

Posztoperatív időszak

A műtét utáni időszakban a transzfúzió indikációjának felállításakor figyelembe kell venni a műtéti trauma által teremtett helyzetet, mely többnyire hypercoagulációt, pretrombotikus állapotot jelent. Masszív transzfúzió ebben a szakban fokozott veszéllyel járhat. A transzfúziós igény csökkentésére a műtét után is alkalmazhatók olyan készülékek, melyekkel a műtéti területről a vér összegyűjthető, ez az eljárás a *posztoperatív vérmentés (posztoperatív autotranszfúzió)*, lásd a 13.1. fejezetben.

Ajánlott irodalom

- Aldouri M: The use of recombinant factor VIIa in controlling surgical bleeding in non-haemophilic patients. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 32 (Suppl. 1), 41–46, 2002.
- Cross R, Miller RD: Transfusion therapy. In *Anaesthesia*, Miller RD (ed.), 6. edition, 1799–1827, Philadelphia, Elsevier, 2005.
- István L. és mtsai: A perioperatív időszakban végzett transzfúzió. *Transzfúzió*, 27, 43–51, 1994.
- Reuben BC et al.: Increasing use of endovascular therapy in acute arterial injuries: analysis of the National Trauma Data Bank. *J Vasc Surg*, 46, 1222–1226, 2007.
- Russell L et al.: Haemorrhage control in severely injured patients. *Lancet*, 380, 1099–1108, 2012.
- Sabiston Textbook of Surgery*. The biological basis of modern surgical practice. Townsend M Jr et al. (eds), 17. edition, Elsevier, 2004.
- Van der Linden P: Tolerance to acute isovolemic hemodilution. Effect of anesthetic depth. *Anesthesiology*, 99, 97–104, 2003.
- Vezendi K.: Hemoterápia a sebészetben. In *Sebészet* (szerk. Gaál Cs.) 7. kiadás, Budapest, Medicina Könyvkiadó, 43–53, 2010.

10.5. Szülés utáni vérzés transzfúziós kezelése

RÁKÓCZI ISTVÁN

Bevezetés

A transzfúzió alkalmazása általában a szülészetben és a nőgyógyászatban hasonló elvek szerint történik, mint egyéb műtétes szakmáknál. A szülészetben azonban van egy speciális állapot, amelyet jelentősége miatt külön kell tárgyalni. Ez a szülés utáni masszív vérzés, amely postpartum vérzés (PPV) megjelöléssel különálló szülészeti kórkép. A PPV olyan sürgősségi állapot, amely spontán hüvelyi szülés és császármetszés után is jelentkezhet. A PPV az anyai morbiditás egyik fő oka, és az anyai mortalitás három vezető oka között (thromboembolia, pre-eclampsia) szerepel. Évente 358 000 reprodukív korban lévő nő hal meg világszerte. Ezen halálozás 25%-ért a PPV a felelős.

A súlyos PPV napjainkban is életet veszélyeztető állapot. A fejlett országokban 100 000 szülésre, míg a fejlődő országokban 1000 szülésre esik 1 anyai halálozás, amelynek a PPV az oka. A PPV előfordulási gyakorisága változó, attól függően, hogy milyen kritériumok alapján állítják fel a PPV diagnózisát. A legelfogadottabb adatok alapján a szülések 1–5%-ában fordul elő. A PPV leggyakoribb oka az atonia, vagyis a szülés után nem megfelelően összehúzódott uterus. Ez 20 szülésből 1 esetben fordul elő, és a PPV 80%-áért felelős. A PPV objektív diagnózisát nehéz felállítani. Objektív módszer sajnos nem áll rendelkezésre, így a klinikai tünetek alapján lehet legjobban megbecsülni a vérvesztés mennyiségét, és a szülés után kialakuló vérzés súlyosságát (10.5.1. táblázat).

A PPV további okai között szerepel még placenta accreta, szülési sérülések, HELLP-szindróma, magzatvíz-embólia.

10.5.1. táblázat. A postpartum vérvesztéshez kapcsolódó tünetek

Vérvesztés (százalék/ml)	Vérnyomás (Hgmm)	Tünetek
10–15% (500–1000 ml)	normál	palpitatio, tachycardia
15–25% (1000–1500 ml)	kissé csökkent	gyengeség, izzadás, tachycardia
25–35 % (1500–2000 ml)	70–80	nyugtalanság, zavartság, sápadtság
35–45 % (2000–3000 ml)	50–70	levertség, légszomj, anuria, kollapszus

Késői terhességben a lepényi területen 500–700 ml vér áramlik át percenként, ez a verőtérfogat 15%-át jelenti. Így érthető, hogy abban az esetben, ha a lepényleválás után a lepény (placenta) tapadási területén a vérzés nem szűnik meg, rövid idő alatt katasztrofális vérvesztés következhet be.

A postpartum kialakuló, életet veszélyeztető vérzés megértéséhez elengedhetetlen a humán normális placentáció, valamint a lepény leválásának és a megszületés folyamatának ismerete. A humán lepény haemochorialis placenta. Ez azt jelenti, hogy a lepény külső rétege a trofoblaszt inváziója révén erodálja, kitágítja az anyai ereket, és így a lepény külső része direkt kontaktusba kerül az anyai vérrel. A magzati trofoblaszt remodellálja az uterális erek végágait, a spirális artériákat. Ennek következtében az erek vastagok és tágulékonyak. A lepény leválása során a spirális artériák megnyílnak, és megelőzően a lepény által elfoglalt uterus területen vérzés lép fel. Az elsődleges mechanizmus, amely megakadályozza a súlyos vérzést, a méh izomzatának összehúzódása, amely elzárja az anyai ereket. Bizonyos mennyiségű vérzés természetesen minden szülés után fellép. Az irodalmi adatok egyértelműek abban, hogy hüvelyi szülés után 500 ml, míg császármetszés után 1000 ml vérvesztés tartható fiziológiásnak.

Evolúciós szempontból a PPV talány: a humán egyed miért olyan sebezhető a szülés után kialakuló vérzés miatt? Az újabb vizsgálatok kimutatták, hogy a humán evolúció folyamán a nagymértékben megnövekedett magzati agy fejlődésének biztosítására alakult ki az invazív placentáció. A magasabb PPV gyakorisága az emberi fajnál 2 millió évvel ezelőtt kezdődött, amikor két lábra állt, és az agy nagymértékben megnövekedett. A placentáció az uterus falában mélyre terjedve biztosította a vérellátást, hogy a megnövekedett magzati agy fejlődése biztosítva legyen. Ugyanakkor a lepény leválása után a megnyíló anyai erek lehetőséget teremtettek a nagyfokú vérzésre a kialakult fokozott vérellátás miatt. A PPV embernél előforduló gyakoriságát magyarázza az is, hogy az emberrel közeli rokonságban lévő primateseknél a koponya nagysága kisebb és a lepény kevésbé invazív, és így sokkal ritkább a lepényi területről eredő súlyos vérzés.

Genetikai és etnográfiai bizonyítékok is adatokat szolgáltatnak arra, hogy a PPV-nek humán vonatkozásban hosszú evolúciós története van. Svéd kutatók szerint a thrombophilia – nevezetesen a faktor V Leiden-mutáció szelekciója – a PPV ellenében ható tényező volt. Az ezt hordozó egyének thrombosiskészsége ugyanis megnövekszik. A faktor V Leiden heterozygota-mutációt hordozók előfordulási aránya Európában 5%, Észak-Európában 10–15%. Ez utóbbi helyen a mutáció 21 000 éve jelent

meg. Vizsgálatok utalnak arra, hogy a Leiden-mutáció esetén a szülés utáni vérvesztés kevesebb, és kisebb százalékban alakul ki PPV. Ugyanakkor, paradox módon, Leiden-mutáció esetén fokozódik a terhesség alatt a thromboembolia gyakorisága.

A postpartum vérzés (PPV) és a lepényi szak patofiziológiája

A lepényleválást és a méhizomzat aktivitását számos tényező befolyásolja. A *biomechanikai* események már a magzat megszületése előtt beindulnak. Amint a magzat törzse megszületett, az uterus izomrostjai erős kontrakcióba lépnek. Az uterus izomrostok megrövidülnek, a méh nagysága, volumene csökken, retrahálódik. Ezt a változást elősegítik a spirálisan elhelyezkedő méhizomrostok, és így a méh volumencsökkenése a lepényi tapadási területet is csökkenti. A magzat megszületése után az összehúzódt placenta a lepény vérmennyiségét visszanyomja a decidua basalis sinusába, amelyek végül megrepednek, és ez a lepény leválásához, megszületéséhez vezet. A lepény távozása után a vérzést a lepény területén lévő spirális artériákat körülvevő uterus izomrostok összehúzódása, és így az artériák elzáródása előzi meg (az izomrostokat ezért „élő ligaturának” is nevezik).

Endokrin tényezők is a méh összehúzódását segítik elő. Régóta ismert, hogy az *oxytocin* a myometrialis oxytocinreceptorokon keresztül a méh erős összehúzódását okozza. A szülés alatt az oxytocin pulzációs módon kerül a keringésbe, és ez a szülés folyamán fokozódik, mind a pulzáció frekvenciája, mind a hatás időtartama nő. A magzat megszületése után ez az endogén oxytocin nem szükséges a lepény megszületéséhez és a megfelelő haemostasis biztosításához. Ezzel szemben a szintetikus oxytocint sikeresen alkalmazzák a lepényi szakban, hogy megelőzzék vagy kezeljék a PPV-t. Nagyon valószínű, hogy az exogén oxytocin másképpen hat, mint az endogén oxytocin.

A *prostaglandinok* erős méhizomzat-összehúzódást okoznak azáltal, hogy ciklikus AMP-mediált Ca^{++} kiáramlást idéznek elő. A méh összehúzódását okozó prostaglandinokat a terhességi deciduális szövet, a lepény és magzatburkok termelik. Adatok támasztják alá, hogy a lepényi szakban nagy mennyiségű prostaglandin szabadul fel, amely a lepény távozása után a 10. percben éri el a maximumát. Nagyon valószínű tehát, hogy a prostaglandinnak nagyobb a jelentősége a méhösszehúzódt létrejöttében, mint az endogén oxytocinnak. Az exogén adott oxytocin nincs hatással a prostaglandin-metabolitok koncentrációjára, míg a prostaglandinnak alapvető szerepe van a megfelelő méhösszehúzódt létrejöttében a szülés után.

A különböző, iv., illetve per os adható prosztaglandin-készítményeket sikeresen alkalmazzák a postpartum vérzés megelőzésére és kezelésére.

Lepényi haemostasis

Régóta úgy tartják, hogy a lepényi területen lezajló véralvadási folyamat jelentős a szülészeti folyamatok hemosztatikus mechanizmusa szempontjából. Jól ismert, hogy a szülés előtt és után jelentős változások lépnek fel, mind a koagulációs, mind a fibrinolitikus rendszerben. Az alvadási faktorok plazmaszintje nemcsak a terhesség alatt emelkedik, hanem a szülés után is, és így hiperkoagulációs állapot alakul ki. A lepényleválás után azonban az anyai vér fibrinolitikus aktivitása is fokozódik, és így csökken az alvadék kialakulás tendenciája. A thrombocytaaktivitás változása tovább komplikálja a lepényi haemostasist. Nagyon valószínű, hogy a lepényi ágyból származó, különböző gyulladásos válaszreakciók fokozzák a thrombocytaaggregációt és ezzel a lokális alvadékképződést. A thrombocyta-funkciózavarok szerepét bizonyítja a von Willebrand-betegség, amely esetekben a PPV aránya 15%. Ez az arány csökkenthető kevésbé traumatikus szüléssel, valamint profilaktikus desmopressin adásával.

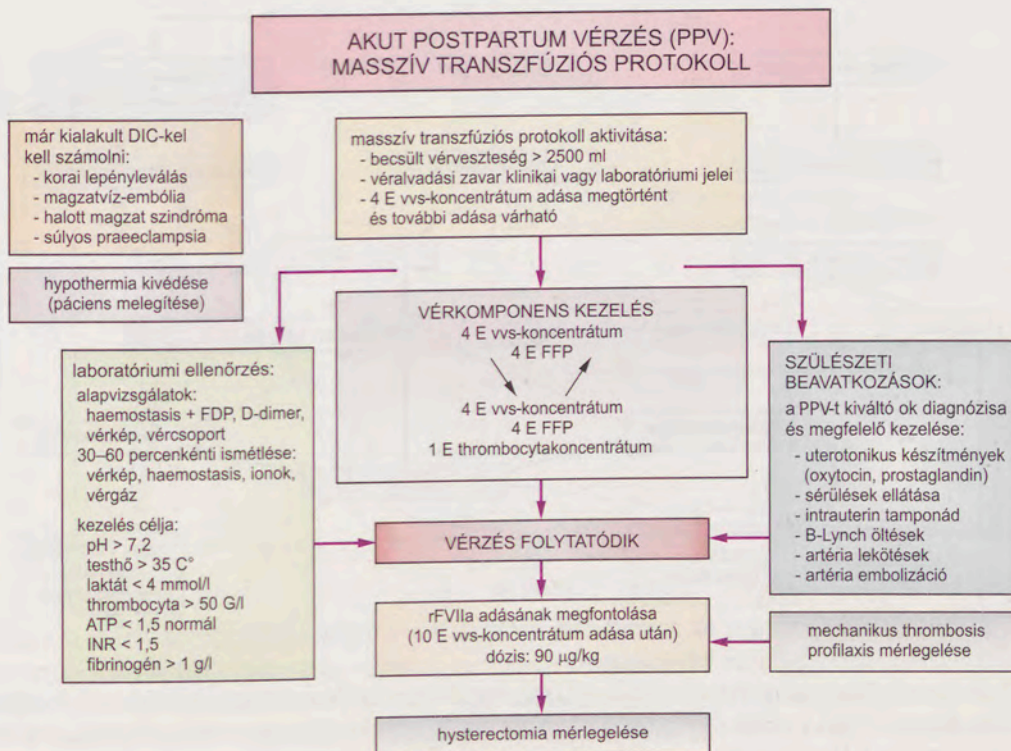
Összefoglalva megállapítható, hogy a lepény leválásakor és utána kialakuló, súlyos, patológiás vérzések

megakadályozása több tényező együttes hatásának eredményeképpen jön létre. A spirális artériákat beborító izomréteg összehúzódása az erek mechanikus elzáródását és thrombocytadugó kialakulását eredményezi, a méh összehúzódása mechanikusan elzárja az artériákat, tovább fokozza a thrombocyták aggregációját, és aktiválja a véralvadási és fibrinolitikus rendszert. Sajnos a lepényi haemostasis pontos mechanizmusa ma sem teljesen tisztázott.

A postpartum vérzés (PPV) kezelése

A masszív vérzést okozó PPV kezelésére egységes protokoll nem ismeretes. Kezelése multidiszciplináris megközelítést igényel, függ a kiváltó októl és egyéb faktoroktól. A nem műtéti kezelés első lépése a méh összehúzódásának elősegítése (uterus massage, oxytocin, prosztaglandin-készítmények adása). Amennyiben a hüvelyi sérülések ellátása után is vérzik a gyermekágyas, úgy műtői körülmények között különböző uterusballon-felhelyezések és konzervatív műtéti megoldások (uterus izomzatának átöltése, kismedence devascularisatio, arteria embolisatio) jöhetnek szóba. Amennyiben ezek az eljárások nem vezetnek eredményre, a méh eltávolítása mint végső megoldás, életmentő beavatkozás lehet (lásd 10.5.2. táblázat).

10



10.5.2. táblázat. Masszív transfúziós protokoll (PPV-ben)

Masszív vérzés hematológiai kezelése

Az elmúlt évtizedekben a PPV kezelésében változás következett be. A vietnami háborúban szerzett tapasztalatok alapján a PPV esetén a krisztalloidokkal történő volumenreszuszcitáció volt a standard kezelés. Ezt követte a vörösvérsejt-transzfúzió és csak e két beavatkozás után következett a véralvadási zavar korrekciója. Ez a kezelés hamar elterjedt, és napjainkban világszerte a szülészeti gyakorlatban is ez az irányadó. Ez annak ellenére így van, hogy e kezelési mód helyességét randomizált klinikai vizsgálatok sohasem erősítették meg. A masszív vérzés kezelésének újabb irányzata szintén katonai tapasztalatokból származik (Irak, Afganisztán). A harctéri tapasztalatok, valamint a különböző traumák okozta masszív vérzések kezelésének eredményei azt mutatták, ha a keringés reszuszcitáció korai fázisában kezdik el a fibrinogén tartalmú készítmények adását, úgy növelhető a túlélési arány. A szülészeti masszív vérzés (PPV) kezelésének ezen új irányzata a szülészeti gyakorlatban most van elterjedőben (az USA-ban és Európában egyaránt).

A masszív PPV sikeres kezelése multidiszciplináris teammunkát igényel (szülész, szülésznő, aneszteziológus, transzfuziológus, sebészeti és intervencionális radiológus szakember, hematológus, hemosztazeológus). A különböző szakemberek koordinációja alapvető a közös

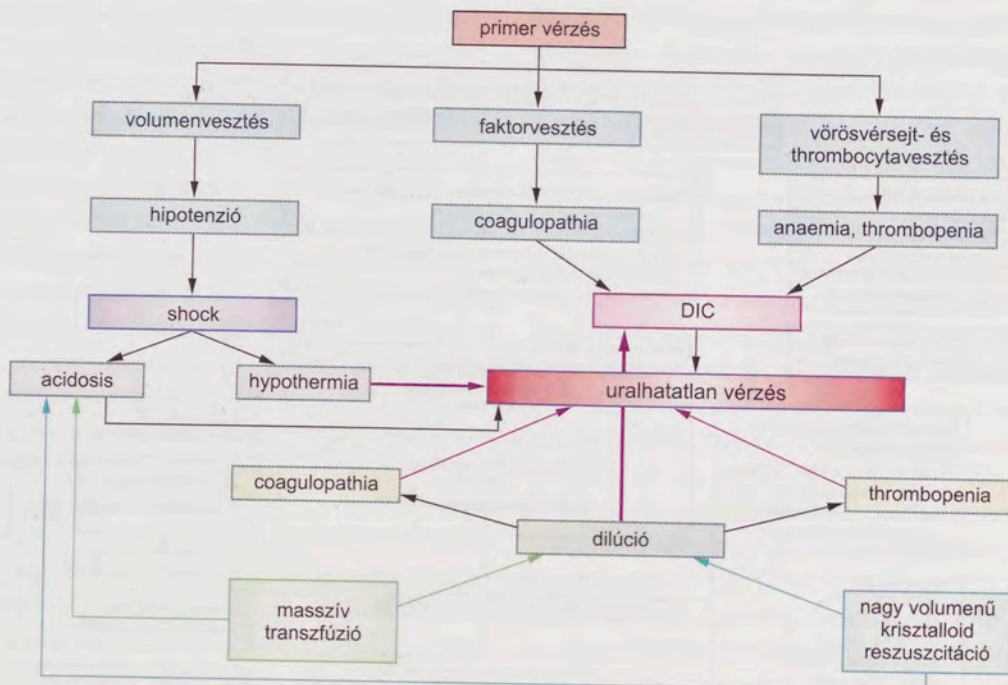
kommunikáció és funkció szempontjából. Ezeket az együtt kidolgozott protokollok, folyamatábrák segítik (10.5.2. táblázat).

Fontos kérdés, hogy PPV esetén megfelelőek-e a standard alvadási laboratóriumi tesztek a szülési normális értékeknek, és milyen értékeknél kell beavatkozni. Sajnos a PI és APTI még súlyos PPV esetén is normál tartományban lehet. A thrombocytopenia is gyakori normál terhességben. Újabb vizsgálatok mindjobban megerősítik, hogy a 2 g/l fibrinogénszint alatti szülészeti vérzésnél be kell avatkozni.

Ma már vizsgálat támasztja alá, hogy a fibrinogénszint egyik legjobb jelzője a vérzés súlyosságának, amennyiben a fibrinogénszint > 4 g/l, úgy a negatív prediktív érték 79%, míg ha a fibrinogénszint >2 g/l, úgy a pozitív prediktív érték 100%.

A szülésznek kell beindítani azokat a terápiás beavatkozásokat (sebészi és nem sebészi), amelyek kontrollálják a PPV-t. A kezelés céljai a következők:

- Helyreállítani és fenntartani a megfelelő keringő volumet, hogy megelőzhető legyen a vitális szervek hipoperfúziója.
- Helyreállítani és fenntartani a megfelelő szöveti oxigenizációt.
- Visszafordítani vagy megelőzni a véralvadási zavart.
- Megszüntetni a PPV szülészeti okait.



10.5.1. ábra. A vérzés progressziójának folyamata

A vérzés uralhatatlanná válásának multifaktorális okai: (1) alvadásfaktor- és thrombocytá-depléció, (2) shockhoz társuló hypothermia és acidosis miatt a koagulációs kaskád enzimeinek funkcionális károsodása, thrombocytá-diszfunkció, (3) masszív krisztalloid és transfúzió által okozott szekunder dilúciós coagulopathia.

(a szerzők engedélyével)

A coagulopathia patofiziológiája

A szöveti sérülésre adott normál hemosztatikus válaszreakció során thrombin képződik, amelyet a szöveti faktor és az aktivált VII. faktor mediál, és ez a folyamat a sérülés területére lokalizálódik. A thrombin sérülés helyén történő lokalizációjának hatására alakul ki a hemosztatikus dugó, amely thrombocytákból és kereszt-kötött fibrinből áll. A PPV esetén a masszív, uterusból származó vérzéshez kiterjedt véralvadék-képződés és a fibrinogén felhasználódása társul. Amint a vérzés folytatódik, az újonnan képződött alvadék fibrinogénben szegény, és a thrombin ki tud szabadulni az alvadékból. A thrombin így a keringésbe kerülve az antithrombinhoz kötődik, annak mennyiségét csökkenti. Az antithrombin csökkenését a masszív kristalloid volumenpótlás tovább fokozza. A keringő thrombin direkt következménye – mivel nincs semlegesítő antithrombin – a diffúzan kialakuló intravascularis coagulatio (DIC), melyre az intravascularis fibrindepositio jellemző. A plazminogén a fibrinhez kötődve plazminná konvertálódik, a fibrinogén és a fibrin lebontása hypofibrinogenaemiához vezet. A fibrinolysis fokozódása fibrin és fibrinogén degradációs produktumokat (FDP) eredményez, amelyek gátolják a thrombocyták aggregációját, valamint a fibrin kialakulását. Ez a folyamat coagulopathiát okoz, amelyre jellemző a különböző alvadási faktorok (fibrinogén, prothrombin,

V. és VIII. faktorok) szintjének és a thrombocyták számának csökkenése. Mindezen folyamatok a vérzés fokozódásához vezetnek. A vérzés progressiójának folyamatát a 10.5.1. ábra szemlélteti.

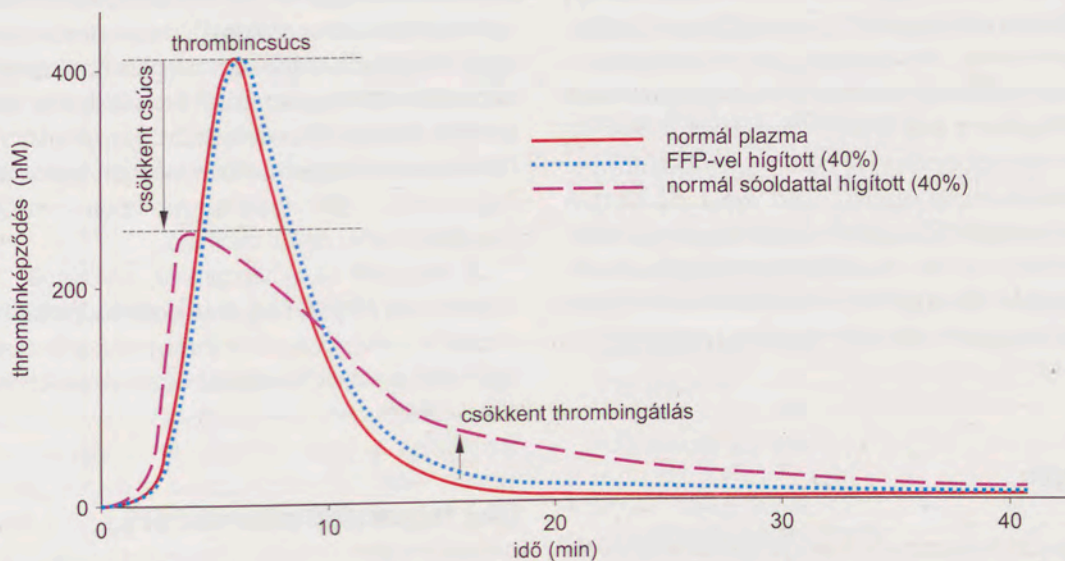
Volumenpótlás

PPV esetén a kezdeti helyes lépés a volumenreszuszcitáció (kristalloid és kolloid készítmények) azzal a céllal, hogy a hypovolaemia gyorsan javuljon. In vitro, valamint in vivo vizsgálatok azonban kimutatták, hogy a dilútiós coagulopathia súlyossága és az azt követő, csökkenő antifibrinolitikus hatás az infundált folyadékpótlás mennyiségével arányosan növekszik.

A thrombinképződés szintén jobban csökken a dilúció hatására, amennyiben kristalloidot alkalmaznak, mint friss fagyasztott plazmát (FFP) (10.5.2. ábra).

Ma már számos adat utal arra, hogy a kristalloidokkal történő volumenreszuszcitáció fokozhatja a már kialakult véralvadási zavart.

Számos vizsgálat kimutatta, hogy súlyos PPV esetekben a fibrinogén és egyéb prokoaguláns faktorok szintje a vérzés korai fázisában csökken. Ezt egyértelműen igazolták nagyobb műtéti beavatkozásokhoz kapcsolódó masszív vérvesztés során. Ebből következik, hogy elsődleges cél a súlyos vérvesztés esetén az ok megszünte-



10.5.2. ábra. A thrombinképződés mértéke thrombocytaszegény plazmában 40%-os hígítás előtt és után. A thrombin generációs értékek hasonlóak voltak a hígítatlan plazma és a FFP-val hígított mintákban. A thrombinképződés maximuma alacsonyabb volt, amennyiben a hígítás sóoldattal (NS) történt lecsökkent procoaguláns faktorok miatt. A NS-al történt hígítással lecsökkent antithrombin mennyiség hatására a thrombinaktivitás gátlása alacsonyabb volt, mint a normál plazma és a FFP-val történt hígítás eseteiben.

(Bollinger és mtsai engedélyével)

tése, ezzel egy időben a vér oxigénszállító kapacitásának növelése vörösvérsejt-koncentrárum transzfundálásával, valamint fibrinogén és egyéb prokoagulánsok korai adása. Ezt a traumatológiai vérzések gyakorlatában bevált, alapkezelési koncepciót a szülészeti akut vérzések (PPV) esetén is logikus alkalmazni.

A nagy volumenű krisztalloid adásával kapcsolatos megfontolásokat és a vérzés progressziójának folyamatát jól összefoglalja Mikos és munkatársai egy újabb közleménye. A szerzők hangsúlyozzák, hogy a keringő intravazális volumen korrekt helyreállítása nélkül a shock törvényszerűen irreverzibilis keringés-összeomlásba torkollik. Ezért a lehető leggyorsabban fel kell töltenünk az érpályát 20–60 ml/ttkg mennyiségű infúzióval. A vérzés azonban megfontolásra int a mennyiség tekintetében. Nem hagyható figyelmen kívül, hogy 2 liter infúzió után 40%, 4 liter beadásakor 70% az esély a vérzékenység szignifikáns fokozódásához vezető dilúciós coagulopathiára. Az elvesztett vér csak ötszörös volumenű krisztalloiddal egyenlíthető ki, ez pedig olyan mértékű alvadási faktor- és trombocytahígulással jár, ami végzetessé teheti a vérzést.

Transzfúzió

Sajnos a gyakorlatot segítő egyértelmű protokoll nem ismert a postpartum vérzés esetén alkalmazandó transzfúzió adásával kapcsolatban. A masszív transzfúzió kivitelezésére sokféle protokollt kidolgoztak. Ezek az adatok elsődlegesen a traumás eredetű masszív vérzés kezeléséből származnak. Amennyiben ezt extrapoláljuk a PPV-re, akkor a gyakorlat számára az alábbiak követhetők. Súlyos PPV esetén a 4:4:1 arányú vörösvérsejt-koncentrárum–FFP–trombocytakoncentrárum jelentheti az optimális vérkomponens kezelést (lásd 10.5.2. táblázat). A gyakorlat szempontjából szintén át kell gondolni a jelenleg általánosan használt liberális transzfúziós gyakorlatot. Mind több adat utal arra, hogy helyette inkább a restriktív transzfúziós gyakorlatot kellene alkalmazni (hemoglobin < 7 g/dl).

Fibrinogén

A postpartum haemostasis szempontjából a figyelem újra a fibrinogénre irányult. Újabb vizsgálatok egyértelművé tették, hogy PPV esetén a fibrinogénszint jóval inkább prediktív a vérzés súlyosságát illetően, mint az

egyéb véralvadási paraméterek (PI, APTI, trombocytaszám). Súlyos PPV nem fejlődik ki abban az esetben, ha a kezdeti fibrinogénszint 4 g/l. Ezzel szemben súlyos PPV kialakulásával kell számolni, ha a kezdeti fibrinogénszint ≤ 2 g/l. Fontos figyelembe venni, hogy a várandósság alatt a fibrinogénszint megemelkedik (3,5–6,5 g/l), összehasonlítva a nem várandós állapottal. Amennyiben tehát a fibrinogénszint a szülés utáni masszív vérzés esetén 2 g/l alá csökken, úgy ez már az alvadási faktorok nagymértékű elhasználódását jelenti. PPV esetén a fibrinogénszint gyorsabban csökken, mint az egyéb alvadási faktorok szintje, illetve a trombocytaszám.

A jelenleg elfogadott általános gyakorlat, hogy a fibrinogénszintet ≥ 1 g/l értéken kell tartani. Valószínűleg át kell gondolni, és meg kell változtatni ezt a gyakorlatot. A klinikai eredményeket az in vitro vizsgálatok is alátámasztják. Az in vitro hemodilúció-modellen az optimális alvadékképződés csak akkor volt teljes, ha a kísérletek során a fibrinogénszint nagyobb volt, mint 2 g/l. Ez is alátámasztja, hogy a klinikai gyakorlatban – főleg a szülészetben – a kritikus fibrinogénszint határérték ≥ 2 g/l kell, hogy legyen.

Hagyományosan a fibrinogénpótlásra FFP-t alkalmaznak (1 liter FFP, fibrinogéntartalma 1,6–3,5 g/l). PPV esetén azonban a megfelelő fibrinogénszint FFP-val nem érhető mindig el, továbbá felhívítja a már lecsökkent fibrinogénszintet. Másik lehetőség a fibrinogénpótlásra a cryoprecipitatum (hazánkban a vérellátók már nem állítják elő), azonban a készítmény fibrinogéntartalma változó (3,5–30 g/l). Számos országban a cryoprecipitatumot mint első vonalbeli kezelést visszavonták etikai okok miatt. A legújabb vizsgálatok és ajánlások a leghatásosabbnak a fibrinogénkoncentrárumok adását javasolják PPV esetén. A tisztított fibrinogénkoncentrárum patogén kórokozót nem tartalmaz nagyobb mennyiségben, biztosítja a fibrinogénpótlást, nem igényel vércsoport-kompatibilitási vizsgálatot, hűtés nélkül tárolható.

A legújabb hazai vizsgálatok kimutatták, hogy a várandósság idején, még a vajúadás megindulása előtt végzett fibrinogénszint meghatározása jelentősen hozzájárulhat a súlyos szülészeti vérzések előfordulásának előrejelzéséhez.

Friss fagyasztott plazma (FFP)

Ma már elfogadottnak tekinthető, hogy a korai fibrinogénpótlásnak alapvető szerepe van a masszív vérzés esetén kialakuló véralvadási zavar megelőzésében és kezelé-

sében. A pótlás számos készítménnyel lehetséges: cryoprecipitatum, fibrinogénkoncentrátum, FFP. A magyar gyakorlatban a FFP széleskörű adására van lehetőség, cryoprecipitatum nem elérhető, fibrinogénkoncentrátum szükség esetén beszerezhető. A FFP a donorplazma valamennyi komponensét tartalmazza (prokoagulánsok, antikoagulánsok, antifibrinolitikus faktorok stb.)

A FFP hatásos masszív transzfúzió esetén. Számos retrospektív vizsgálat kimutatta, hogy masszív transzfúzió esetén az 1:1 arányú FFP–vörösvérsejt-koncentrátum klinikailag hatásosabb, mint a 2:1 transzfúziós arány. Utóbbi esetben a túlélést kedvezőtlenebbnek találták. Vannak azonban olyan adatok is, amelyek ezt egyértelműen nem támasztják alá. A jelenlegi protokollok hangsúlyozzák, hogy masszív vérzés esetén mindenképpen ajánlott a korán elkezdett FFP vagy más készítmény adása, hogy korán pótoljuk az alvadási faktorokat, elsődlegesen a fibrinogént. Nem szabad elfelejteni, hogy a FFP-nek számos mellékhatása lehet (vírustranszmisszió, nozokomiális infekció, multiplex szervkárosodás, akut tüdőkárosodás, ARDS). Ezért a FFP adását nem szabad volumenpótlásra használni masszív vérzés esetén, hanem csak faktorpótlásra.

Thrombocytakoncentrátum

Általában elfogadott, hogy különböző eredetű vérzés esetén thrombocytakoncentrátum adása akkor indokolt, ha a thrombocytaszám $50 \times G/l$ alá csökken. Számos ok miatt dilúciós coagulopathia esetén nem ismert a thrombocytakoncentrátum adásának indikációs értéke. Prospektív vizsgálatok felvetik, hogy masszív vérzés esetén a gyakorlat szempontjából vörösvérsejt–FFP–thrombocytakoncentrátum 1:1:1 arányú adása látszik a leghatásosabbnak.

Rekombinált aktivált VII faktor (rFVIIa)

A rFVIIa-val kapcsolatos vizsgálatok felvetették, hogy ezen készítmény a PPV bizonyos eseteiben hatásos lehet. A probléma vizsgálatát nehezíti, hogy a készítmény alkalmazása ebben a betegségben „off label”. Eddigi vizsgálatok arra utalnak, hogy a rFVIIa (NovoSeven) hatásos hemosztatikus készítmény, mind a sebészeti beavat-

kozás kiegészítésére, mind pedig olyan esetekben, amikor a rendelkezésre álló, a méhizomzat kontrakcióját okozó gyógyszerek alkalmazása és a sebészi beavatkozás sikertelen. A rFVIIa készítmény alkalmazása csökkenti a transzfúzió mennyiségét, és számos esetben megelőzheti a méheltávolítást, mint végső megoldást.

A rFVIIa egy prokoaguláns protein, és így alkalmazása fokozhatja a thromboemboliás komplikációt. Az egyik legtöbb anyagot felölelő tanulmányban 105 PPV esetén használták a rFVIIa-készítményt (38 kórház, Ausztrália–Új-Zéland Hemostasis Register adatai). Az átlagosan alkalmazott dózis 92 mikrogramm/kg volt. Az első adag után 64%-ban észleltek pozitív választ. 43 olyan terhésnél (41%) történt hysterectomia, akik nem kaptak a készítményből, míg azoknál, akiket kezeltek rFVIIa-val, csak 13 esetben (21%) kellett méheltávolítást végezni. Két thromboemboliás szövődményt észleltek (1 tüdőembolia, 1 mélyvénás thrombosis). Az anyag értékelésekor arra a következtetésre jutottak, hogy a készítmény számos, de nem minden esetben volt hatásos. Thromboembolia miatt nem volt haláleset. A szerzők másokhoz hasonlóan megegyeznek abban, hogy további randomizált klinikai vizsgálatok szükségesek a készítmény hatásosságának felmérésére és annak eldöntésére, hogy a súlyos PPV korai fázisában alkalmazva milyen eredmények érhetőek el. A rFVIIa készítmény adásának protokollját súlyos PPV esetén a 10.5.3. táblázat mutatja.

10.5.3. táblázat. A rFVIIa-készítmény adásának protokollja súlyos PPV esetén

A standard kezelés hatástalan: a vérzés annak ellenére folytatódik, hogy:

- a standard gyógyszeres kezelést és a konzervatív műtéti eljárásokat alkalmazzák
- alvadási faktorpótlás megtörtént
- a DIC laboratóriumi diagnózisa megerősítve
 - PT vagy APTT $> 1,5 \times$ normálérték
 - Thrombocytopenia: $< 50 \times G/l$
 - Fibrinogén: $0,6\text{--}0,8 \text{ g/l}$

A készítmény adásának feltétele: korigálni a kóros értékeket.

- Hematológiai paraméterek
 - Hgb $> 70 \text{ g/l}$
 - INR $< 1,5$
 - Fibrinogén $\geq 1 \text{ g/l}$
 - Thrombocyta $\geq 50 \times G/l$
- pH korigálása ($\geq 7,2$)
- Hypothermia megszüntetése

Antifibrinolitikus készítmények

A fibrinogén károsodik a hemodilutio során, így súlyos PPV esetén is, bár ezt ritkán diagnosztizálják. Jelenleg rendelkezésre álló antifibrinolitikus szerek a következők: lizinanalógok, aminokapronsav és tranexámsav (lásd 13.3.2. fejezet). Az antifibrinolitikumok hatásmechanizmusa pontosan nem ismert. Valószínű hatásuk, hogy konzerválják a gyenge fibrinalvadékat, és így megvédik a plazmin hatásától (csökkentve a vérzést).

Haemophiliás pácienseknél a tranexámsav javítja az alvadék stabilitását, különböző sebészeti eljárások esetén csökkenti a vérvesztéséget és a transzfúziós igényt. Újabban két randomizált klinikai vizsgálat (Cochrane adatbázis) arra keresett választ, hogy a tranexámsav mennyiben képes megelőzni a PPV-t, amennyiben a készítményt hüvelyi szülés és császármetszés után alkalmazzák. Azt találták, hogy a kezelt csoportban 400 ml vérvesztésnél kevesebb volt a vérzés mennyisége, mint a kontrollcsoportban. A tranexámsav alkalmazott dózisa 0,5 vagy 1 g volt intravénásan (453 szülés, RR 0,51, 95% CI 0,36–0,72). Az újabb adatok alapján nagyon valószínű, hogy újra kell értékelni az antifibrinolitikus szerek PPV kezelésében történő alkalmazását.

A thromboemboliás rizikó és a PPV

Paradox módon a postpartum vérzés megnöveli a thrombosis rizikóját, mind a vénás, mind az arteriális thromboembolia gyakorisága nő. Két tanulmány (USA) is kimutatta, hogy a PPV és a masszív transzfúzió fokozza a vénás thromboembolia kockázatát (PPV: 9,0, transzfúzió: 7,6). Ezen felismerésből az következik, hogy a PPV esetében thrombosis profilaxist kell alkalmazni: intermittáló pneumatikus pumpa, kompressziós harisnya formájában. Egyéb rizikófaktorok esetén – amennyiben a véralvadási eltérések normalizálódtak és nem áll fenn már vérzés veszélye – antikoaguláns profilaxist is meg kell fontolni. Bizonyos esetekben a véna cava filter alkalmazása is szóba jöhet.

Ajánlott irodalom

- Bolliger D et al.: Haemodilution – induced profibrinolytic state is mitigated by fresh – frozen plasma: implication for early haemostatic intervention in massive hemorrhage. *Br J Anesth*, 104, 318–325, 2010.
- Callaghan WM et al.: Trends in postpartum hemorrhage: United States 1994–2006. *Am J Obstet Gynecol*, 202, 353e 1–6., 2010.
- Fibrinogen Concentrate as Initial Treatment for Postpartum Hemorrhage: A Randomized Clinically Controlled Trial (FIB-PPH). In *Clinical trials. gov. ed. US National Institute of Health*, 2012.
- Gutierrez MC et al.: Postpartum hemorrhage treated with a massive transfusion protocol at a tertiary obstetric center: a retrospectiv study. *Int J Obstet Anesth*, 21, 230–235, 2012.
- James AH et al.: Blood component therapy in postpartum hemorrhage. *Transfusion*, 49, 2430–2433, 2009.
- Mikos B. és mtsai: Tudatos vérzéskontroll kritikus akut vérzések esetén. *Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle*, 167/5, 200–202, 2012.
- Phillips LE et al.: Recombinant Activated Factor VII in Obstetrics. Hemorrhage: Experiences from the Australian and New Zealand Hemostatis Registry. *Anesthesia and Analgesia*, 109/6, 1908–1915, 2009.
- Póka R: Újabb irányzatok a masszív szülészeti vérzések megelőzésében. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 45/1, 27, 2015.
- Solomon C et al: Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for managements. *Br. J. Anaesth.* 109(6), 851–863, 2012.
- Tergán E: Fibrinogén és prothrombin komplex koncentrárum farmakovigilancia és irodalmi áttekintés. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*, 45/1, 33, 2015.
- Vérzékenység és thromboembolia a szülészeti és nőgyógyászati gyakorlatban.* Rákóczi I. (szerk.), Budapest, Oriold és Társa Kiadó, 2010.