

Vérzésmegelőzés és -kezelés a neuroanesthézia és neurointenzív ellátás során

Molnár Csilla dr.¹ ■ Bereczki Dániel dr.² ■ Fülesdi Béla dr.¹

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Debrecen

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Budapest

A központi idegrendszeren végzett műtéti beavatkozások és a spontán intracerebrális vérzések speciális kihívást jelentenek a vérzésmenedzsment során, hiszen egyrészt az agy az anaemiára és a következményes hypoxiára legérzékenyebb szervünk, másrészt a zárt koponyaüregben növekvő vérzés intracranialis nyomásfokozódás esetén közvetlen életveszélyt okoz. A szerzők részletesen összefoglalják a neurointenzív ellátás és a neuroanesthézia során alkalmazott kezelési lehetőségeket. Elektív idegsebészeti műtétek esetén a perioperatív ellátásban kiemelt szerepet kap a hemoglobinkoncentráció, a fibrinogénszint és a thrombocytaszám szervspecifikus optimalizációja. Előzetesen szedett anti-koaguláns és antithromboticus szerek esetén sürgősségi esetekben a célzott gyógyszeres korrekciót kell előnyben részesíteni. Intracerebrális vérzések esetén a szervtámogató kezelés mellett etiológiától függő, célzott diagnosztikán alapuló vérzéscsillapítás javasolt.

Orv Hetil. 2020; 161(37): 1574–1578.

Kulcsszavak: intracranialis műtétek, intracerebrális vérzés, célzott vérzéscsillapítás

Management of bleeding in neuroanesthesia and neurointensive care

Intracranial surgical interventions and spontaneous intracerebral hemorrhages challenge neuroanesthesia and neurocritical care. First, the brain is the most sensitive organ to tissue hypoxia in the case of severe intraoperative bleedings and, second, a growing hemorrhage within the closed intracranial space may result in a critical elevation of intracranial pressure resulting in an imminent life danger. The authors summarize the potential treatment strategies during neuroanesthesia and neurocritical care. Perioperative organ-specific optimization of hemoglobin concentration, thrombocyte count and fibrinogen concentrations are key elements in elective neurosurgical interventions. Prior antithrombotic and anticoagulant treatment may indicate targeted pharmacological optimization and treatment that should be based on laboratory diagnosis. In intracerebral hemorrhages, treatment strategy should be based on the etiology and laboratory diagnostics and targeted pharmacological treatment is preferable.

Keywords: intracranial surgery, intracerebral bleeding, targeted bleeding therapy

Molnár Cs, Bereczki D, Fülesdi B. [Management of bleeding in neuroanesthesia and neurointensive care]. Orv Hetil. 2020; 161(37): 1574–1578.

(Beérkezett: 2020. március 3.; elfogadva: 2020. május 20.)

Rövidítések

ARDS = (acute respiratory distress syndrome) akut légzési distressz szindróma; DOAC = direkt oralis antikoaguláns; ESO = European Stroke Organisation; FFP = friss fagyasztott plazma; Hb = hemoglobin; OAC = oralis antikoaguláns; PCC = protrombinkomplex-koncentrátum

Perioperatív vérzésmenedzsment az idegsebészeti ellátásban

Az emberi agy a testhez viszonyított kis tömege ellenére, magas anyagcséréje miatt a teljes test oxigénfogyasztásának 20–25%-áért felelős. Az oxigénkínálatot az agyi vér-

átáramlás és a vér oxigénszállító kapacitása határozza meg. Akutan kialakuló anaemia esetén cardiovascularis és cerebrovascularis kompenzációs mechanizmusok igyekeznek fenntartani a megfelelő oxigenizációt az agyban (percvolumen-emelkedés, cerebrális vasodilatatio, az oxigénextrakciós frakció emelkedése). Súlyos fokú anaemia esetén azonban már a kompenzációs mechanizmusok sem tudják ellensúlyozni az oxigénszállítás csökkenését, így ischaemia alakulhat ki [1].

Egészséges populációban történt felmérés igazolta, hogy 50–60 g/l-es hemoglobin (Hb)-szint alatt már kognitív diszfunkció alakul ki [2]. Subarachnoidealis vérzés, craniotomia, intracerebrális vérzés esetén magasabb hemoglobintértékek mellett is bekövetkezhet ischaemia. Ugyanakkor az is ismert, hogy a transzfúzióknak is súlyos, kimenetelt befolyásoló hatása lehet az idegsebészeti ellátás során (fokozott thromboemboliás rizikó, a vérzéses károsodás progressziója, halálózásnövekedés) [1, 3]. A fent említett folyamatokat figyelembe véve sem az optimális Hb-szint, sem a pontos transzfúziós határérték nem ismert az idegsebészeti ellátás során. Mind a restriktív, mind a liberális transzfúziós szemléletnek lehetnek előnyei, de általánosságban elmondható, hogy erről dönteni a betegségre és személyre szabottan kell.

A műtét előtti anaemia kezelése

A műtét előtt a fokozott vérékenység felismerése és az anaemia kezelése az általános szempontok szerint kell, hogy történjen (1. táblázat).

Az idegsebészeti beavatkozások jelentős része (craniotomia, subarachnoidealis vérzés, aneurysmalklippelés, tumorresekció, arteriovenosus malformatio műtéti ellátása, craniosynostosisműtét, gerincstabilizációs műtét) fokozott vérvesztéssel járhat. A transzfúziós igény csökkentésének része a műtét előtt a hemoglobinszint lehetőség szerint transzfúzió nélküli optimalizálása és a megfelelő trombocytaszám biztosítása. Intracranialis vérzések esetében úgy találták, hogy a preoperatív anaemia jelenléte (Hb férfiaknál: <130 g/l, nőknél: <120 g/l) a hétszeresére növelte a rossz kimenetel előfordulá-

1. táblázat | Vérzést csökkentő stratégiák a perioperatív szakban

Preoperatív	Intraoperatív	Posztoperatív
Coagulopathia korrekciója	Coagulopathia korrekciója	Coagulopathia korrekciója
Anaemia korrekciója	Hemoglobin monitorozása	NSAID kerülése
Eritropoetin	Cell saver	Hidroxí-etil-keményítő mellőzése
	Antifibrinolitikus terápia	
	NSAID kerülése	
	Hidroxí-etil-keményítő mellőzése	

NSAID = nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer

sát. Ez is arra utal, hogy elektív idegsebészeti beavatkozások előtt a vérkép optimalizálása elkerülhetetlen [4].

Idegsebészeti műtétek előtt indokolt a haemostasis-vizsgálat elvégzése, a fibrinogénszint ellenőrzésével együtt. Az idegsebészeti beavatkozások elvégzéséhez az egyéb műtétekkel összehasonlítva magasabb minimális fibrinogénszint szükséges, itt ez a határ 2 g/l [5].

A különböző irodalmi adatok ezen beavatkozások előtt még mindig szükségesnek tartják a trombocytaszám 100 G/l minimális szintjét és annak fenntartását a posztoperatív 48–72 óra során, annak ismeretében is, hogy az abszolút trombocytaszám nem szükségszerűen jelent megfelelő trombocytafunkciót [6].

2. táblázat | Vérárvadásgátló gyógyszerek hatásának antagónizálása sürgősségi helyzetben

Vérárvadásgátló	A vérárvadásgátlás felfüggesztésére javasolt kezelés
<i>K-vitamin-antagonista</i> Acenokumarol Warfarin INR>1,5	PCC INR alapján, kezdő dózis 25–50 U/kg K-vitamin 5–10 mg Ha PCC nem érhető el, FFP 10–20 ml/kg INR-tól függően
<i>Direkt Xa-gátlók</i> Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	PCC 50 U/kg
<i>Direkt trombingátlók</i> Dabigatrán Argatroban Bivalirudin	Dabigatrán esetén: idarucizumab 5 g, vagy további direkt trombingátló: PCC 50 U/kg
<i>Nem frakcionált heparin</i>	1 mg protamin-szulfát/100 U heparin
<i>LMWH</i> Enoxaparin Deltaparin Nadroparin	Enoxaparin adása <12 h Protamin 0,5–1 mg/1 mg enoxaparin Deltaparin, nadroparin adása <fél életidő 3–5× Protamin 1 mg/100 U LMWH Ha a protamin kontraindikált: rFVII 90 µg/kg
<i>Indirect Xa-gátló</i> Fondaparinux	Aktivált PCC 20 U/kg vagy rFVII 90 µg/kg
<i>Thrombocytáaggregáció-gátlók:</i> ASA Klopidogrél Prasugrél NSAID CPIIb/IIIa inhibitor	Dezmopresszin (DDAVP) 0,4 µg/kg iv. Thrombocytaszuszpenzió
<i>Thrombolyticus szerek</i> tPA	Krioprecipitátum 10 U iv. Tranexámsav 10–15 mg/kg Aminokapronsav 4–5 g iv.

ASA = acetilszalicilsav; FFP = friss fagyasztott plazma; INR = nemzetközi normalizált ráta; LMWH = alacsony molekulásúlyú heparin; NSAID = nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; PCC = protrombinkomplex-koncentrátum; rFVII faktor = a VII-es számú rekombináns vérárvadási faktor; tPA = szöveti plazminogénaktivátor

Antikoaguláns és antithromboticus gyógyszerek használata a műtét előtt

Az elektív műtéteknél a várható vérvesztés minimalizálásában jelentős szerepe van a korábban valamilyen okból szedett antikoaguláns és antithromboticus szerek megfelelő időben való leállításának, amennyiben szükséges, a megfelelő áthidaló kezelésnek. Ezeknek a mindenkor ajánlásoknak megfelelően kell történniük [7].

Sürgős esetben a haemostasis gyógyszeres korrekcióját kell előnyben részesíteni. A gyógyszeres korrekció legfontosabb előnye a haemostasis rövidebb időn belüli korrekciója, így minimalizálható az intracerebrális vagy subarachnoideális vérzés növekedésének veszélye. Ezenfelül nem hanyagolható el az sem, hogy a transzfúzióknak, a friss fagyasztott plazma és a thrombocyta adásának számos, a kimenetelt negatívan befolyásoló hatása (immunmoduláció-változás, folyadékterhelés, ARDS [akut légzési distressz szindróma], sebfertőzés, cardialis szövődmények, hosszabb kórházi tartózkodás, magasabb halálozás) így csökkenthető.

A gyógyszeres korrekció lehetőségeit a 2. táblázat foglalja össze. Gyógyszeres korrekció lehetőségének hiányában a hagyományos módszereket kell alkalmazni az antikoaguláns és antithromboticus szerek hatásának felüggesztésére [8].

Intraoperatív szak

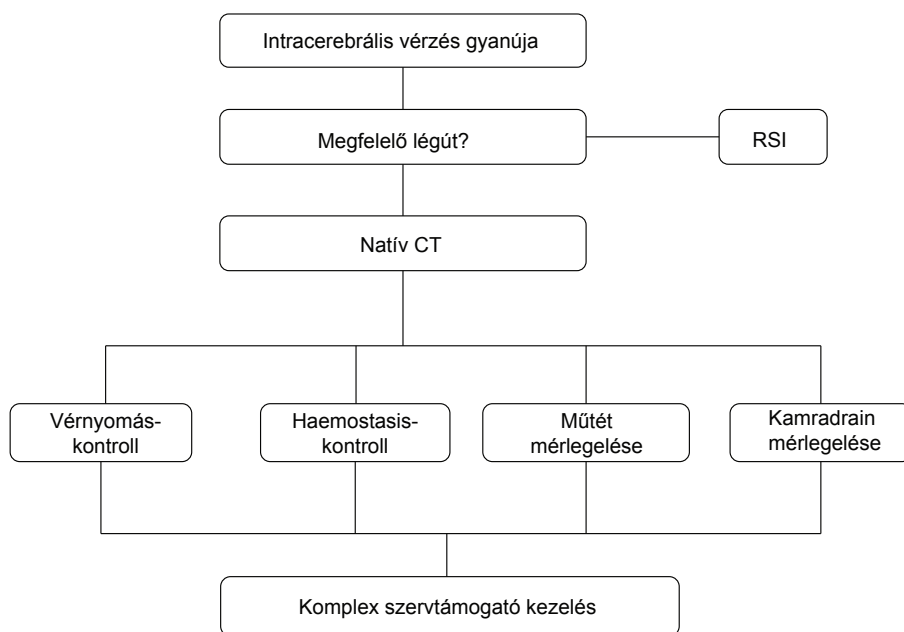
Az intraoperatív allogén transzfúzió csökkentésére az idegsebészeti műtéteknél a preoperatív autológ véradás nem javasolható, mert ennek alkalmazásakor magasabb

intraoperatív transzfúziós igényt állapítottak meg [9]. Elektív intracranialis műtétnél azonban hatékonynak találták a 'cell saver' használatát. A betegek 25%-a kapott vissza legalább 500 ml saját vért a műtét alatt, ezért ennek a technikának az alkalmazása támogatható [10]. A műtét során törekedni kell a vérárvadás körülményeinek optimalizálására, megfelelő lélegeztetéssel, vércukorkontrollal, a szérumkalcium normalizálásával, a beteg aktív melegítésével, normothermiára törekvéssel.

Nagy várható vérvesztés esetén a vérzés minimalizálására előnyös lehet tranexámsav adása. Subarachnoideális vérzés esetén már az aneurysmarupturát követően elindítható a telítő, majd a fenntartó kezelés [11], de intracerebrális vérzés, tumorreszekció, gerincfixációs műtéteknél is csökkenthető a használatával az intraoperatív vérvesztés. Felnőttek esetében a tranexámsav telítő dózisa 10 mg/kg, folyamatos adagolása elhúzódó műtét alatt megfontolható [12].

Gyermekek craniosynostosisműtéténél a tranexámsav adagja sokkal magasabb lehet: 10–30 mg/kg telítő dózist követően 5–10 mg/kg/h fenntartó adaggal kell számolni [13].

Az intraoperatív szakban folyadékterápiaként a krisztalloid oldatok adását kell előnyben részesíteni. A hidroxetil-keményítő-oldatok a thrombocytafunkciót befolyásolják, és ellentmondásos adatok jelentek meg az elmúlt években az intraoperatív vérzést befolyásoló hatásokról. Az utóbbi években azonban több tanulmány igazolta, hogy alkalmazásuk nem növeli az intraoperatív vérvesztés mértékét. Ezen adatok ismeretében az idegsebészeti anesztéziában csak körültekintéssel alkalmazhatók [14, 15].



1. ábra

Az akut idegsebészeti ellátás során a haemostasis kóros elváltozásainak korrekciója a vitális funkciók rendezésével, egyenrangú prioritással van az ellátásba beágyazva

CT = komputertomográfia; RSI = gyors szekvenciaintubálás

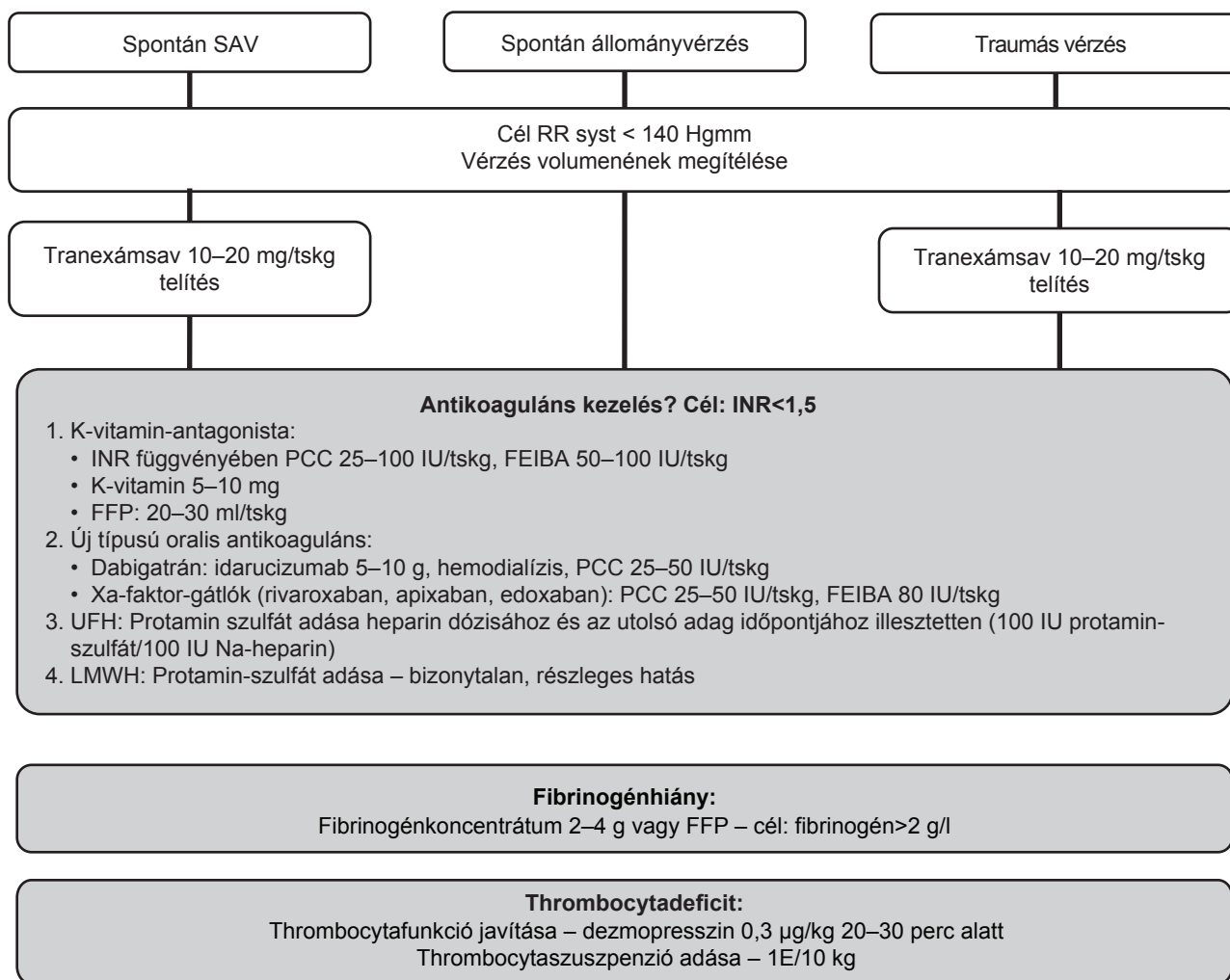
Masszív vérzés esetén a perioperatív vérzésmenedzsment elvei szerint kell eljárni, annak figyelembevételével, hogy az idegsebészeti műtétek alatt a fibrinogénszintet 2 g/dl szint fölött kell tartani. Alacsonyabb értékek esetén megnő a vérzéses szövődmények előfordulása mind az intra-, mind a posztoperatív szakban [16].

Intracerebrális vérzések személyre szabott kezelése

Az intracerebrális vérzések az irodalmi adatok szerint a kaukázusi populációban az akut stroke-események 8–15%-át teszik ki [17]. Létrejöttük kétharmadéért a krónikus hypertonia talaján kialakult kis arteriolaruptura mellett cerebrális amyloid angiopathiának, vascularis malformatióknak, sympathomimeticus szerekkel kapcsolatos abúzusnak (például kokain) és antithromboticus gyógyszerek alkalmazásának lehet szerepe. Ez utóbbi – elsősorban a K-vitamin-antagonisták szedését követő-

en kialakuló, de az új típusú orális antikoaguláns (OAC) szerek (dabigatrán, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) szedéséhez társuló – spontán intracerebrális vérzések az esetek nagyjából 10–20%-át adják, és az idősödő populáció és a cardialis kísérő betegségek gyógyszeres kezelése miatt az elmúlt évtizedben egyre gyakoribbá válnak. Az ajánlások [18–20] szerint az akut ellátás során a kezelés egyik alappillére a haemostasis abnormalitásainak tisztázása és megfelelő gyógyszeres kezelése. Ennek szempontjait az 1. ábrán foglaltuk össze.

A haemostasiseltérések diagnosztikájában mind a rutin-, mind az ágy melletti haemostasisvizsgálatoknak alapvető szerepük van. Az ajánlott algoritmus szerint spontán subarachnoideális és traumás intracerebrális vérzés esetén első ellátásként a tranexámsav alkalmazása megfontolandó. Spontán intracerebrális vérzések esetén a teendőket az etiológia és a haemostasiseredmények határozzák meg. K-vitamin-antagonistával való túlادagolás esetén az akut szakban elsődleges a protrombinkomplex-koncentrátum (PCC) adása. Az OAC hatásának felfüg-



2. ábra

Különböző haemostasisresuscitációs stratégiák spontán intracerebrális vérzések esetén

FEIBA = factor eight inhibitor bypass activity; FFP = friss fagyasztott plazma; INR = nemzetközi normalizált ráta; LMWH = alacsony molekulásúlyú heparin; PCC = protrombinkomplex-koncentrátum; SAV = subarachnoideális vérzés; UFH = nem frakcionált heparin

gesztésére a K-vitamin adása intracerebrális vérzésben nem megfelelő, hatása túlságosan lassan alakul ki. Ám akár faktorkészítményt, akár friss fagyasztott plazmát (FFP) adunk antidotumként, azt ki kell egészíteni K-vitamin adásával. Az OAC hatásának felfüggesztésére a faktorkészítményeket kell előnyben részesíteni, mert a beadandó FFP jelentős folyadékterhelést jelent, és az intracranialis nyomás (további) emelkedését okozhatja. A 2. ábrán azt foglaltuk össze, hogy az etiológia, a laboratóriumi leletek, valamint a klinikai kép alapján milyen vérzéscsökkentő stratégiákat alkalmazhatunk spontán intracerebrális vérzések esetén. A K-vitamin-antagonisták és a direkt oralis antikoagulánsok (DOAC-ok) mellett kialakuló agyvérzések ellátását az ESO 2019-es irányelve foglalja össze [21].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Minden szerző részt vett az irodalomgyűjtésben, a kézirat és az ábrák elkészítésében. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzők a kézirat elkészítésével kapcsolatban pénzügyi vagy egyéb személyes érdekeltiséggel nem rendelkeznek.

Irodalom

- [1] Kisilevsky A, Gelb AW, Bustillo M, et al. Anaemia and red blood cell transfusion in intracranial neurosurgery: a comprehensive review. *Br J Anaesth.* 2018; 120: 988–998.
- [2] Weiskopf RB, Kramer JH, Viele M, et al. Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology* 2000; 92: 1646–1652.
- [3] Vedantam A, Yamal JM, Rubin ML, et al. Progressive hemorrhagic injury after severe traumatic brain injury: effect of hemoglobin transfusion thresholds. *J Neurosurg.* 2016; 125: 1229–1234.
- [4] Kuramatsu JB, Gerner ST, Lücking H, et al. Anemia is an independent prognostic factor in intracerebral hemorrhage: an observational cohort study. *Crit Care* 2013; 17: R148.
- [5] Zhou JJ, Chen, T, Nakaji P. Intraoperative blood and coagulation factor replacement during neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am.* 2018; 29: 547–555.
- [6] Beshay JE, Morgan H, Madden C, et al. Emergency reversal of anticoagulation and antiplatelet therapies in neurosurgical patients. *Neurosurg.* 2009; 112: 307–318.
- [7] De Hert S, Staender S, Fritsch G, et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2018; 35: 407–465.
- [8] Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, et al. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care* 2016; 24: 6–46.
- [9] McGirr A, Pavenski K, Sharma B, et al. Blood conservation in neurosurgery: erythropoietin and autologous donation. *Can J Neurol Sci.* 2014; 41: 583–589.
- [10] Cataldi S, Bruder N, Dufour H, et al. Intraoperative autologous blood transfusion in intracranial surgery. *Neurosurgery* 1997; 40: 765–772.
- [11] Anker-Møller T, Trolborg A, Sunde N, et al. Evidence for the use of tranexamic acid in subarachnoid and subdural hemorrhage: a systematic review. *Semin Thromb Hemost.* 2017; 43: 750–758.
- [12] Mebel D, Akagami R, Flexman AM. Use of tranexamic acid is associated with reduced blood product transfusion in complex skull base neurosurgical procedures: a retrospective cohort study. *Anesth Analg.* 2016; 122: 503–508.
- [13] Goobie SM, Faraoni D. Tranexamic acid and perioperative bleeding in children: what do we still need to know? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019; 32: 343–352.
- [14] Feix JA, Peery CA, Gan TJ, et al. Intra-operative hydroxyethyl starch is not associated with post-craniotomy hemorrhage. *SpringerPlus* 2015; 4: 350.
- [15] Li N, Statkevicius S, Asgeirsson B, et al. Effects of different colloid infusions on ROTEM and Multiplate during elective brain tumour neurosurgery. *Perioperative Med.* 2015; 4: 9.
- [16] Wei N, Jia Y, Wang X, et al. Risk factors for postoperative fibrinogen deficiency after surgical removal of intracranial tumors. *PLoS ONE* 2015; 10: e0144551.
- [17] Giroud M, Delpont B, Daubail B, et al. Temporal trends in sex differences with regard to stroke incidence: the Dijon Stroke Registry (1987–2012). *Stroke* 2017; 48: 846–849.
- [18] Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014; 9: 840–855.
- [19] Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 2032–2060.
- [20] Claude Hemphill J 3rd, Lam A. Emergency neurological life support: intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2017; 27(Suppl 1) 89–101.
- [21] Christensen H, Cordonnier C, Körv J, et al. European Stroke Organisation Guideline on reversal of oral anticoagulants in acute intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J.* 2019; 4: 294–306.

(Fülesdi Béla dr.,
Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
e-mail: fulesdi@med.unideb.hu)