

Krvácení a jeho léčba – (nejen) hematologický problém

MUDr. Jan Blatný, Ph.D.

Oddělení klinické hematologie, Centrum pro trombózu a hemostázu, Dětská nemocnice, FN Brno

Krev je od nepaměti spojována s medicínou a krvácení je dodnes jednou z hlavních příčin úmrtí i v zemích s vyspělým zdravotnictvím. Správná a včasná diagnóza stejně jako léčba krvácení je nezbytnou podmínkou pro záchranu života tam, kde jej krevní ztráta ohrožuje. Autor shrnuje základní etiologii a patogenezi krvácení se zvláštním zaměřením na závažné, život ohrožující krvácení (ŽOK). Na základě současných znalostí pak formuluje obecná doporučení užitečná při stanovení správné diagnózy a při léčbě krvácení a její monitoraci.

Klíčová slova: krvácení, koagulopatie, rFVIIa, léčba.

Bleeding and it's treatment – challenge not only for the haematologist

Blood was associated with medicine since ever. Bleeding still belongs between the most frequent causes of death even in developed countries. Precise and timely diagnosis of the cause of the bleeding together with its efficient treatment is necessary, especially in cases where the bleeding is life-threatening. This text aims to review critically evidence available on the aetiology, pathogenesis and the treatment of such bleeding. Based on this evidence, general recommendations for the diagnosis and treatment of life threatening bleeding are suggested.

Key words: bleeding, coagulopathy, rFVIIa, treatment.

Interní Med. 2009; 11(3): 120–122

Úvod

Krev je spojována s medicínou od nepaměti. Lidová slovesnost hýří různými přirovnáními, ve kterých hraje krev zásadní roli. Můžete se například leknout tak, že by se „...ve vás krve nedořezal...“. Dodnes se vám může stát, že přijde do ordinace pacient, který řekne, že ho „...pan doktor poslal na vyšetření, protože má špatnou krev...“. Krvácení je stále jednou z nejčastějších příčin úmrtí pacientů, a to i v zemích s vyspělým systémem poskytování zdravotní péče (1).

V případě, že je lékař postaven před požadavek diagnózy příčiny krvácení, měl by si nejdříve v duchu uvědomit seznam onemocnění, která ke krvácení vedou nejčastěji. V tu chvíli musí mít na paměti zejména věk a pohlaví pacienta, jeho rodinnou a osobní anamnézu a vlastní klinický obraz, pod kterým se nyní krvácení projevilo. Většinou již ze znalosti těchto údajů lze okruh možných diagnóz výrazně zúžit a mnohdy přímo i diagnózu stanovit. Tato úvaha by měla předcházet rozsáhlým laboratorním vyšetřením, která jsou mnohdy více než diagnostickým postupem známkou rozpaků ošetřujícího lékaře.

Platí, že krvácení u jedince, který v minulosti prodělal několik operací bez jakékoli signifikantní krvácivé komplikace, není zřejmě projevem vrozeného krvácivého stavu. Stejně tak dítě, které má hematomy jen na rukou a nohou a nikoli na zbytku těla, bude spíše dítě „velmi živé“, které si hematomy způsobuje častými drobnými

mi úrazy při hře. Epistaxe objevující se pouze z jedné nosní dírký pak bude pravděpodobně spojena s lokální patologií, např. v oblasti „locus Kiesselbachi“ spíše než s deficitem von Willebrandova faktoru.

Obecně se dá shrnout, že pacienti s projevy krvácení do kůže a sliznic (petechie, sufuse, purpura) trpí poruchou primární hemostázy (trombocytopenie různé etiologie, trombocytopenie vrozené či získané, poškození cévní stěny např. při vaskulitidě, von Willebrandova choroba apod.). Naopak u těch, kteří jsou odesláni pro krvácení do kloubů či svalů, případně u pacientů s časnými krvácivými komplikacemi po chirurgickém výkonu, bude třeba především uvažovat o možnosti vrozeného deficitu některého z koagulačních faktorů. U nemocných přicházejících pro krvácivé komplikace po těžkém traumatu či v septickém stavu musí být primárně vyloučena DIC (diseminovaná intravaskulární koagulatie), dluční koagulopatie apod.

Je nad rámec tohoto sdělení zabývat se všemi možnými typy, druhy a příčinami krvácení. Proto se dále zaměříme především na takové krvácení, jehož okamžitá a správná diagnostika je nezbytnou podmínkou pro záchranu lidského života – na závažné život ohrožující krvácení (ŽOK).

Definice

Definic život ohrožujícího krvácení je mnoho. Z hematologického pohledu je možno ŽOK

definovat jako **masivní a rychlou krevní ztrátu vedoucí bez intenzivní léčby neodvratně ke smrti. Bývá spojeno s náhradou minimálně jednoho objemu cirkulující krve (BV – blood volume) během maximálně 10 h** (často se však jedná o několikanásobné náhrady objemu cirkulující krve i během méně než 2 hodin). Takto závažné krvácení je sice především problémem center zaměřených na léčbu traumat a polytraumat, avšak stále častěji se s ním setkávají i lékaři center transplantačních, ARO, onkologických a onkochirurgických pracovišť, gynekologové a porodníci, ale může se s ním setkat jakýkoli jiný, např. službu mající lékař kteréhokoli zdravotnického zařízení.

Etiologie

Na etiologii život ohrožujícího krvácení se největší měrou podílí trauma/polytrauma. Jak je uvedeno výše, nezvladatelné krvácení je stále cca ve 40 % příčinou smrti u pacientů s válečným, ale i civilním poraněním. Vážné krvácení je dokonce i nejčastějším důvodem úmrtí těchto pacientů na operačním sále (2). Kromě toho se samozřejmě v etiologii ŽOK může uplatnit i vrozená porucha krevního srážení (např. hemofilie, deficit FVII, von Willebrandova choroba a další) či koagulopatie získané (vč. DIC). ŽOK může být i iatrogenní etiologie (chybné podání léků ovlivňujících hemostázu, chirurgické pochybení, otrava kumariny či supekumariny apod.).

Patofyziologie

Základním patofyziologickým mechanismem vedoucím k život ohrožujícímu krvácení je většinou porušení integrity těla, zejména pak poškození cévy a následná krvácení ztráta. Kromě „chirurgické“ příčiny se však na tomto krvácení významně podílí i krvácení difuzní – „nechirurgické“. Jedná se ve své podstatě o komplexní koagulopatii. I když při hodnocení laboratorního hematologického nálezu u pacienta s rozvinutým ŽOK mnohdy stav imponuje jako DIC (prodloužení PT, aPTT, snížení Fbg, AT a pokles krevních destiček (Thc), elevace D dimerů), koagulační rozlada při život ohrožujícím krvácení bývá většinou primárně dána touto triádou:

- diluční koagulopatie
- hypotermie
- metabolické změny.

Tyto patofyziologické mechanismy jsou spuštěny jednak vlastním krvácením, jednak jsou následkem některých našich intervencí (zejména objemové resuscitace a chirurgických zákroků). V té chvíli je mnohdy obtížné od sebe odlišit příčinu a následek.

K dalším komplikacím, které se mohou podílet na progresi stavu, může patřit mimo jiné i DIC a hyperfibrinolýza (zejména v gynekologii a porodnictví). Dále se však zaměříme především na zmíněné tři patofyziologické mechanismy související s ŽOK.

Diluční koagulopatie

Je přítomna u téměř všech pacientů s náhradou více než 1,5násobku BV, neboť při objemové resuscitaci jsou primárně používány krystaloidní a koloidní roztoky, případně v kombinaci s transfuzními přípravky obsahujícími erytrocyty, **tedy roztoky bez obsahu koagulačních faktorů**.

Diluční koagulopatie ovlivňuje jak trombocyty (Thc), tak plazmatický koagulační potenciál. Po náhradě 1 BV dochází k poklesu Thc na hodnoty 34–40 %. Trombocytopenie v souvislosti s diluční koagulopatií je dána především ovlivněním trombocytů fibrin degradačními produkty (FDP), zhoršenou degranulací Thc, alterací von Willebrandova faktoru některými koloidními roztoky a dalšími mechanismy. Z koagulačních faktorů je nejcitlivější k diluční koagulopatii fibrinogen (Fbg). K jeho poklesu k hodnotám kolem 1 g/l dochází již při náhradě cca 1,42 BV. FII, FV, FVII klesají ke kritickým hodnotám po náhradě 2,01–2,36 BV. Ostatní faktory včetně AT, PC a PS zřejmě klesají obdobně (3, 4).

Hypotermie

Hypotermie je u pacientů s ŽOK velmi častým jevem. Jednak je mnohdy přítomna již na začátku celého procesu v přednemocniční fázi, jednak je spojena s opakovanými chirurgickými výkony, kterým se pacient mnohdy musí podrobit. Hypotermie rovněž ovlivňuje jak Thc, tak koagulační faktory.

Při hypotermii dochází k nadměrné sekvestraci Thc ve slezině, ke snížené produkci tromboxanů (zejména TX B2) a k alteraci agregace Thc a exprese povrchových molekul na trombocytech. Hypotermie také signifikantně ovlivňuje koagulační aktivitu jednotlivých faktorů. Např. při poklesu teploty na 33 °C dochází k poklesu koagulační aktivity FIX u jinak zcela zdravého člověka na 33 %! Fibrinolýza je při hypotermii zvýšená díky snížení aktivity jejích inhibitorů (PAI či α-2-antiplazminu). Tento fenomén má navíc i praktický dopad na výsledek prováděných koagulačních testů. Vyšetříme-li v laboratorii např. aPTT, vyšetření probíhá za standardní teploty 37 °C nastavené termostatem koagulometru. Neodpovídá tedy reálné situaci „in vivo“ u pacienta s hypotermií. Výsledek tak může podat falešnou informaci a podcenit tíži koagulopatie!

Metabolické změny

Šokem indukovaná acidóza delší než 150 min. vede jako nezávislý činitel k signifikantnímu prodloužení aPTT a snížení hladiny FV (5). Korekce acidózy naopak signifikantně redukuje procento orgánových selhání a mortalitu pacientů ve srovnání s těmi, kteří mají trvale zvýšen laktát a sníženou spotřebu O₂ (6). Těmito a mnoha dalšími mechanismy tak dochází k signifikantní redukcii aktivity protrombinázy. Je tedy patrné, že metabolické změny – zejména acidóza – rovněž negativně ovlivňují krevní srážení.

Klinické projevy

Klinické projevy jsou dány především vlastním krvácením a případným rozvojem hemorrhagického šoku se všemi jeho důsledky (MODS, MOF, DIC a další). Je vhodné nejen z klinického pohledu, ale i z důvodů rozvahy nad terapeutickým plánem rozlišit krvácení „chirurgické“ a „nechirurgické“. Vlastní průběh krvácení však mnohdy možnost takového rozlišení nedává, neboť difuzní krvácení způsobené koagulopatií může maskovat chirurgicky ošetřitelný zdroj krvácení, např. velkou cévu. Diagnostický a léčebný postoj tedy musí být společný, komplexní a neobejde se bez spolupráce ošetřujícího lékaře, intenzivisty, chirurga a hematologa.

Diagnostika

Při diagnóze a monitoraci závažného krvácení je třeba spoléhat zejména na klinický obraz pacienta a zkušený kliník je v tu chvíli větším přínosem než nejlepší přístroj. Přesto lze jmenovat sadu základních parametrů, které by měly být v takovém případě vyšetřeny. Jedná se o:

- **krevní obraz + Thc**
- **aPTT, PT, Fbg**
- případně za jistých okolností i AT a D dimery.

Je-li náš léčebný postup úspěšný, mělo by docházet k postupné normalizaci hodnot aPTT a PT, k vzestupu Fbg k hodnotám alespoň 1 g/l a měl by být případně patrný trend k normalizaci aktivity AT. Počty Thc by se měly udržet na hodnotách alespoň 50 x 10⁹/l. Při vyšetření by měl být patrný trend k poklesu D dimerů, nebo by alespoň hodnoty tohoto vyšetření neměly stoupat.

Je však nutné si uvědomit, že **výsledky** koagulačních vyšetření lze z laboratoře získat **nejdříve za 45 min.** po odběru a **hodnoty těchto koagulačních parametrů měřené při laboratorní teplotě 37 °C nezohledňují změny koagulace dané „in vivo“ u pacienta v hypotermii!**

Velice platným testem při monitoraci ŽOK může být i trombelastograf (TEG). Dává totiž okamžitý orientační přehled o celém procesu krevního srážení a hodnotí rovněž fibrinolýzu. S jeho pomocí je možno bezprostředně sledovat reakci fluidokoagulační rovnováhy na naši léčbu („bed-side“ monitorace).

Léčba

Primárně chirurgický zdroj krvácení (velká céva) není ošetřitelný jinak než chirurgicky. Difuzní „nechirurgické“ krvácení dané koagulopatií je možno ovlivnit konzervativně. Chirurgická a konzervativní léčba se musí vhodně doplňovat. Tento princip je zohledněn při postupu zvaném „damage control surgery“.

Hovoříme-li o konzervativní léčbě, lze ji rozdělit na dvě hlavní skupiny:

- léčba substituční (standardní)
- léčba „by-passsem“ (alternativní).

Ve většině případů vystačíme se správně vedenou **standardní substituční léčbou**:

- objemová resuscitace krystaloidy/koloidy
- podání koncentráty erytrocytů (ER) v dávce 10 ml/kg
- podání čerstvé zmražené plazmy (ČZP) v dávce 10–15 ml/kg, případně opakovaně (většinou ne dříve než za 6 h)

- podání koncentráту trombocytů z aferézy (TA) v dávce 10–15 ml/kg
- podání kryoprecipitátu s obsahem fibrinogenu (Fbg), případně krevního derivátu s obsahem Fbg tak, aby bylo dosaženo plazmatické hladiny u pacienta alespoň 1 g/l.

V některých případech je možno uvažovat o podání krevních derivátů s obsahem koncentrátu protrombinového komplexu (PCC). Podání těchto preparátů však může být spojeno s vyšším rizikem trombózy. Takové podání se omezuje v podstatě jen na stavy s deficitem faktorů v PCC obsažených a mělo být vždy konzultováno s hematologem.

Specifické místo v léčbě ŽOK pak mají antifibrinolytika, zejména aprotinin, ale i kyselina tranexamová a paraaminobenzoová. Mohou významně pomoci eliminaci nadměrné fibrinolýzy a vedou rovněž ke vzniku pevnějšího koagula. Kontraindikovány jsou však tam, kde je nežádoucí fibrinolytický systém blokovat, např. u DIC.

Existuje však skupina pacientů, u nichž standardní léčba selže, nebo je na základě klinického vývoje pravděpodobné, že standardní substituční léčba nebude účinná. U této skupiny pacientů je vhodné uvažovat o **alternativním léčebném postupu** při kontrole život ohrožujícího krvácení. Dle dostupných informací je v současné době lékem volby v takovém případě rekombinantní lidský aktivovaný faktor VII (rFVIIa), a to i přesto, že se zatím jedná o použití mimo indikační omezení tohoto léku (tzv. „off-label“).

rFVIIa má dva mechanismy účinku:

- maximální vazba na receptory tkáňového faktoru (TF) a následná aktivace FX (7)
- přímá aktivace FX i bez přítomnosti TF na fosfolipidových površích (8).

Oběma mechanismy pak dochází k překlenutí („by-pass“) nedostatečné tvorby trombinu, tedy klíčového problému společného téměř všem koagulopatiím. Jedná se o lék vysoce účinný a bezpečný (SAE<1 %), avšak s relativně krátkým poločasem (cca 3–4 h). **Účinek léku není ovlivněn hypotermií, je však snížen při acidóze. Proto je vhodné při jeho podání korigovat snížené pH, např. podáním roztoku NaHCO₃.** rFVIIa má výrazné synergické účinky s antifibrinolytiky, zejména s aprotininem.

Doporučení týkající se jeho podání při ŽOK jsou k dispozici např. na www stránkách ČS ARIM (<http://www.csarim.cz/Text/metodicke-pokyny-a-stanoviska-csarim-1?MenuItemId=38>). Širší a komplexní pohled pak nabídnou doporučení celoevropská (9).

Standardní ani alternativní léčba není schopna řešit klinickou situaci danou převážně chirurgickou příčinou. Může však mnohdy definitivní chirurgické řešení umožnit!

Možný postup při léčbě život ohrožujícího krvácení:

- chirurgické ošetření nápadných a akutně život ohrožujících zdrojů krvácení
- stabilizace pacienta na pracovišti intenzivní medicíny s pomocí:
 - objemové resuscitace
 - udržení optimálního pH a teploty
 - substituce transfuzními přípravky a krevními deriváty:
 - ▶ ER k dosažení hemoglobinu 100g/l (u některých pacientů může být hodnota Hb pro podání ER nižší; záleží na rychlosti jejího poklesu)
 - ▶ CŽP při aPTT či PT > 1,5násobek normy
 - ▶ TA při Thc < 25 x 10⁹/l u pacienta, který nekrvácí, nebo < 50 u krvácejícího pacienta
 - ▶ kryoprecipitát či krevní derivát s obsahem Fbg při poklesu plazmatické hladiny Fbg pod 1 g/l
 - ▶ v některých případech vhodné použití antifibrinolytik (aprotinin)
 - ▶ případně PCC (zejména tam, kde je nutno selektivně dodat chybějící faktory obsažené v tomto krevním derivátu)
 - monitorace:
 - ▶ KO + Thc
 - ▶ aPTT, PT, Fbg, AT, D dimery
 - ▶ TEG
 - alternativní léčba neztižitelného ŽOK:
 - ▶ rFVIIa
- případná reoperace a návrat na pracoviště intenzivní medicíny.

V případě, že se rozhodneme pro alternativní léčbu pomocí rFVIIa, je vhodné:

- nečekat na rozvoj hemorhagického šoku a komplikací s ním souvisejících

- podat závčas dostatečnou dávku (100–200 µg/kg).

Není-li patrný žádný efekt, není zpravidla třeba dávku opakovat. Je-li efekt patrný, ale nedostatečný, lze stav řešit zvýšením dávky. Laboratorní test spolehlivý pro monitoraci klinického účinku rFVIIa není v současné době k dispozici.

Alternativní léčba může být zvažována i tam, kde je snaha o minimalizaci počtu podaných transfuzních přípravků. Tento postup je možno aplikovat i u pacientů odmítajících krevní převody (např. Svědkové Jehovovi).

Závěr

Krvácení je komplexní problém, který se netýká pouze odbornosti hematologické. Pro úspěšnou léčbu je třeba porozumět jeho zákonitostem, spoléhat na mezioborovou týmovou spolupráci a jednat rychle a standardně. Pokud tento text k výše uvedenému přispěje, pak splnil svou úlohu.

Literatura

1. Sauaia A, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. J Trauma. 1995; 38: 185–193.
2. Hoyt DB, et al. Death in the operating room: an analysis of a multi-center experience. J Trauma. 1994; 37: 426–432.
3. Goskowitz. The complication of massive blood transfusion. Anesth Clin North Am, 1999; 17: 959–975.
4. Hippala, et al. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma poor red-cell concentrate. Anesth Analg 1995; 81: 360–365.
5. Harke, et al. Haemostatic disorders in massive transfusion. Bibl Haematol. 1980; (46): 179–88.
6. Kincaid, et al. Elevated arterial base deficit in trauma patients: a marker of impaired oxygen utilization. J Am Coll Surg, 1998; 187: 384–392.
7. Hedner U. Mechanism of action of recombinant activated factor VII: an update. Semin Hematol. 2006 Jan; 43 (1 Suppl 1): S105–107.
8. Hofman & Monroe. The action of high-dose factor VIIa (FVIIa) in a cell-based model of hemostasis. Semin Hematol. 2001; 38 (4 Suppl 12): 6–9.
9. Spahn, et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. Crit Care. 2007; 11 (1): R17. Erratum in: Crit Care. 2007 24; 11(2): 41.

MUDr. Jan Blatný, Ph.D.

Oddělení klinické hematologie
Centrum pro trombózu a hemostázu
Dětská nemocnice FN
Černopolní 9, 613 00 Brno
jblatny@med.muni.cz