do 4-krat, vWF:Ag 2.5-krat in 5-krat se poveča aktivnost vezave vWF na kolagen. Zato se lahko po oceni učinkovitosti s testiranjem uporablja tudi pri bolnikih s srednjo in lahko hemofilijo B za preprečitev krvavitev ob manjših operativnih posegih (10).

## Inhibitorji

Pojav inhibitorjev, to je protiteles IgG, ki zavirajo delovanje FVIII/IX, je najresnejši zaplet zdravljenja hemofilije. Pojavijo se pri težki hemofiliji A v 10 - 15 %, pri težki hemofiliji B pa v 3 - 5 % (11,12), največkrat v prvih letih zdravljenja. Opisan pa je tudi pojav inhibitorjev v 10 do 15% bolnikov z vWB tipa 3 (8). Pri bolniku z inhibitorji moramo vedno skrbno pretehtati prednosti operacije pred potencialno nevarnostjo krvavitve, predvsem kasne krvavitve zaradi anamnestičnega porasta koncentracije inhibitorjev.

Prisotnost inhibitorjev klinične slike hemofilije ne spremeni. Nanje pomislimo, če je nadomestno zdravljenje neuspešno, kajti že prisotnost I Bethesda enote (BE) inhibitorja/ml zmanjša koncentracijo FVIII za polovico. Zdravljenje akutnih krvavitev je tedaj odvisno od koncentracije inhibitorjev in od odzivnosti koncentracije inhibitorjev na koncentrat. Pri nizki koncentraciji in nizki odzivnosti na nadomestno zdravljenje koncentracija inhibitorjev nikoli ne preseže 5 BE/ml. Pri visoko odzivnih inhibitorjih pa koncentracija vedno preseže to vrednost (13). Pri bolnikih s koncentracijo inhibitorjev nad 5 BE, je nadomestno zdravljenje s humanim koncentratom F VIII večinoma neučinkovito (14). Pri bolnikih s koncentracijo inhibitorjev do 5 BE je **potreben nevtralizacijski odmerek FVIII 40 IE FVIII/kg TT za vsako BE** (15), za zaželeni dvig koncentracije FVIII pa moramo še prišteti ustrezni odmerek koncentrata FVIII.

Pri hemofilikih z visoko koncentracijo inhibitorjev ali visoko odzivnimi inhibitorji elektivne operacije napravimo le, če imamo na voljo koncentrat aktiviranega rekombinantnega faktorja VII (rFVIIa) NovoSeven, za katerega lahko predvidimo, kako bo deloval v hemostazi. Ta koncentrat deluje le na mestu poškodbe, ko se poveže s tkivnim faktorjem (16); vendar so opisani tudi trombotični zapleti po enkratnih odmerkih rFVIIa (17). Mednarodna odprta študija je dokazala 85-odstotno uspešnost pri 149 krvavitvah, ki so ogrožale življenje in 82-odstotno uspešnost pri 92 kirurških posegih (18). Odmerki 90 µg/kg vsaki 2 do 3 ure, če je klinično potrebno te odmerke ponavljamo, so učinkoviti pri zaustavljanju in preprečitvi krvavitev celo med zahtevnimi kirurškimi posegi. Uporaba tega koncentrata ima prednost pred uporabo neaktiviranega (PCC) in aktiviranega (APCC) koncentrata protrombinskega kompleksa, ker je bolj varen glede prenosa okužbe z virusi in ker ne povzroča težkih anafilaktičnih reakcij, ki se lahko pojavijo pri bolnikih z inhibitorji za FIX.

Slaba stran je visoka cena in kratka razpolovna doba rFVIIa (3 do 4 ure). Temu pa se lahko učinkovito izognemo z nepretrgano infuzijo, ki tudi precej zmanjša porabo rFVIIa (11,19).

Po enkratnem odmerku 90 µg/kg rFVIIa se koncentracija FVII dvigne na 20 - 30 E/ml. Začetna vzbrst trombina je verjetno odločilna za dobro tvorbo fibrina, kadar je povratna zanka preko FVIII in FIX odsotna. Večinoma pa nato zadostuje vzdrževanje koncentracije FVII na 10 E/ml, če se odstranijo vsi dejavniki tveganja za krvavitev (20). Po operativni vstavitvi umetnega kolka je potrebno vzdrževati raven FVII:C v plazmi na 10 E/ml, v perioperativnem obdobju pa so verjetno potrebne višje ravni F VII:C za preprečitev krvavitev (21).

Formula za izračunavanje hitrosti infuzije rFVIIa je:

infuzijska hitrost (E/kg/h) = očistek(ml/kg/h) x zelena stalna koncentracija FVII (E/ml), pri čemer je očistek za FVII 55 ml/kg/h, zelena koncentracija FVII 12 E/ml, 1 mg rFVIIa pa ima 50000 E.

Mini črpalko lahko napolnimo za 24- do 48-urno infuzijo. Pripravljen rFVIIa je pri sobni temperaturi (25-28°) stabilen vsaj 72 in pri telesni temperaturi vsaj 24 ur. Kakor pri nepretrganih intravenskih infuzijah drugih koncentratov strjevanja krvi, se tudi tu po 1 do 3 dneh pojavi tromboflebitis. Dodatek heparina, ki prepreči tromboflebitis pri nepretrgani infuziji FVIII, pa takoj zmanjša aktivnost FVII za 20 do 30%. Pri nepretrgani infuziji rFVIIa tromboflebitis preprečimo tako, da v isto veno vzporedno teče infuzija fiziološke raztopine s hitrostjo 20 ml/h, kar se bolj pogosto

uporablja (20), ali pa se infuziji rFVIIa doda nizkomolekularni heparin, ki povzroči tvorbo agregatov in zamotnitev, ne zniža pa aktivnosti rFVIIa (20,22). Pri uporabi centralnega venskega katetra pa to ni potrebno, ker hiter pretok krvi prepreči kopičenje visokih koncentracij rFVIIa in lokalni tromboflebitis.

Za preverjanje koncentracije rFVIIa se uporablja enostopenjski strjevalni test za določanje koagulacijske aktivnosti FVII (FVII:C), istočasno pa mora biti skrajšan tudi protrombinski čas (PČ). Vsaj v prvih dneh je torej priporočena kombinacija obeh testov. Moramo pa vedeti, da PČ korelira s koncentracijo FVII:C le do 5 E/ml (20).

Za rFVIIa so dokazali, da učinkovito prepreči krvavitev pri operativnih posegih tudi pri močno znižanem številu Tr, prirojenih motnjah delovanja Tr in da zaustavi krvavitev pri zelo hudih poškodbah (23,24,25).

Pri bolniku s koncentracijo inhibitorjev > 5 BE lahko uporabimo nadomeščanje s humanim ali svinjskim FVIII, vendar le po začasni odstranitvi inhibitorjev s plazmaferezo.

Če vse to ni možno, uporabimo PCC (primer Proplex T, Baxter) oziroma APCC (Feiba Tim 4 Immuno, Baxter) koncentrat protrombinskega kompleksa, to je koncentrat, ki vsebuje faktorje II, VII, IX in X (26). Pri uporabi teh koncentratov je slabo to, da je učinek na hemostazo nepredvidljiv, da je trajanje učinka negotovo, da ne moremo laboratorijsko spremljati učinkovitosti hemostaze, ker ni testov za oceno učinkovitosti, in ker obstaja nevarnost tromboze pri uporabi velikih in pogostih odmerkov. Pri analizi objavljenih primerov tromboze ali diseminirane intravaskularne koagulacije pa je bilo jasno, da so se ti zapleti pojavili le pri dajanju zelo visokih odmerkov PCC ali APCC, ki so često presegle 200 in celo 300 E/kg/dan in nikoli pri odmerjanju manj kot 100 E/kg/dan (27). Te težave s strjevanjem krvi lahko poveča hkratna uporaba antifibrinolitičnih zdravil, kot sta Cyclocapron ali Amicar (28), lahko jih pa dajemo 12 ur po koncentratu protrombinskega kompleksa (29). Ti koncentradi vsebujejo majhne količine FVIII in večje FIX, zato lahko tudi sprožijo novo nastajanje inhibitorjev za FVIII pri hemofiliji A ali za FIX pri hemofiliji B (28). PCC ali APCC pri operaciji uporabljamo v odmerku 75 E/kg v počasni infuziji (ne več kot 100 E/min.) z dodatkom heparina 100 IE/1000 E, pri enem ali drugem koncentratu, za preprečevanje diseminirane intravenske koagulacije. Po operaciji pa nadaljujemo z istim koncentratom v odmerku 75 E/kg/8 ur. Heparin dajemo v stalni infuziji za vzdrževanje podaljšanega trombinskega časa (1,5- do 2-kratna normalna vrednost) (30).

Pri vWB z inhibitorji pa so infuzije koncentratov vWF ne le neučinkovite, ampak tudi nevarne. Lahko namreč povzročijo post infuzijsko življenje ogrožajočo anafilaktično reakcijo zaradi tvorbe imunskih kompleksov. V takem primeru moramo pri nujni operaciji uporabiti zelo visoke odmerke rekombinantnega FVIII v nepretrgani infuziji ali pa rFVIIa (8).

## Poškodbe

Krvaveče rane takoj oskrbimo s kompresijskim povojem. Če je potrebno šivanje, dvignemo koncentracijo FVIII ali FIX na 0,30 E/ml. Ob vsaki poškodbi, kjer je glede na anamnezo možna notranja krvavitev, je potrebno dvigniti koncentracijo FVIII ali FIX vsaj na 0,60 E/ml. Nato se posvetujemo z odgovornim hematologom in če je potrebno vzdrževati nekaj dni stalno zvišano raven FVIII/IX, je najprimerneje uporabiti nepretrgano infuzijo FVIII/IX.

Krvavitev v glavo. Pred okužbo z virusom HIV je bila krvavitev v glavo (KVG) najpogostejši vzrok smrti hemofilika. Pred letom 1982 je bila ta krvavitev večinoma opisana v otroškem obdobju in je bila v 40 do 54 oziroma 65% povezana s poškodbo (31,32). V analizi 3406 hemofilikov s KVG v letih 1995 do 1998 pa so ugotovili, da je dejansko dvakrat pogostejša, kot je bilo opisano dotlej, da se pojavlja pri HIV okuženih več kot 2-krat pogosteje kot pri neokuženih, da narašča število bolnikov, starih prek 20 let in da skoraj v 80% ni povezana s poškodbo.

Vzroka spontani KVG pri HIV bolnikih niso odkrili, vendar so poudarili, da števila Tr, ki se lahko zniža pri teh bolnikih  $< 50 \times 10^9 / l$  niso analizirali. V tej študiji so tudi odkrili relativno velik del hemofilikov z lahko obliko hemofilije A in KVG. Opozorili so, da bi mogoče lahko bilo to povezano s pogostim uživanjem zdravil, ki motijo delovanje Tr, kot so nesteroidna protivnetna zdravila in antihistaminiki (32).

Zelo pomembno je, da hemofilik s KVG prejme ustrezno nadomestno zdravljenje, to je enkratni dvig FVIII/IX na 0,60 E/ml takoj ali najkasneje v šestih urah po poškodbi. V primeru lažje poškodbe in kadar bolnik nima težav, nadaljnje zdravljenje in preiskave niso potrebne. Če pa bolnik bruha ali ima tudi znake spremenjene zavesti oziroma žariščne nevrološke znake, nadaljujemo z nadomestnim zdravljenjem za vzdrževanje FVIII/IX nad 50 %. Nujno moramo preiskati glavo s CT. Če CT ne prikaže krvavitve, vzdržujemo FVIII/IX nad 50 %, dokler težave ne minejo. CT ponavljamo le, če težave ne popustijo oziroma se okrepijo. V primeru s CT dokazane krvavitve v glavo vzdržujemo FVIII/IX nad 50 % praviloma v nepretrgani infuziji 14 dni in se posvetujemo tudi z nevrokirurgom.

Krvavitev v hrbtnjačo ali okolico je zelo redka. Lahko jo sproži na primer lumbalna punkcija brez zaščitnega nadomestnega zdravljenja. Obravnavati jo moramo kot krvavitev, ki nujno zahteva nadomestno zdravljenje. Na to krvavitev nas opozori močna bolečina na možnem mestu krvavitve ter postopna izguba gibljivosti in občutka pod mestom krvavitve. Pridružijo se lahko tudi motnje pri odvajanju (33).

### **Nepričakovane krvavitve**

Avtoprotitelesa se lahko pojavijo proti kateremu koli faktorju koagulacije krvi, vendar najpogosteje proti FVIII. Na to posumimo tedaj, če oseba brez motnje v strjevanju krvi krvavi v kožo in/ali mišice, po posegu ali operaciji. Nadvse pomembna je anamneza, da ločimo prirojeno pomanjkanje od pridobljenega ali od krvavitve zaradi anatomske poškodbe. Opisano je tudi nekaj primerov, ko so inhibitorji za faktorje koagulacije krvi postali očitni šele v obdobju po operaciji. Pri krvavitvah zaradi pojava inhibitorjev za FVIII lahko dajemo visoke odmerke humanega FVIII ali svinjskega FVIII. Če pa je to nadomestno zdravljenje nemogoče zaradi visokih koncentracij inhibitorjev, pride v poštev APCC ali rFVIIa. Zelo pomembna so še pomožna sredstva za zaustavitev krvavitve, kot so antifibrinolitiki, ob spremljajočem vnetju še kortikosteroidi, lokalna namestitve fibrinskih lepil ali trombina. Tudi enostavni fizikalni ukrepi, kot so pritisk, led in imobilizacija so koristni (34).

Laboratorijska (znižano število trombocitov  $< 100 \times 10^9 / l$ , razmerje protrombinski čas (PČ) bolnika proti PČ kontrolne zdrave osebe (PČR)  $\geq 1,5$ ) in klinična (krvavitev, ki ni razložljiva z lokalnimi ali kirurškimi vzroki) motnja strjevanja krvi v enoti intenzivne medicine napovesta čezmerno krvavitev in višjo stopnjo umrljivosti v primerjavi s tistimi, ki te motnje nimajo ( $P < 0.025$ ). V prospektivni 6-mesečni študiji 235 odraslih bolnikov so dokazali znižano število trombocitov  $< 100 \times 10^9 / l$  pri 38% in PČR  $\geq 1.5$  pri 66% bolnikov, klinično motnjo strjevanja krvi pa pri 13,6% bolnikov. Znižano število trombocitov je v 9% povzročila diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), v 16% razredčitev po masivni transfuziji krvi, v 22% različni drugi vzroki. V kar 54% vzrok ni bil razjasnjen. Podaljšanemu PČR pa je bil v 12% vzrok DIK, v 10% odpoved jeter in masivna transfuzija krvi, drugi vzroki so bili še zdravljenje z Warfarinom, kontaminacija s heparinom, pomanjkanje vitamina K, kardiopulmonalni obvod.

V 44% pa vzrok ni bil odkrit. Pri retrospektivnem ugotavljanju vzroka podaljšanemu PČR pri vzorčni skupini istih bolnikov pa so ugotovili, da je podaljšan PČR najpogosteje povzročilo pomanjkanje vitamina K. Predlagali so, da vsi bolniki na intenzivni enoti z PČR  $> 2$  prejmejo parenteralno vitamin K, saj so tu vzroki za razvoj pomanjkanja vitamina K, kot so staranje, lahko tudi uporaba določenih cefalosporinskih antibiotikov druge generacije pri oslabljenih oz. izčrpanih bolnikih, totalna parenteralna prehrana, gastrointestinalne motnje in velik kirurški poseg pogoste. Subklinično pomanjkanje

vitamina K se pojavi v manj kot 14 dneh, če se nekdo prehranjuje pomanjkljivo. To obdobje pa je značilno krajše pri kritično bolnih ali kirurških bolnikih, ki so se lahko daljše obdobje slabo prehranjevali.

Vzrok podaljšanemu razmerju PTČ bolnika / PTČ zdrave osebe (normalna vrednost 0,84-1,16)  $\geq 1,5$  so našli pri 31%,  $> 2,0$  pa pri 11% bolnikov. V 33% je to povzročil heparin, v 8,9% DIK, v 15,6% masivna transfuzija krvi, kontaminacija s heparinom v 11%, vitamin K deficienca v 2,2%. Vzrok pa je bil neznan v 28,9% (35).

### **Zaključek**

Danes je možno pri bolnikih z hemofilijo ali vWB opraviti z odličnim rezultatom večino kirurških posegov, vendar le pod pogojem uglasenega timskega dela.

### **Literatura**

1. Pickles H, New approaches to funding specialized and expensive treatments for other conditions. *Haemophilia* 1998; 4 (Suppl 1): 22-4.
2. Benedik Dolničar M, Slavec B. Ocenitev primarne hemostaze z novim analizatorjem trombocitne funkcije. *Med Razg* 2000; 39 (Suppl 5): 47-54.
3. Mammen EF, Comp PC, Gosselin R, et al. PFA 100™ system: a new method for assesment of platelet dysfunction. *Semin Thromb Hemostas* 1998; 24: 195-202.
4. Bona RD, Weinstein RA, Weisman SJ, et al. The use of continuous infusion of factor concentrates in the treatment of hemophilia. *Am J Hematol* 1989; 32: 8-13.
5. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, et al. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1992; 82: 729-34.
6. Martinowitz U, Schulman S, Heim M, et al. Superioriry of adjusted dose continuous factor VIII infusion (CIF) over bolus injections or fixed dose CIF. In: Ambriz R. XXI international congress of the world federation of hemophilia. Mexico city 1994: 69.
7. Lethagen S. Haemostatic treatment in connection with surgery in patients with von Willebrand disease. *Haemophilia* 1999; 5 (Suppl 2): 64-7.
8. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2001; 86: 149-53.



9. Sutor A.H, DDAVP is not a panacea for children with bleeding disorders. *Br J Haematol* 2000; 108: 217-27.
10. Ehl S, Severin T, Sutor AH. DDAVP (desmopressin; 1-deamino-cys-8-D-arginine-vasopressin) treatment in children with haemophilia B. *Br J haematol* 2000; 111: 1260-62.
11. Mannucci PM, Tuddenham EGD. The hemophilias: progress and problems. *Semin Hematol* 36 (Suppl 7): 104-17.
12. Briet E. Factor IX inhibitors in haemophilia B patients: their incidence and prospects for development with high purity factor IX products. *Blood Coag Fibrin* 1991; 2: 47-50.
13. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, et al. Definitions in Hemophilia. Recommendation of the Scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the Scientific and standardization committee of the International society on thrombosis and haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 560.
14. Leissinger CA Use of prothrombin complex concentrates and activated prothrombin complex concentrates as prophylactic therapy in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 1999; 5 (Suppl 3): 25-32.
15. Kasper CK. Treatment of factor VIII inhibitors. In: Collier BS ed. *Progress in Hemostasis and Thrombosis*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1989: 57-86.
16. Hedner U, Glazer S, Falch J. Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeding episodes in patients with inherited and acquired bleeding disorders. *Transf Med Rev* 1993, 7: 78-83.
17. Di Michele D. The use of recombinant factor VIIa for central catheter insertion: an international experience. XVI Congress of ISTH, Florence, 1997; SC 679.
18. Teitel JM. Recombinant factor VIIa versus aPCCs in haemophiliacs with inhibitors: treatment and cost considerations. *Haemophilia* 1999; 5 (Suppl. 3): 43-9.
19. Schulman S. Safety, efficacy and lessons from continuous infusion with rFVIIa. *Haemophilia* 1998; 4: 564-7.
20. Schulman S. Continuous infusion of recombinant factor VIIa in hemophilic patients with inhibitors: safety, monitoring, and cost effectiveness. *Sem Thromb Hemost* 2000; 26: 421-4.
21. Tagariello G, De Biasi E, Gajo GB et al. Recombinant FVIIa (NovoSeven) continuous infusion and total hip replacement in patients with haemophilia and high titre of inhibitors to FVIII: experience of two cases. *Haemophilia* 2000; 6: 581-3.
22. Schulman S, Bech JM, Varon D, et al. Feasibility of using recombinant factor VIIa in continuous infusion. *Thromb Haemost* 1996; 75: 432-6.
23. Kristensen J, Killander A, Hippe E, et al. Clinical experience with recombinant factor VIIa in patients with thrombocytopenia. *Haemostasis* 1996; 26 (Suppl 1): 159-64.
24. Monroe DM, Hoffman M, Allen GA, et al. The factor VII-platelet interplay: effectiveness of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding in severe thrombocytopathia. *Sem Thromb Hemost* 2000; 26: 367-72.
25. Martinowitz U, The use of NovoSeven for adjunctive haemorrhage control in trauma patients. 6<sup>th</sup> Novo Nordisk symposium on the treatment of bleeding and thrombotic disorders 2001.
26. Lusher JM, Blatt PM, Penner JA. Autoplex vs Proplex: a controlled double blind study of effectiveness in acute hemarthrosis in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. *Blood* 1983; 62: 1135-8.
27. Leissinger CA. Use of prothrombin complex concentrates and activated prothrombin complex concentrates as prophylactic therapy in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 1999; 5 (Suppl 3): 25-32.
28. DiMichele DM. Inhibitors in haemophilia: a primer. *Haemophilia* 2000; 6 (Suppl 1): 38-40.
29. Inhibitor subcommittee of the association of hemophilia clinic directors of Canada. Suggestions for the management of factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 2000; 6 (Suppl 1): 52-9.
30. Kobrinsky NL, Stegman DA. Management of hemophilia during surgery. In: Forbes CD, Aledort L, Madhok R eds. *Hemophilia*. 1<sup>st</sup> ed Chapman in Hall, 1997: 237-8.
31. DeBehnke DJ, Angelos MG. Intracranial hemorrhage and hemophilia: case report and management guidelines. *J Emerg Med* 1990; 6: 123-7.
32. Nuss R, Soucie J.M, Evatt B, et al. Changes in the occurrence of and risk factors for hemophilia-associated intracranial hemorrhage. *Am J Hematol* 2001; 68: 37-42.
33. Hanley JP, Ludlam CA. Central and peripheral nervous system bleeding. In: Forbes CD, Aledort L, Madhok R eds. *Hemophilia*. 1<sup>st</sup> ed Chapman in Hall, 1997: 87-102.
34. Aledort L.M. Unexpected bleeding disorders: identification, diagnosis and management. *Haemophilia* 2000; 6: 592-4.
35. Chakraverty R, Davidson S, Peggs K, et al. The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. *Br J Haematol* 1996; 93:460-3.



## TESTI HEMOSTAZE

Adela Stecher

Hemostazo imenujemo niz dogajanj in biokemičnih reakcij, ki sodelujejo v strjevanju krvi in fiziološki fibrinolizi. Zdrav človekov organizem vzdržuje s pomočjo številnih regulatornih mehanizmov stalno ravnovesje med strjevanjem in fibrinolizo krvi. Številne podedovane in pridobljene bolezni pa povzročajo motnje v hemostazi, ki se kažejo kot hipokoagulabilna ali hiperkoagulabilna stanja. Poleg anamneze in klinične slike, so za postavitev diagnoze motnje hemostaze, odločilni testi hemostaze. Testi hemostaze so laboratorijski preizkusi, s katerimi določimo količino ali aktivnost posameznih dejavnikov hemostaze.

Med najpomembnejše teste hemostaze sodijo:

### I. Testi strjevanja (koagulacije) krvi

#### 1.1. Protrombinski čas (PČ)

Normalna vrednost PČ je 0,7 - 1,20 (70 - 120%) oz. International Normalizate Ration (INR) 2 - 4,5.

Test zajema faktorje strjevanja I, II, V, VII, X. med temi so faktorji II, VII in X odvisni od vitamina K.

Vrednost protrombinskega časa je znižana pri naslednjih obolenjih:

- pomanjkanje vitamina K (dolgotrajna parenteralna prehrana, zmanjšana absorpcija iz črevesa), pri čemer je tvorba od vitamina K odvisnih faktorjev protrombin kompleksa II, VII, IX, X normalna, faktorji pa so neučinkoviti, saj zaradi pomanjkanja vitamina K ni možna gama karboksilacija le-teh v jetrih. Zato omenjeni faktorji ne morejo vezati kalcija, s tem pa je okrnjena njihova funkcija. Zaradi izjemno kratke življenske dobe faktorja VII, je najprej prizadeta njegova aktivnost.
- jetrne bolezni, pri katerih je zmanjšana sinteza faktorjev strjevanja. Ker ima faktor VII najkrajšo razpolovno dobo, njegova koncentracija ob zmanjšani sintezi naglo pade. Zato je pri zmerni jetrni okvari najprej znižana vrednost PČ, z napredovanjem bolezni postanejo patološki tudi ostali testi hemostaze.
- zdravljenje s kumarini - zaviralci vitamina K
- predoziranje heparina, saj kompleks heparin - AT III v visokih plazemskih koncentracijah močno zavira aktivnost faktorja VII
- diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) ali porabnostna koagulopatija, pri kateri se porabljajo poleg ostalih, tudi faktorji I, II, V
- masivna transfuzija zaradi razredčenja faktorjev strjevanja
- primarna fibrinoliza, pri kateri se izplavljajo velike količine aktivatorjev plazminogena, ki razgrajuje fibrinogen. Koncentracija fibrinogena (faktor I) in faktorja V je zelo zmanjšana, vrednosti PČ so patološke

##### 1.1.1. Zdravljenje motnje

Ovisno od vzroka, ki je privedel do znižane vrednosti protrombinskega časa, izberemo ustrezno zdravljenje. Ob pomanjkanju vitamina K, le-tega nadomeščamo. Običajni odmerek vitamina K je 5 - 10 mg i.v. ali s.c. Pri blagem znižanju vrednosti protrombinskega časa bo ta odmerek zadoščal za normalizacijo PČ-ja v 12 -24 urah. Pri kritično bolnih je običajno potrebnih več odmerkov vitamina K, PČ pa se povrne na normalo šele po 72 urah ali kasneje.

Kadar je zaradi obolenja zmanjšana sinteza faktorjev strjevanja ali je povečana njihova poraba je potrebna transfuzija sveže zmrznjene plazme (SZP). Navadno so pri teh obolenjih poleg PČ, patološke tudi vrednosti ostalih testov hemostaze. Le pri hudi, neustavljivi krvavitvi se odločimo za nadomestno zdravljenje s preparati protrombin kompleksa. Ob tem morajo biti aktivnosti AT III normalne.

## 1.2. Parcialni tromboplastinski čas (PTČ)

Normalna vrednost PTČ je 18,5 - 25,5 s.

Test zajema faktorje strjevanja XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I. Parcialni tromboplastinski čas je podaljšan pri naslednjih obolenjih:

- jetrne bolezni, ko je zmanjšana sinteza faktorjev koagulacije
- masivna transfuzija, ker bo s transfuzijo prišlo do razredčenja bolnikove krvi
- porabnostna koagulopatija, ko sinteza faktorjev koagulacije ne dohaja njihove porabe
- zdravljenje s heparinom, ker tvori kompleks heparin - AT III neaktivne komplekse s trombinom in faktorji IX, X, XI, XII
- predoziranje kumarinskih preparatov zaradi močno zmanjšane aktivnosti faktorja IX
- primarna fibrinoliza, zaradi znižane koncentracije faktorja V, IX in fibrinogena
- motnje polimerizacije fibrina, zaradi učinka fibrinogen - fibrin razgradnih produktov

### 1.2.1. Zdravljenje motnje

Ob zdravljenju osnovne bolezni se pri patoloških vrednostih parcialnega tromboplastinskega časa odločimo za zdravljenje s svežo zmrznjeno plazmo, s katero nadomeščamo faktorje strjevanja. Pri predoziranju kumarinov dodajamo tudi vitamin K in protrombin kompleks, če je krvavitev neustavljiva.

## 1.3. Trombinski čas (TČ)

Normalna vrednost TČ je 8 - 12 s

Test zajema delovanje trombina na fibrinogen in tvorbo strdka. Trombinski čas je podaljšan pri naslednjih obolenjih:

- zdravljenje s heparinom, ker kompleks heparin - AT III zavira učinek trombina
- znižana koncentracija fibrinogena zaradi zmanjšane sinteze
- diseminirana intravaskularna koagulacija s porabo faktorjev koagulacije vključno s porabo fibrinogena
- masivna transfuzija
- motnje polimerizacije fibrina, ki jo povzročajo fibrin - fibrinogen razgradni produkti, ker zavirajo učinek trombina na fibrinogen
- primarna fibrinoliza zaradi znižane koncentracije fibrinogena

### 1.3.1. Zdravljenje motnje

Poleg zdravljenja osnovne bolezni, ki je privedla do motnje v hemostazi, bomo bolniku dajali infuzije sveže zmrznjene plazme. Le ob neustavljivi krvavitvi in količini fibrinogena pod 50 mg/l se odločimo tudi za nadomeščanje fibrinogen koncentrata, saj je ta potencialno trombogeničen.

## 1.4. Fibrinogen

Normalna količina fibrinogena v plazmi je 1,6 - 4,7 g/l. Običajno patološko količino

fibrinogena v plazmi spremljajo tudi patološke vrednosti drugih testov hemostaze.

Količina fibrinogena je zmanjšana pri naslednjih obolenjih:

- dokončna odpoved jetrne funkcije
- diseminirana intravaskularna koagulacija
- masivna transfuzija stare polne krvi
- primarna fibrinoliza.

#### **1.4.1. Zdravljenje motnje**

Zdravljenje motnje v hemostazi, ki se kaže v zmanjšani količini fibrinogena je usmerjeno v zdravljenje osnovne bolezni. Bolnikom dajemo tudi svežo zmrznjeno plazmo za fibrinogen koncentrat pa se odločimo le ob neustavljivi krvavitvi.

### **1.5. Trombociti**

Normalno število trombocitov je  $130 - 340 \times 10^9/l$ .

Trombociti se prilepljajo na poškodovano žilno steno, se zlepljajo med seboj in sproščajo trombocitni faktor 3, ki sodeluje v intrinzični poti strjevanja krvi.

število trombocitov je zmanjšano zaradi:

- povečane razgradnje (avtoimune bolezni, DIK, sepsa, heparin, nekateri antibiotiki)
- zavirte trombocitopoeze (tiazidni diuretiki, cimetidin, nekateri antibiotiki, kemoterapevtiki)
- masivna transfuzija.

Trombociti pa so lahko tudi kakovostno spremenjeni zaradi:

- učinka nekaterih proizvodov presnove (uremija, fenolne kisline)
- učinka nekaterih zdravil (nesteroidni antirevmatiki, salicidna kislina, nekateri antibiotiki).

#### **1.5.1. Zdravljenje motnje**

Poleg zdravljenja osnovne bolezni, pričnemo s transfuzijo trombocitov, ko je število le teh izrazito zmanjšano in se je pojavila krvavitev. Če povzroča motnjo v hemostazi zdravilo, ki učinkuje na trombocite, je potrebno prenehati z njegovo uporabo.

## **2. Testi fibrinolize**

### **2.1. Fibrinoliza evglobulinskega strdka**

S testom ugotavljamo aktivnost aktivatorjev plazminogena, pod pogojem, da je koncentracija fibrinogena normalna. Normalno je čas fibrinolize evglobulinskega strdka 4,2 - 13,5 ks. Čas fibrinolize evglobulinskega strdka je izrazito skrajšan pri primarni fibrinolizi.

#### **2.1.1. Zdravljenje**

Primarno fibrinolizo zdravimo z epsilonaminokapronske kislino, ki zavira aktivatorje plazminogena, faktorje koagulacije nadomeščamo s svežo zmrznjeno plazmo.

### **2.2. Etanol gel test**

S tem testom ugotavljamo prisotnost cirkulirajočih topnih fibrinskih monomerov, kar posredno kaže na veliko aktivnost trombina. Test ni specifičen. Test je lahko pozitiven pri DIK-u. Test je negativen pri primarni fibrinolizi.

### **2.2.1. Zdravljenje motnje**

Kadar je etanol gel pozitiven in tudi drugi testi hemostaze potrjujejo diagnozo DIK-a, je zdravljenje usmerjeno v zdravljenje osnovnega obolenja in v zdravljenje motenj, ki spremljajo DIK s SZP, AT III, protrombin kompleksom (?), fibrinogen koncentratom (?).

### **2.3. D - dimer**

Normalna količina je do 0,28 mg/l.

D - dimer je razgradni produkt, ki nastane ob delovanju plazmina na verižno peptidni fibrin. D - dimer je specifičen za razgradnjo fibrina. Povišana vrednost D - dimer je pokazatelj:

- prisotnosti trombina, ki deluje na fibrinogen, to pa se pretvarja v fibrinske monomere, ki se prepletajo med seboj
- prisotnosti plazmina, ki lizira fibrin.

Test je specifičen za DIK. Količina D - dimer je lahko povišana tudi pri pljučni tromboemboliji in venski trombozi.

### **2.3.1. Zdravljenje motnje**

Zdravljenje je usmerjeno v zdravljenje osnovne bolezni, ki je povzročila razvoj DIK-a. Poleg tega zdravimo I. obdobje DIK-a (hiperkoagulacija) s heparinom; II.obdobje (poraba faktorjev koagulacije in inhibitorjev) z dodajanjem SZP, dodajanjem AT III če je ta znižan in s heparinom v nizkih odmerkih; III.obdobje (mikro-makro tromboze, krvavitve) s SZP, AT III, ob neustavljivih krvavitvah pa dodajamo protrombin kompleks in fibrinogen koncentrat.

### **3.1. Fibrinogen - fibrin razgradni produkti (FDP)**

Normalna količina FDP v plazmi je do 10 mg/l

Test zajema delovanje plazmina na fibrinogen in fibrin, pri čemer nastajajo razgradni produkti FDP. FDP zavirajo učinek trombina.

Koncentracija FDP je zvišana pri:

- DIK-u
- primarni fibrinolizi
- venski trombozi
- pljučni tromboemboliji

### **3.1.1. Zdravljenje motnje**

Primarno je zdravljenje osnovne bolezni, motnje hemostaze ki spremljajo DIK in primarno fibrinolizo pa zdravimo po že opisanem priporočilu.

### **3.2. Antitrombin III (AT III)**

Fiziološka aktivnost AT III v plazmi je med 80 - 120 %, absolutna plazemska koncentracija pa med 14 - 20 mg/dl

AT III je fiziološki zaviralec koagulacije krvi. AT III stvarja komplekse s trombinom in faktorji IX, X, XI, XII, (VII) in jih tako nevtralizira.

Aktivnost AT III je znižana pri:

- DIK-u
- šoku

- akutni ledvični odpovedi
- akutni jetrni odpovedi, cirozi jeter
- sepsi

### ***3.2.1. Zdravljenje motnje***

Poleg zdravljenja osnovnega obolenja, korigiramo motnjo hemostaze, ki jo spremlja znižana aktivnost AT III, z dodajanjem koncentrata antitrombina. Prva doza koncentrata AT III naj bo 1000 - 2000 I.E., nadaljujemo pa z dozo 500 I.E. na vsakih šest ur, do normalizacije aktivnosti antitrombina.

## PORABA KRVI IN KRVNIH PRIPRAVKOV V ENOTI KIRURŠKE INTENZIVNE TERAPIJE (CIT) V KC V LJUBLJANI V LETIH OD 1998 DO 2001

Tatjana Bukovac Rožmarin

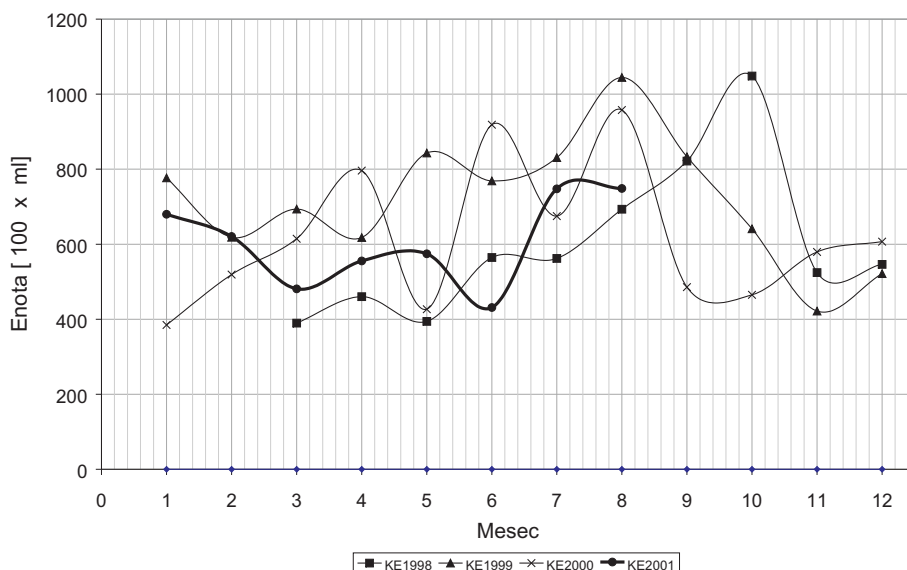
Z letom 1998 smo v naši kirurški enoti intenzivne terapije v KC v Ljubljani pričeli skrbno slediti porabo krvi in njenih pripravkov.

V našo enoto z dvajsetimi posteljami sprejemamo težke poškodovance, bolnike s pooperativnimi komplikacijami, septične bolnike, bolnike po transplantaciji ledvic in jeter ter težke opečence iz vse Slovenije. Tako smo leta 1998 v CITu zdravili 454 težkih bolnikov, v letu 1999 509 bolnikov, leta 2000 482 in leta 2001 do konca avgusta 347 bolnikov.

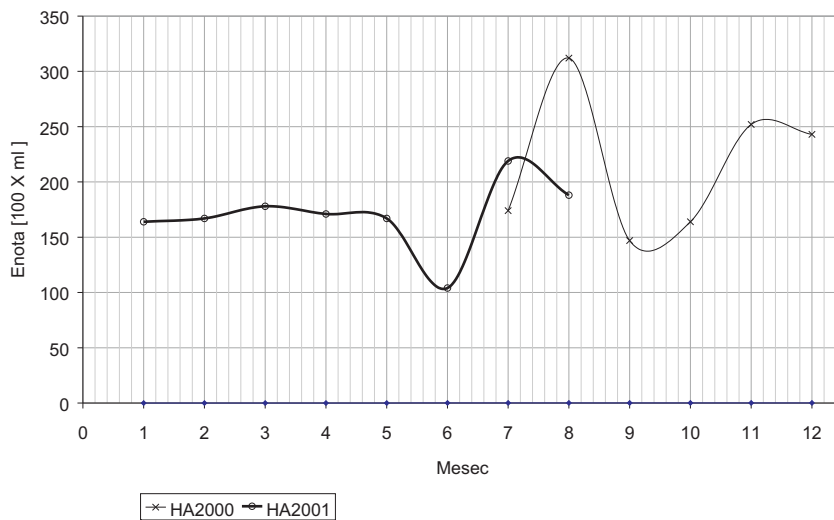
V skladu s svetovnimi smernicami racionalizacije krvi in krvnih pripravkov tako zaradi nevarnosti, ki jih transfuzija prinaša s seboj, kot tudi zaradi zmanjšanja velikih stroškov, poskušamo porabo krvi in krvnih pripravkov čimbolj racionalizirati.

Iz priloženih diagramov je razvidno, da smo v teh letih postopoma uspeli znižati porabo koncentriranih eritrocitov (KE) in trombocitne plazme. Vidimo tudi, da poraba sveže zmrznjene plazme (SZP) iz meseca v mesec močno niha, kar je povezano s tem, kakšne bolnike v tem času zdravimo v CITu (masivne transfuzije, jetrne transplantacije). Potrošnja 20% humanih albuminov (HA) sledimo šele leto in pol, njih porabo bo predvidoma v naslednjih letih moč zmanjšati.

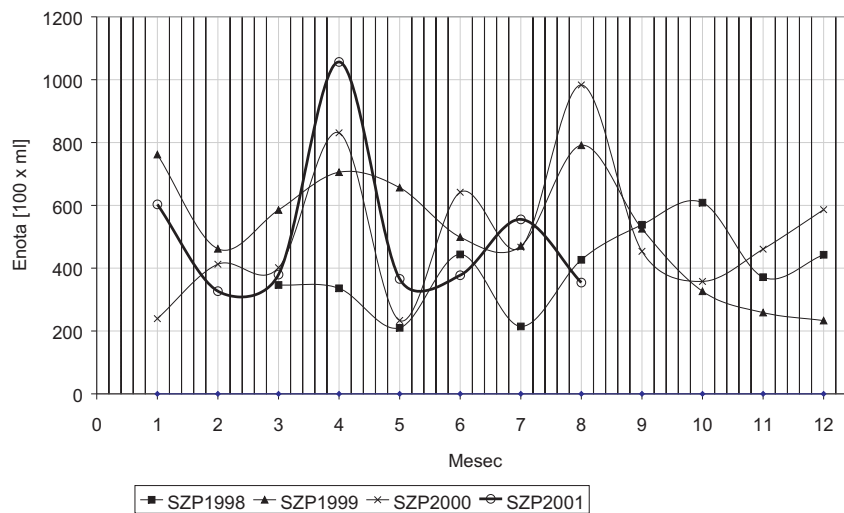
Transfuzija-dejanska poraba eritrocitov(1998-2001)



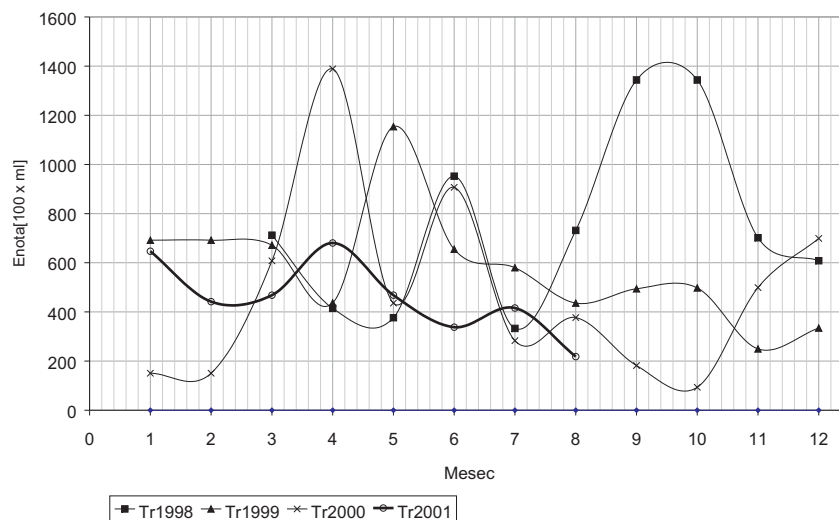
Transfuzija-dejanska poraba 20%HA(2000-2001)



Transfuzija-dejanska poraba SZP(1998-2001)



Transfuzija-dejanska poraba trombocitov(1998-2001)



## UPORABA KRVI IN ZDRAVIL IZ KRVI PRI NAS IN V SVETU

Ljubiša Lukič

V razvoju transfuzijske dejavnosti je značilno obdobje pred osamosvojitvijo Slovenije in obdobje po osamosvojitvi oziroma prelomno leto 1991.

Prvi organizirani krvodajalci v Republiki Sloveniji so dali kri 4. junija 1945.

Število krvodajalcev je od leta 1953, ko je bilo uvedeno prostovoljno brezplačno in anonimno krvodajalstvo v organizaciji Rdečega križa Slovenije, v stalnem porastu ob rahlih nihanjih, ki pa niso bistveno vplivala na stalni trend rasti.

### Prijave krvodajalcev po letih

1988	109.956
1989	109.473
1990	115.033
1991	104.386
1992	99.446
1993	99.729
<hr/>	
1999	103618
2000	99963

Največje število krvodajalcev smo dosegli v osemdesetih letih, ko smo imeli največ prijav - 126 000 krvodajalcev. V letu 1991 lahko opazimo padec števila krvodajalcev, ki je značilen predvsem za drugo polletje. Takoj ob vojnih dogodkih zasledimo močan odziv in smo morali krvodajalce prerazporejati na poznejše akcije, ki so bile slabše. V zadnjih letih se je število prijavljenih krvodajalcev ustalilo na vrednost okoli 100 000.

Podobno kot prijave krvodajalcev nihajo tudi odvzemi krvi, saj so odkloni krvodajalcev v vseh letih podobni. V letu 1999 smo odvzeli okoli 98 000 enot in leta 2000 okoli 95 000 enot krvi.

Podobno se giblje tudi količina zbrane krvi, ki je odvisna od velikosti odvzemne doze. Enotna doktrina odvzema enotnih doz nas je pripeljala do letno zbrane količine okoli 43 do 45 000 litrov.

V tem obdobju opazimo pozitivno zmanjševanje uporabe polne konzervirane krvi za namene zdravljenja in povečevanje deleža predelave krvi, ki omogoča pripravo več posameznih komponent iz enega odmerka odvzete krvi in s tem racionalnejšo izrabo krvi. Danes uporabljamo le trojne vrečke z dodano ohranitveno raztopino za eritrocite in v novem tisočletju praktično ne uporabljamo polne krvi saj so jo popolnoma zamenjali koncentrirani eritrociti.

Vzporedno s padcem števila krvodajalcev se zmanjšujejo tudi zahteve oziroma potrebe po krvi. Po osamosvojitvi nismo več imeli bolnikov iz preostalih delov Jugoslavije in tako ni bilo čutiti pomankanja.

Na področju preskrbe s komponentami krvi je Slovenija vseskozi samozadostna in se nahajamo nekje v sredini med razvitimi državami Evrope.

### Preskrba z zdravili pripravljenimi iz plazme.

Značilnost obdobja pred osamosvojitvijo je oskrba hemofilikov A s krioprecipitatom, ki smo ga proizvajali sami in smo pokrivali več kot 90% tedanjih potreb. Uvažali smo le manjkajoči koncentrat faktorja VIII za večje kirurške posege. V tem obdobju smo govorili o prečiščenih in koncentriranih pripravkih, ki jih še nismo znali virusno inaktivirati. Temu primerno je bila okužba z vrusom HIV v Evropi zelo visoka dočim je



bila pri nas zelo nizka okoli 10% in to le pri bolnikih s hemofilijo B, ker smo morali uvažati koncentrat faktorja IX, ki ga sami nismo znali pripravljati. Uvažali smo tudi simbolične količine albumina in gamaglobulina za intarmuskularno uporabo, saj tehnologija ni dopuščala priprave prečiščenih in nespremenjenih molekul..

#### Uporaba krioprecipitata

Leto	Krio	Indeks 1	Indeks 2
1980	1456	1,00	1
1981	1878	1,29	1,29
1982	3672	1,96	2,52
1983	5025	1,37	3,45
1984	5527	1,10	3,80
1985	5438	,98	3,73
1986	5783	1,06	3,97
1987	5784	1,00	3,97
1988	5984	1,03	4,11
1989	7199	1,20	4,94
1990	7208	1,00	4,95
1991	806	0,11	0,55
1992	0		

Nagla rast uporabe faktorja VIII v osemdesetih letih je povezana z uvedbo programa celostne oskrbe hemofilikov s krioprecipitatom, ki je bil v zadnjem obdobju dostopen v vseh regionalnih bolnišnicah in več zdravstvenih domovih. S takojšnjim nadomestnim zdravljenjem začetnih krvavitev in v posebnih primerih, občasnem preventivnem zdravljenju s krioprecipitatom se je bistveno znižal obseg hospitalizacij, ki so bile potrebne le pri obsežnejših krvavitvah ali operativnih posegih.

V letu 1991 smo prešli na izključno uporabo virusno inaktiviranega koncentrata faktorja VIII oziroma IX in smo opustili lastno pripravo krioprecipitata kar je v skladu s sodobnimi zahtevami po varni transfuziji in samopreskrbi. V okviru programa samozadostnosti smo začeli zbirati svežo zmrznjeno plazmo in pripravljati prečiščen in koncentriran ter virusno inaktiviran faktor VIII in IX v sodelovanju s firmo Octapharma na Dunaju, ki nam pripravlja tehnološko zahtevne koncentrate faktorjev strjevanja krvi, albumin in gamaglobulin iz plazme zbrane v Sloveniji.

Število enot faktorja VIII na hemofilika je v letu 1991 znašalo 28 000 I.E. oziroma 2,15 I.E. na prebivalca, leta 1992 in 1993 pa okoli 2,5 enote na prebivalca. V letu 1994 in 95 pa smo porabili okoli 6 milijonov enot kar pomeni 3 enote na prebivalca in to raven vzdržujemo tudi v zadnjih letih. Slovenija je tako po uporabi koncentratov faktorjev strjevanja krvi na evropskem povprečju. Uporabljamo le koncentrate, ki so virusno inaktivirani po dveh metodah – toplotno in z detergenti oziroma je pri koncentratu faktorja IX uporabljena še ultrafiltracija.

Pri uporabi albumina smo imeli v začetku devetdesetih let višek albuminov saj je bila uporaba pod 100 kg na milijon prebivalcev. V zadnjih nekaj letih pa je povprečna poraba narasla preko 300 kg na milijon prebivalcev, kar je na zgornji meji povprečno priporočljive uporabe v evropskih državah.

Gamaglobulin smo uvedli na slovenski trg v sredini devetdesetih let, ko smo zamenjali za posamezne primere uvoženi intramuskularni gamaglobulin z virusno inaktiviranim gamaglobulinom za intravenozno uporabo. Indikacije za gamaglobulin so se razširile in danes čutijo pomankanje v marsikateri državi. V Sloveniji imamo zadosti gamaglobulina pripravljenega iz slovenske plazme saj ga porabimo okoli 15 kg na milijon prebivalcev, kar je še zelo skromna uporaba. Povprečna poraba je v razvitejših državah dvojna oziroma je preračunana količina za kritje vseh potreb v ZDA štirikrat večja.

## **SUMMARY REPORT OF THE CONTRIBUTIONS FROM PREVIOUS ESTM COURSES TO THE MANAGEMENT OF CRITICALLY ILL AND INTENSIVE CARE PATIENTS**

Umberto Rossi

For the third consecutive year the ESTM has been asked to help in shaping the programme of the Slovenian-organised postgraduate courses on Blood therapy in surgery in Portorož, and I like first of all to express my deep appreciation for this collaboration.

The **first** course (December 1999) concerned *"Autotransfusion"* <sup>(7)</sup>, and 8 lectures were given by 6 teachers from 4 countries (Table I).

**Table I - Blood therapy in surgery. Autotransfusion** <sup>(7)</sup>

Slovenian/ESTM residential course, Portorož, Slovenia, 9<sup>th</sup>-11<sup>th</sup> December 1999  
(Coordinators: V. Brubnjak-Jevtič, U. Rossi)

---

Session on autotransfusion:

- Rossi U.: The role and significance of autotransfusion in Transfusion Medicine today.
  - Mercuriali F.: Preoperative assessment of transfusion requirement in surgery: personalized approach.
  - Baron J.-F.: Transfusion triggers in surgical patients.
  - Inghilleri G.: Techniques of reducing perioperative blood loss.
  - Mercuriali F.: Techniques to increase tolerated blood loss.
  - Earnshaw P.: Transfusion alternatives in orthopaedic surgery.
  - Mempel W.: Organization of an integrated autotransfusion programme.
  - Inghilleri G.: Results of an integrated programme of current autotransfusion techniques.
- 

The **second** course (December 2000) concerned *"Safety assurance in blood therapy"* <sup>(8)</sup>, and 6 lectures were given by 4 teachers from 4 countries, in a session on *"Blood safety today"* (Table II).

**Table II - Blood therapy in surgery. Safety assurance in blood therapy** <sup>(8)</sup>

Slovenian/ESTM residential course, Portorož, Slovenia, 14<sup>th</sup>-16<sup>th</sup> December 2000  
(Coordinators: V. Brubnjak-Jevtič, U. Rossi)

---

Session on blood safety today:

- Barbara J.: Risk reduction: how to reconcile it with epidemiology. <sup>(1)</sup>
  - Rossi U.: The urgent need of mutually compatible criteria and behaviour for blood safety in Europe. <sup>(28)</sup>
  - Hafner V.: Blood safety in European countries with limited resources. <sup>(14)</sup>
  - Barbara J.: Transfusion risk and its perception in a wider context. <sup>(2)</sup>
  - Grgičević D.: Quality control and quality management of blood safety. <sup>(13)</sup>
  - Hafner V.: WHO perspective on blood safety.
- 

In the above session, summary reports were given of the contributions brought to the ESTM course of Bruxelles (26<sup>th</sup>-29<sup>th</sup> February 2000) on **"Risk perception and**

**risk assessment in transfusion practice”**<sup>(4)</sup>, where the medical advantages and clinical indications of transfusion could be weighed against its risks, scientifically and comparatively evaluated<sup>(1,2)</sup>, and the urgent need of mutually compatible criteria and behaviour for blood safety in Europe was underlined<sup>(28)</sup>, considering the situation in European countries with limited resources<sup>(14)</sup>. These concepts were also developed<sup>(17)</sup> in another ESTM residential course in Castellanza (22<sup>nd</sup>-23<sup>rd</sup> June 2000) on **“Haematology and Transfusion Medicine in the year 2000: reality and prospects”**<sup>(20)</sup>.

The session of Portorož 2000 can be now well be considered to have been an important step towards the ESTM course on **“The future of blood safety, a challenge for the whole Europe: how can international regulations be implemented all over”**<sup>(3)</sup> recently held in Sarajevo (25<sup>th</sup>-28<sup>th</sup> October 2001), where the ways of increasing blood safety in Europe by education and quality management were explored, in many directions: to help shape a proper cultural approach to transfusion risk management; to analyse the risk of an increasingly diverging quality of Transfusion Medicine in Europe; to see whether, somewhat setting aside the issues of financial resources and rather addressing human behaviour, education in quality management could be a timely way of harmonising the widely different situations existing in today’s Europe; to enhance a more responsible collective consideration of present strategies of prevention, and the drafting of national and European regulations concerning blood safety.

The **third** and present course (December 2001) concerns problems of **“Transfusion Medicine and intensive care in surgery”**<sup>(21)</sup>, and 4 lectures are being given by 4 teachers from 4 countries (Table III).

**Table III - Blood therapy in surgery. Transfusion Medicine and intensive care in surgery**  
Slovenian/ESTM residential course, Portorož, Slovenia, 13<sup>th</sup>-15<sup>th</sup> December 2001 (Coordinators: L. Lukič, B. Kremžar, V. Brubnjak-Jevtič, U. Rossi)

- 
- Gašparovič V.: Multiple organ failure as a complication in intensive care patients.
  - Strengers P.: Plasma protein products in critical care medicine.
  - Hellstern P.: Transfusion treatment of haemostatic disorders in surgical intensive care patients.
  - Rossi U.: Summary report of the contributions from previous ESTM courses to the management of critically ill and intensive care patients.
- 

Many of the issues dealt with in this course have been thoroughly discussed in some previous ESTM residential courses: **“Transfusion Medicine and intensive care”**<sup>(5)</sup>, in Linz (6<sup>th</sup>-9<sup>th</sup> November 1997); **“Transfusion Medicine in disasters and hospital emergencies”**<sup>(30)</sup>, in Pescara (11<sup>th</sup>-14<sup>th</sup> June 1998); **“Therapeutic haemapheresis - Diagnosis and transfusion treatment of emergencies in haemostatic disorders”**<sup>(16)</sup>, in Prague (12<sup>th</sup>-15<sup>th</sup> November 1998).

Most of the contributions brought to these courses keep their value also after 2-3 years, and I shall therefore try to summarise their content and underline their main conclusions.

In **Linz** (Table IV), 30 lectures were given by 27 teachers from 5 countries.

A careful analysis of the patient population of the intensive care units was made<sup>(6)</sup>, and the present situation of critical care in Europe was described.

Oxygen consumption and volume regulation were reported in different clinical situations.

Pathophysiological and clinical aspects of trauma, of infections and sepsis, of burns and gut dysfunction, and of cerebral, respiratory, cardiac, acute renal, hepatic and metabolic failure were clarified.

A clinical definition was attempted of intensive care patients in haematology <sup>(19)</sup>, trying to distinguish the haematological disorders and syndromes often associated with life-threatening complications from the therapy-induced severe complications.

The pathophysiology, clinical presentation and treatment of haemorrhagic and traumatic shock was illustrated <sup>(22)</sup> and the problems of emergency and massive transfusion thoroughly analysed, related both to complications of elective surgery and to emergency admission: reaching the conclusion that "emergency transfusion includes several particular risks and problems which only can be sufficiently managed by appropriate organisational measures and defined replacement schemes" <sup>(18)</sup>.

A full pathogenetic and clinical account was given of the DIC (disseminated intravascular coagulation) syndrome <sup>(29)</sup>, as a typical example of the need of a full clinical-laboratory collaboration.

Several general and specific aspects of transfusion therapy in intensive care patients were discussed, such as its rational basis, the critical haematocrit, red cell, granulocyte and platelet substitution, the possible use of oxygen-carrying blood substitutes, and the therapeutic use of crystalloids and colloids, fresh-frozen plasma, albumin and immunoglobulins.

**Table IV - Transfusion Medicine and intensive care <sup>(5)</sup>**

**Proceedings of the ESTM residential course, Linz, Austria, 6<sup>th</sup>-9<sup>th</sup> November 1997 (Coordinators: B. Blauhut, J. Skodlar)**

- 
- U. Rossi (Legnano, Milano, Italy; ISBT Councillor; ESTM President): Introduction to "Transfusion Medicine and intensive care" <sup>(25)</sup>
  - H. Brock (Linz, Austria): Patient population of the intensive care units <sup>(6)</sup>
  - N. Weiler, B. Eberle (Mainz, Germany): Oxygen availability, oxygen consumption, and oxygen demand
  - H. Brock (Linz, Austria): Volume regulation
  - E. Faist, Ch. Schinkel, S. Zimmer (München, Germany): Inflammation and counterinflammation in trauma, SIRS and sepsis
  - H. Mittermayer (Linz, Austria): The diagnosis of infections
  - W.H. Löffler (Linz, Austria): Cerebral failure
  - S. Necek (Linz, Austria): Respiratory failure
  - K. Lenz (Linz, Austria): Cardiac insufficiency in the critically ill
  - S. Zielmann (Göttingen, Germany): Gut dysfunction
  - G. Biesenbach (Linz, Austria): Pathophysiology of acute renal failure
  - B. Schneeweiss (Kirchdorf, Austria): Pathophysiology of the intensive care patient: hepatic and metabolic failure
  - B. Labar (Zagreb, Croatia): Clinical definition of intensive care patients in haematology <sup>(19)</sup>
  - W. Mauritz (Linz, Austria): Haemorrhagic and traumatic shock <sup>(22)</sup>
  - V. Kretschmer, R. Karger, M. Weippert-Kretschmer (Marburg, Germany): Emergency and massive transfusion <sup>(18)</sup>
  - E. Seifried (Frankfurt, Germany): Disseminated intra-vascular coagulation <sup>(29)</sup>
  - R.C. Peterlik, H.L. Haller, N. Hochmair, N. Ghazwinian (Linz, Austria): Burns: selected chapters of pathophysiology, monitoring and therapy. The part of the anaesthetist and intensive care medicine in the burn team
  - U. Rossi, S. Biagiotti, R. Chianese (Legnano, Milano, Italy): Rational basis of transfusion therapy
  - D. Grgičević (Zagreb, Croatia): General aspects of transfusion therapy
  - P. Lundsgaard-Hansen (Bern, Switzerland): The critical haematocrit
-

- 
- Ch. Gabriel (Linz, Austria): Red cell substitution
  - K.F. Waschke, Th. Frietsch, C. Lenz (Mannheim, Germany): Oxygen-carrying blood substitutes
  - P. Höcker (Wien, Austria): Granulocyte transfusions
  - W. Kröll (Graz, Austria): Crystalloids and colloids in the critically ill patient
  - G. Lanzer (Graz, Austria): Platelet substitution
  - M. Köhler (Göttingen, Germany): Therapeutic use of fresh frozen plasma
  - P. Lundsgaard-Hansen (Bern, Switzerland): Treatment with albumin
  - A. Morell (Bern, Switzerland): Therapeutic use of immunoglobulins
  - V. Gašparović, M. Gjurašin, D. Ivanović (Zagreb, Croatia): Therapeutic plasmapheresis in intensive care patients <sup>(11)</sup>
  - J. Skodlar (Zagreb, Croatia): Transfusion therapy in intensive care patients
- 

The results of the therapeutic plasmapheresis in intensive care patients were finally presented and discussed, concluding that "plasmapheresis is an important adjuvant procedure in the treatment of extremely severe clinical conditions, most of all hyper-viscosity syndrome, systemic vasculitis, and the conditions where the removal of circulating antibodies or toxins affects the clinical picture" <sup>(11)</sup>.

It was clear, throughout the whole course, that in no other field as in intensive care are two basic principles of Medicine so clearly evident: 1) that no good therapy could be given unless a proper diagnosis –or at least a clear diagnostic orientation– has been previously reached, and 2) that transfusion therapy is nothing but one of the many kinds of therapeutic interventions the patient may need.

Maybe nowhere else as in intensive care any decision on transfusion therapy, to be of advantage to the "critically ill", must be based on a sound cultural background of pathophysiology and clinical medicine <sup>(25)</sup>.

In this respect, intensive care seems to represent an ideal example of the "philosophy" of the ESTM, as expressed in the following series of "points of guidance", agreed upon in 1993 by its Scientific Committee <sup>(25)</sup>:

---

#### ***Points for guidance***

#### ***on concepts and criteria to adhere to, when preparing a lesson for a didactic course of ESTM (European School of Transfusion Medicine)***

---

- 1) Whenever possible, conceive the intervention of the Transfusion Medicine specialist as always clearly connected and interrelated with the one of other specialists in Clinical Medicine and in Laboratory Medicine.
  - 2) When dealing with the transfusional treatment in some sector of pathology or group of disorders, try and give a summarised account of the basic underlying biological and clinical phenomena, possibly in a sequential order:
    - 1) aetiology, biology, morphology, pathophysiology;
    - 2) nosology, disease classification, correlations;
    - 3) diagnostic methods and procedures, differential criteria;
    - 4) medical and surgical treatment in general; and only in the frame of the foregoing knowledge, at last:
    - 5) transfusional treatment, indications and contraindications, and assessment of its effect.
  - 3) When dealing with general issues of Transfusion Medicine technology and organisation, try and keep sharply separated the universally acquired concepts, that can be safely applied in daily practice, from the most recent subjects, still needing scientific approval and validation.
-

- 4) When faced with debatable problems, always give more than one solution, offering reasons in favour and against any of them, in the effort to develop an active critical judgement.
- 5) When analysing any issues of Transfusion Medicine, do attempt to synthesise as well, to avoid the false impression that conclusions could not be drawn or should be left to others.
- 6) When reasoning on any scientific or medical subject, always “leave the door open” for possible future alternative or different solutions, to enhance a positive appreciation of the continuous evolution of medical sciences and of Transfusion Medicine.

Therapeutic decisions in intensive care often need to be quick and sure, and the Transfusion Medicine specialist is currently involved in precise medical responsibilities, according to his recognized job definition: “The specialist in Transfusion Medicine is a medically qualified person, having thorough knowledge and sound experience of **clinical medicine** and **laboratory medicine**, having achieved a specific training in **general haematology**, **immunology** and **blood transfusion practice**, who is capable of ensuring maximum **efficacy** and **safety** -for the donor and the recipient- for any blood transfusion procedure, who is **responsible** for the **planning** and **organisation** of the collection, preparation, storage, distribution and optimal use of blood and blood products under a controlled scheme of **quality assurance**, who can assist and advise on any **diagnostic and therapeutic problem** of patients requiring transfusion, who is actively participating in **research** and **development**, who is able and willing to **teach Transfusion Medicine further** to doctors, medical students and any other collaborating professionals”.

In **Pescara** (Table V), 33 lectures were given by 22 teachers from 8 countries.

**Table V - Transfusion Medicine in disasters and hospital emergencies** <sup>(30)</sup>

Proceedings of the ESTM residential course, Pescara, Italy, 11<sup>th</sup>-14<sup>th</sup> June 1998  
(Coordinators: M.J.G. Thomas, U. Rossi)

- F. Mercuriali (Milano, Italy): Blood Transfusion in the critically ill patient <sup>(23)</sup>
- J.R. Hess (Washington, USA): Blood storage: theory and practice
- K.A. Smith (Farnborough, Hampshire, Great Britain): Rapid pre-transfusion testing
- A.J. Baronne (Mahé, Seychelles): Quality assurance and quality control in emergencies
- A.J. Reppucci, J. Zietlow, R.J. Przybelski, H.J. Ehrlich (Nivelles, Belgium; Round Lake, IL, USA; Unterschleissheim, Germany):  
Diaspirin crosslinked haemoglobin (DCLHb): development, status and perspectives
- D.R. Spahn (Zürich, Switzerland): Perfluorochemicals used as artificial oxygen carriers
- M. Desmond (Liverpool, Great Britain): Transfusion in surgical emergencies
- J.R. Hess (Washington, USA): Transfusion in trauma patients <sup>(15)</sup>
- D.R. Spahn (Zürich, Switzerland): Crystalloids vs. colloids vs. gelatins
- J.R. Hess (Washington, USA): Fibrin glue and fibrin bandages
- O. Giachino, A.M. Biondi, M. Stella, A.L. Massaro, G. Magliacani (Torino, Italy):  
Transfusion requirements in severely burned patients
- M. Desmond (Liverpool, Great Britain): Cell salvage in surgical emergencies
- M. Vittori (Roma, Italy): The role of transfusion in organ transplantation

- 
- M.B. Donati (Santa Maria Imbaro, Chieti, Italy): The diagnosis and treatment of haemostatic emergencies
  - P. Accorsi, E. Pennese, F. Febo (Pescara, Italy): Thrombotic thrombocytopenic purpura and related syndromes
  - R. Marcenò, A. Indovina, R. Bavetta, V. Cappuzzo, C. Patti, M. Puma, A.M. Amodeo, T. Traina (Palermo, Italy):  
The role of transfusion in sickle cell anaemia and other acute haemolytic anaemias
  - P. Carlier, G. Florio, R. Bruni, G. Lercari, M. Valbonesi (Genova, Italy):  
Therapeutic apheresis in (clinical) emergencies
  - P. Di Bartolomeo, G. Di Girolamo, P. Bavaro, P. Oliosio, G. Papalinetti, S. Roccaforte (Pescara, Italy):  
The diagnosis and transfusion requirements in primitive or secondary bone marrow failure, including bone marrow transplantation
  - E. Carapella De Luca, C. Bellan, P. Bellavita (Roma; Bergamo, Italy):  
Transfusion Medicine in neonatal and paediatric emergencies
  - M.J.G. Thomas (Farnham, Surrey, Great Britain):  
The serious hazards of transfusion: occurrence, diagnosis and treatment
  - M.J.G. Thomas (Farnham, Surrey, Great Britain): The history of Blood Transfusion in war
  - K.A. Smith (Farnborough, Hampshire, Great Britain): Field compatibility testing
  - M.J.G. Thomas (Farnham, Surrey, Great Britain): The emergency use of cryopreserved red cells
  - A.J. Baronne (Mahé, Seychelles): Transportation and storage of blood components in the field
  - H. Sandbladh (Genève, Switzerland):  
Problems met in emergency field operations: a Red Cross perspective on Transfusion Service
  - V. Gašparovič, D. Ivanović, M. Gjurašin (Zagreb, Croatia):  
Multiple organ failure as a late complication of injuries in war situation <sup>(12)</sup>
  - M.J.G. Thomas (Farnham, Surrey, Great Britain): Emergency transfusion and the traveller
  - M.J.G. Thomas (Farnham, Surrey, Great Britain): Disaster planning in Transfusion Medicine
  - H. Sandbladh (Genève, Switzerland): The District Health Care norm
  - V. Ivanov (Minsk, Belarus): Blood transfusion in atomic disasters
  - I.F. Young (Genève, Switzerland): The Hospital / Transfusion Centre disaster plan <sup>(31)</sup>
  - D. Castelli (Lugano, Switzerland):  
The Swiss Red Cross Transfusion Service in the ambit of a Coordinate Sanitary Service <sup>(9)</sup>
  - U. Rossi (Legnano, Milano, Italy; ESTM President):  
Transfusion Medicine education as part of civilian service integrating or replacing compulsory military service <sup>(26)</sup>
- 

The series of problems presented by blood transfusion in the critically ill patient was thoroughly reviewed, reaching the following conclusions <sup>(23)</sup>:

*“Transfusion in critically ill patients may represent a difficult task for Blood Transfusion Services because no accepted guidelines are presently available. Some of them, especially those requiring massive transfusion, may deplete bank supply of RBCs, platelets and other blood components.*



Usually the request of blood components is very urgent, so that all pre-transfusion testing and security measures are performed in emergency, bypassing some of the safety measures used in the standard procedures, exposing the patients to the most feared transfusion complication: the haemolytic transfusion reaction caused by the transfusion of ABO-incompatible RBCs, as a result of a clinical error in patient identification at the time of the collection of the blood sample, or when the unit is transfused to the improperly identified patients at the time of administration. Transfusion error is responsible of more than 50% of transfusion fatalities.

Most hospital systems, if adhered to, would theoretically prevent transfusion errors, however the opportunity of human error grows with the volume, complexity, urgency and emotional involvement, as it occurs in critically ill patients.

Since 3 years we adopted a failsafe device (Blood lock System) which defeats human error, because it provides a physical barrier that stops a transfusion when an error is about to occur, and ensures that the proper unit is transfused to the intended patient.

Moreover the patients are exposed to metabolic derangement due to the transfusion of blood that has undergone storage lesions; however the major changes observed in patients undergoing massive transfusions are generally different from theoretical expectations based on changes that occur during storage.

The most important measure should be to restore intravascular volume through the administration of crystalloids, under a constant control to avoid hypothermia; RBCs should be transfused to provide O<sub>2</sub>-carrying capacity; in case of microvascular bleeding, normothermia should be achieved and eventually platelet concentrates can be administered in a normothermic/ normovolemic patient. In the majority of cases, the prophylactic infusion of FFP or PC and indiscriminate administration of calcium or bicarbonate are contraindicated.

*In particular patients, some measures of blood conservation such as intra- and post-operative salvage can be utilized alone or in combination with rHuEPO in order to expand the circulating RBCs mass before surgery or to accelerate the correction of anaemia in the postoperative period."*

Most of the contributions concerned biological, technical and organisational problems connected with war and disaster casualties (blood storage, rapid pre-transfusion testing, quality assurance and quality control, haemoglobin- and perfluorochemicals-based oxygen carriers, blood transfusion in war, field compatibility testing, cryopreserved red cells, transportation and storage in the field, emergency field operations, emergency transfusion for the traveller, disaster planning, Red Cross organisation, blood transfusion in atomic disasters) and with hospital clinical emergencies (trauma patients, crystalloids vs. colloids vs. gelatins, fibrin glue, severely burned patients, transfusion and cell salvage in surgical emergencies, organ transplantation, haemostatic emergencies, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), sickle-cell anaemia and other acute haemolytic anaemias, therapeutic apheresis in clinical emergencies, bone marrow failure and bone marrow transplantation, neonatal and paediatric emergencies, diagnosis and treatment of serious hazards of transfusion).

A useful description was made of the Advanced Trauma Life Support (ATLS) guidelines of the American College of Surgeons <sup>(15)</sup>.

Of particular interest was the report on multiple organ failure as a late complication of injuries in war situation, based on the Croatian experience on 122 patients, reaching the following conclusion <sup>(12)</sup>:

*"Multiple organ failure is most frequently a late complication of war injury, particularly as a consequence of sepsis. The course of the disease differs in surgical and medical intensive care units. Surgical intensive care units mainly deal with patients with multiple shot wounds and multiple organ failure as a consequence of sepsis, resistant bacterial strains or mycotic infections, and the prognosis is grave. Medical intensive care units frequently deal with inflammatory viral complications, often transmitted by rodents, but the prognosis of these*



conditions, even in the case of multiple organ failure, is more favourable than in the surgical intensive care units. Consequently, in war situation, multiple organ failure is more common in surgical intensive care units, but it is also observed in medical intensive care units due to a greater frequency of infectious diseases, which in these conditions also result in extremely high death rate”.

Special emphasis was given to the absolute need of a Hospital-Transfusion Centre disaster plan <sup>(31)</sup>, to meet the demand both from internal and external disasters.

Examples of strict coordination between military and civilian organisations were given, both in the planning of a common efficient answer in case of disaster or war <sup>(9)</sup> and in the education to Transfusion Medicine and voluntary blood donation during military and civilian services <sup>(26)</sup>.

In Prague (Table VI), 27 lectures were given by 16 teachers from 6 countries: 12 lectures concerned various problems of therapeutic haemapheresis, while 15 lectures dealt with general problems of physiopathology, diagnosis, clinical presentation and treatment of haemostatic disorders.

**Table VI - Therapeutic haemapheresis -**  
**- Diagnosis and transfusion treatment of emergencies in haemostatic disorders**  
Proceedings of the ESTM residential course, Prague, Czechia, 12<sup>th</sup>-15<sup>th</sup>  
November 1998  
(Coordinators: P. Höcker, L. Walterová)

- 
- P. Höcker (Wien, Austria): Multicomponent collection
  - Z. Gašová (Prague, Czechia): Technical procedures of therapeutic haemapheresis
  - P. Höcker (Wien, Austria): Stem cell apheresis: how to process stem cells
  - E. Fehérvízová (Bratislava, Slovakia): Cell depletion
  - W. Nussbaumer (Innsbruck, Austria): Plasma treatment
  - Z. Gašová (Prague, Czechia): Photopheresis
  - E. Fehérvízová (Bratislava, Slovakia): Granulocyte harvest
  - P. Höcker (Wien, Austria): Granulocyte apheresis and transfusion
  - W. Nussbaumer (Innsbruck, Austria): Platelet apheresis
  - M. Blaha (Hradec Králové, Czechia): LDL-apheresis
  - L. Walterová (Prague, Czechia): Platelet preparation by non-apheretic methods
  - P. Turek (Prague, Czechia): Platelet support
  - P. Cieslar (Prague, Czechia): Overview of primary haemostasis
  - Z. Vorlová (Prague, Czechia): Overview of normal coagulation
  - P. Cieslar (Prague, Czechia): Hereditary and acquired platelet disorders
  - M. Matýšková, J. Zvarellová (Brno, Czechia): Technical aspects and quality control of coagulation tests
  - S. Zupančić-Šalek (Zagreb, Croatia): Hereditary coagulation disorders
  - M. Matýšková, A. Buliková (Brno, Czechia): Thrombophilic states
  - V. Kretschmer (Marburg, Germany): Perioperative haemostaseological diagnostics and treatment
  - E. Seifried (Frankfurt, Germany): Pathogenesis, diagnosis and treatment of DIC
  - V. Kretschmer, R. Karger, M. Weippert-Kretschmer (Marburg, Germany): Emergency and massive transfusion
  - Z. Vorlová (Prague, Czechia): Haemostatic emergencies in haematological malignancies <sup>(32)</sup>
-

- 
- J. Charvát (Prague, Czechia): Haemostatic emergencies in liver disease and liver transplantation <sup>(10)</sup>
  - W. Muntean (Graz, Austria): Haemostatic emergencies in newborns and small children <sup>(24)</sup>
  - P. Turek (Prague, Czechia): Therapeutic use of plasma fractions
  - V. Kretschmer (Marburg, Germany): Perioperative use of FFP and monitoring of its effects
  - U. Rossi (Legnano, Milano, Italy):  
Diagnosis and treatment of haemostatic emergencies: what to do first? what to do next? <sup>(27)</sup>
- 

Surveys on haemostatic emergencies in haematological malignancies <sup>(32)</sup> in liver disease and liver transplantation <sup>(10)</sup>, and in newborns and small children <sup>(24)</sup> allowed a better understanding of the therapeutic use of plasma fractions and fresh-frozen plasma (FFP).

The problems of “what to do first? what to do next?” in the diagnosis and treatment of haemostatic emergencies was discussed <sup>(27)</sup>, allowing to reach the following conclusion:

*“If it is clear enough that a good answer to both questions “what to do **first**” and “what to do **next**”, in a well organised and competent clinical and laboratory setting, can save many lives thanks to the active support of a competent Transfusion Service, it is unfortunately not equally clear, in the general -and also in the medical!- public, that some more lives could be saved by a proper answer to the question “what should have been done **before**”: before the onset of the haemorrhagic or thrombotic event and of clinical symptoms.*

*Systematic screening for some hereditary coagulation defects and thrombophilic states has now been made possible; liver cirrhosis, with hepatic insufficiency due to alcoholism, is still the most common disease all over Europe; dietary and medical prevention of many widespread diseases, underlying haemorrhagic and thrombotic events, is very easy but little practised; ignorance, and not only bad luck, is still damaging and killing.”*

But this should be a subject for another lecture, or may be for an other course, and for meditating on a good answer to the question “what to do next” in the planning of future medical activities in Europe, to prevent that so many patients should unnecessarily reach the stage of “critically ill”, needing intensive care.

## References

- 1) Barbara J.A.J.: Risk reduction: how to reconcile it with epidemiology. In: Brubnjak-Jevtič V., Rossi U. (editors): "Blood therapy in surgery. Safety assurance in blood therapy". Proceedings Slovenian/ESTM residential course (3<sup>rd</sup> postgraduate course), Portorož (Slovenia), 14-16/12/2000; pp. 9-14. ESTM, Ljubljana, 2000. ESTM, Ljubljana, 2000.
- 2) Barbara J.A.J.: Transfusion risk and its perception in a wider context. In: Brubnjak-Jevtič V., Rossi U. (editors): "Blood therapy in surgery. Safety assurance in blood therapy". Proceedings Slovenian/ESTM residential course (3<sup>rd</sup> postgraduate course), Portorož (Slovenia), 14-16/12/2000; pp. 9-14. ESTM, Ljubljana, 2000; pp. 43-48. ESTM, Ljubljana, 2000.
- 3) Barbara J.A.J., Blagoevska M., Haračić M., Rossi U. (editors): The future of blood safety, a challenge for the whole Europe. How can international regulations be implemented all over. Proceedings ESTM residential course, Sarajevo (Bosnia-Herzegovina), 25-28/10/2001. ESTM, Milano, 2001.
- 4) Barbara J.A.J., Leikola J., Rossi U. (editors): Risk perception and risk assessment in Transfusion Medicine: how to achieve a sound transfusion practice based on scientific truth. Proceedings ESTM residential course, Brussels (Belgium), 26-29/2/2000. ESTM, Milano, 2000.
- 5) Blauhut B., Skodlar J. (editors): Transfusion Medicine and intensive care. Proceedings ESTM residential course, Linz (Austria), 7-9/11/1997. ESTM, Milano, 1997.
- 6) Brock H.: Patient population of the intensive care units. In: Blauhut B., Skodlar J. (editors): Transfusion Medicine and intensive care. Proceedings ESTM residential course, Linz (Austria), 6-9/11/1997; pp. 3-5. ESTM, Milano, 1997.
- 7) Brubnjak-Jevtič V., Rossi U. (editors): "Blood therapy in surgery. Autotransfusion". Proceedings Slovenian/ESTM residential course (2<sup>nd</sup> postgraduate course), Portorož (Slovenia), 9-11/12/1999. ESTM, Ljubljana, 1999.
- 8) Brubnjak-Jevtič V., Rossi U. (editors): "Blood therapy in surgery. Safety assurance in blood therapy". Proceedings Slovenian/ESTM residential course (3<sup>rd</sup> postgraduate course), Portorož (Slovenia), 14-16/12/2000. ESTM, Ljubljana, 2000.
- 9) Castelli D.: The Swiss Red Cross Transfusion Service in the ambit of a Coordinate Sanitary Service. In: Thomas M.J.G., Rossi U. (editors): Transfusion Medicine in disasters and hospital emergencies. Proceedings ESTM residential course, Pescara (Italy), 11-14/6/1998; pp. 229-230. ESTM, Milano, 1998.
- 10) Charvát J.: Haemostatic emergencies in liver diseases and liver transplantation. In: Höcker P., Walterová L. (editors): Therapeutic haemapheresis - Diagnosis and transfusion treatment of emergencies in haemostatic disorders. Proceedings ESTM residential course, Prague (Czechia), 12-15/11/1998; pp. 141-145. ESTM, Milano, 1998.
- 11) Gašparovič V., Gjurašin M., Ivanović D.: Therapeutic plasmapheresis in intensive care patients. In: Blauhut B., Skodlar J. (editors): Transfusion Medicine and intensive care. Proceedings ESTM residential course, Linz (Austria), 6-9/11/1997; pp. 195-200. ESTM, Milano, 1997.
- 12) Gašparovič V., Ivanović D., Gjurašin M.: Multiple organ failure as a late complications of injuries in war situation. In: Thomas M.J.G., Rossi U. (editors): Transfusion Medicine in disasters and hospital emergencies. Proceedings ESTM residential course, Pescara (Italy), 11-14/6/1998; pp. 193-198. ESTM, Milano, 1998.
- 13) Grgičević D.: Quality control and quality management of blood safety. In: Brubnjak-Jevtič V., Rossi U. (editors): "Blood therapy in surgery. Safety assurance in blood therapy". Proceedings Slovenian/ESTM residential course (3<sup>rd</sup> postgraduate course), Portorož (Slovenia), 14-16/12/2000; pp. 49-52. ESTM, Ljubljana, 2000.
- 14) Hafner V.: Blood safety in European countries with limited resources. In: Brubnjak-Jevtič V., Rossi U. (editors): "Blood therapy in surgery. Safety assurance in blood therapy". Proceedings Slovenian/ESTM residential course (3<sup>rd</sup> postgraduate course), Portorož (Slovenia), 14-16/12/2000; pp. 41-42. ESTM, Ljubljana, 2000.
- 15) Hess J.R.: Transfusion in trauma patients. In: Thomas M.J.G., Rossi U. (editors): Transfusion Medicine in disasters and hospital emergencies. Proceedings ESTM residential course, Pescara (Italy), 11-14/6/1998; pp. 61-65. ESTM, Milano, 1998.
- 16) Höcker P., Walterová L. (editors): Therapeutic haemapheresis - Diagnosis and treatment of emergencies in haemostatic disorders. Proceedings ESTM residential course, Prague (Czechia), 12-15/11/1998. ESTM, Milano, 1998.
- 17) James V.: Barbara J.: Blood safety: the cost/benefit debate. In: Luzzatto L., Brand A., Rossi U. (editors): Laboratory Haematology and Transfusion Medicine in the year 2000: reality and prospects. Proceedings ESTM residential course, Castellanza (Italy), 22-25/6/2000; pp. 273-281. ESTM, Milano, 2000.

- 18) Kretschmer V., Karger R., Weippert-Kretschmer M.: Emergency and massive transfusion. In: Höcker P, Walterová L. (editors): Therapeutic haemapheresis - Diagnosis and transfusion treatment of emergencies in haemostatic disorders. Proceedings ESTM residential course, Prague (Czechia), 12-15/11/1998; pp. 127-138. ESTM, Milano, 1998.
- 19) Labar B.: Clinical definition of intensive care patients in haematology. In: Blauhut B., Skodlar J. (editors): Transfusion Medicine and intensive care. Proceedings ESTM residential course, Linz (Austria), 6-9/11/1997; pp. 67-71. ESTM, Milano, 1997.
- 20) Luzzatto L., Brand A., Rossi U. (editors): Laboratory Haematology and Transfusion Medicine in the year 2000: reality and prospects. Proceedings ESTM residential course, Castellanza (Italy), 22-25/6/2000. ESTM, Milano, 2000.
- 21) Lukič L., Kremžar B., Brubnjak-Jevtič V., Rossi U. (editors): Blood therapy in surgery. Transfusion Medicine and intensive care in surgery. Proceedings Slovenian/ESTM residential course (4<sup>th</sup> postgraduate course), Portorož (Slovenia), 13-15/12/2001. ESTM, Ljubljana, 2001.
- 22) Mauritz W.: Haemorrhagic and traumatic shock. In: Blauhut B., Skodlar J. (editors): Transfusion Medicine and intensive care. Proceedings ESTM residential course, Linz (Austria), 6-9/11/1997; pp. 73-81. ESTM, Milano, 1997.
- 23) Mercuriali F.: Blood Transfusion in the critically ill patient. In: Thomas M.J.G., Rossi U. (editors): Transfusion Medicine in disasters and hospital emergencies. Proceedings ESTM residential course, Pescara (Italy), 11-14/6/1998; pp. 1-9. ESTM, Milano, 1998.
- 24) Muntean W.: Haemostatic emergencies in newborns and small children. In: Höcker P, Walterová L. (editors): Therapeutic haemapheresis - Diagnosis and transfusion treatment of emergencies in haemostatic disorders. Proceedings ESTM residential course, Prague (Czechia), 12-15/11/1998; pp. 147-152. ESTM, Milano, 1998.
- 25) Rossi U.: Introduction to "Transfusion Medicine and intensive care". In: Blauhut B., Skodlar J. (editors): Transfusion Medicine and intensive care. Proceedings ESTM residential course, Linz (Austria), 6-9/11/1997; pp. 1-2. ESTM, Milano, 1997.
- 26) Rossi U.: Transfusion Medicine education as part of civilian service integrating or replacing compulsory military service. In: Thomas M.J.G., Rossi U. (editors): Transfusion Medicine in disasters and hospital emergencies. Proceedings ESTM residential course, Pescara (Italy), 11-14/6/1998; pp. 231-236. ESTM, Milano, 1998.
- 27) Rossi U.: Diagnosis and treatment of haemostatic emergencies: what to do first? what to do next? In: Höcker P, Walterová L. (editors): Therapeutic haemapheresis - Diagnosis and transfusion treatment of emergencies in haemostatic disorders. Proceedings ESTM residential course, Prague (Czechia), 12-15/11/1998; pp. 165-183. ESTM, Milano, 1998.
- 28) Rossi U.: The urgent need of mutual compatible criteria and behaviour for blood safety in Europe. In: Brubnjak-Jevtič V., Rossi U. (editors): "Blood therapy in surgery. Safety assurance in blood therapy". Proceedings Slovenian/ESTM residential course (3<sup>rd</sup> postgraduate course), Portorož (Slovenia), 14-16/12/2000; pp. 15-40. ESTM, Ljubljana, 2000.
- 29) Seifried E.: Disseminated intra-vascular coagulation. In: Blauhut B., Skodlar J. (editors): Transfusion Medicine and intensive care. Proceedings ESTM residential course, Linz (Austria), 6-9/11/1997; pp. 95-108. ESTM, Milano, 1997.
- 30) Thomas M.J.G., Rossi U. (editors): Transfusion Medicine in disasters and hospital emergencies. Proceedings ESTM residential course, Pescara (Italy), 11-14/6/1998. ESTM, Milano, 1998.
- 31) Young I.F.: The Hospital/Transfusion Centre disaster plan. In: Thomas M.J.G., Rossi U. (editors): Transfusion Medicine in disasters and hospital emergencies. Proceedings ESTM residential course, Pescara (Italy), 11-14/6/1998; pp. 219-227. ESTM, Milano, 1998.
- 32) Vorlová Z.: Haemostatic emergencies in haematological malignancies. In: Höcker P, Walterová L. (editors): Therapeutic haemapheresis - Diagnosis and transfusion treatment of emergencies in haemostatic disorders. Proceedings ESTM residential course, Prague (Czechia), 12-15/11/1998; pp. 139-140. ESTM, Milano, 1998.

oblikovanje in prelom strani: Atelje 2050; Mojca Gorjan, Jana Flego  
tisk: Lampelj Marjan s.p.  
fotografija na naslovnici: Buenos Dias

KLINIČNI CENTER LJUBLJANA - SPS KIRURŠKA KLINIKA  
UNIVERSITY MEDICAL CENTER - DEPARTMENT OF SURGERY

ZAVOD RS ZA TRANSFUZIJO KRVI  
BLOOD TRANSFUSION CENTER OF SLOVENIA

ESTM - EVROPSKA ŠOLA ZA TRANSFUZIJSKO MEDICINO  
EUROPEAN SCHOOL OF TRANSFUSION MEDICINE