

10.6. Élettani transzfúziós indikátorok és masszív transzfúzió

MOLNÁR ZSOLT, TÁNCZOS KRISZTIÁN

Bevezetés

A transzfúzió egyrészt fontos, adott esetben életmentő, másrészt viszont nem veszélytelen, ráadásul költséges beavatkozás. Annak ellenére, hogy számos alternatív megoldást próbált ki az orvostudomány, a hiányzó vörösvérsejtek donációja mind a mai napig nélkülözhetetlen az orvosi gyakorlatban. A transzfúzió és masszív transzfúzió klinikai gyakorlata az elmúlt években alapvetően megváltozott. Élettani ismereteink bővülése és a laboratóriumi diagnosztika fejlődése ma már lehetővé teszi, hogy ne csak számokat és transzfúziós protokollokban megfogalmazott „univerzálisnak” gondolt algoritmusokat kövessünk, hanem az adott betegre jellemző valós kórélettani, biokémiai elváltozásokat kezeljük, mégpedig célzottan.

Az intenzív terápiában, a sürgősségi orvoslásban és a perioperatív medicinában az elmúlt években egy úgynevezett „restriktív szemlélet” terjedt el világszerte, ami azt jelenti, hogy a korábban alacsonyabb hemoglobin (Hb), hematokrit (Htk) értékek képezik a transzfúzió indikációját. A jelenleg érvényben lévő irányelvek szerint, ez 70–100 g/l-es értéket jelent. Egészséges szívű betegekben az alacsonyabb, ischaemiás szívbetegségben szenvedőknél pedig a magasabb értékeket tekintjük a véradás indikációjának. Kérdés azonban, hogy ez az általános koncepció alkalmazható-e minden egyes betegre? Továbbá, az ischaemiás szívbetegség vajon ugyanazt az állapotsúlyosságot jelenti minden beteg esetében? A helyes válasz mindkét kérdésre: nem. Akkor mi segítheti az orvost az egyénre szabott transzfúziós indikáció eldöntésében? Erre használhatók a fiziológiás transzfúziós indikátorok.

Élettani transzfúziós indikátorok

Anaemia és oxigénadósság

Élettani körülmények között az oxigénszállító kapacitást (DO_2) a keringési perctérfogat (CO) és az artériás vér oxigéntartalma (CaO_2) határozza meg:

$$DO_2 = CO \times CaO_2$$

$$CO = SV \times P$$

$$CaO_2 = Hb \times 1,39 \times SaO_2 + 0,003 \times PaO_2$$

ahol SV = verőtérfogat, P = pulzusszám, Hb = hemoglobin, 1,39 = ml oxigén, amit 1 g Hb szállítani képes, ha teljes mértékben szaturálódott, SaO_2 = artériás hemoglobin oxigénszaturációja, 0,003 = oxigén oldékonysági koefficiens, PaO_2 = artériás oxigéntenzió Hgmm-ben.

Egy átlagos felnőtt esetében a DO_2 nyugalomban:

$$CO = 70 \text{ ml} \times 72 = 5 \text{ L/perc}$$

$$CaO_2 = (150 \text{ g/l} \times 1,39 \text{ ml} \times 1) + (0,003 \times 100 \text{ Hgmm}) = 211,5 \text{ ml/L}$$

azaz, a $DO_2 \sim 1000$ ml/perc oxigén szállítását jelenti. Ugyanezen szervezet oxigénfelhasználása (VO_2):

$$VO_2 = CO \times Ca - vO_2$$

Mivel a kevert vénás vér szaturációja kb. 75%, ezért a CvO_2 is kb. 25%-kal kevesebb, mint a CaO_2 , tehát a fenti egyenlet szerint a $CvO_2 = 157,6$ ml/L. A VO_2 pedig: $5 \text{ L} \times (211,5 - 157,6) \sim 250$ ml/perc.

A fentiekből tehát könnyen levezethető, hogy a DO_2 elsősorban hypovolaemia, vérzés, szívelégtelenség, hypoxia miatt károsodhat. Hypovolaemiában, szívelégtelenségben primeren a keringési perctérfogat csökken, hypoxiában az artériás vér oxigéntartalma, vérzés esetén mind a perctérfogat, mind a CaO_2 csökkenni fog. Azt sem szabad figyelmen kívül hagynunk, hogy a fenti kórképek felléptekor a betegek többségének az oxigénigénye (VO_2) is megnő, fájdalmuk lehet, vagy szaporává válik a légzésük, feszültek, vagy halálfelelőmük van. A DO_2/VO_2 arány felborulása orvosi segítség nélkül biztosan oda vezet, hogy a kínálat nem képes a sejtek, szövetek oxigénigényét kielégíteni, és a betegnél föllép az a kórélettani helyzet, amit sokknak nevezünk. A vérzéses sokk és a masszív transzfúzió vonatkozásaival a fejezet második részében foglalkozunk. Most vizsgáljuk meg, mi segíthet minket annak eldöntésében, hogy anémizálódás során az anaemia mikor ér el egy olyan határértéket, ami már a DO_2/VO_2 arány felborulásával fenyeget, vagy már oxigénadósság áll fenn, azaz milyen élettani mutatói vannak az anaemia okozta oxigénadósságnak.

A transzfúziós ajánlások egyik legfontosabb szigorítási feltétele az ischaemiás szívbetegség megléte. Érhető, hogy amennyiben anaemia miatt romlik a szívizomnak jutó oxigénkínálat, akkor várható, hogy az EKG-n ischaemiás jeleket, azaz ST-depressziót látunk. Idős, szívbetegségtől mentes és ischaemiás szívbetegség miatt szívműtetre váró betegeken végzett hemodilúciós vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy nem várhatunk egységes reakciót a betegektől. A nem szívbetegeknél kis mértékű ST-depressziót ($0,02 \pm 0,01$ mV) okozott a hemodilú-

ció miatt kialakuló anaemia, míg szívbetegnél nem járt hasonló elváltozással. Valószínűleg az eltérő adaptációs és kompenzációs mechanizmusok magyarázzák az eltérő reakciókat.

Hasonló eredményeket hozott, amikor egészséges egyedeknél idéztek elő jelentős hemodilúziós anaemiát ($Hb = 5,7 \pm 0,3$ g/dL) és azt tapasztalták, hogy a kognitív funkciók és a reakcióidő károsodtak. Hiperoxigenizációval az átmeneti károsodás kivédhető volt.

Ezek a vizsgálatok is felhívják arra a figyelmet, hogy *nincs mindenkire érvényes transzfúziós küszöb*, azaz nem a Hb-szint, hanem az inadekvát szöveti oxigenizáció jelei alapján tanácsos a transzfúzió indikációja. Ez lehet adott esetben egy ST-eltérés az EKG-n, agyi szöveti oxigenizáció romlás, kognitív diszfunkció fellépte vagy a globális oxigénadósság jelei. Ez utóbbiról van a legtöbb irodalmi hivatkozásunk, és talán a legobjektivebb a fentiek közül.

Az ScvO₂ mint transzfúziós indikátor

Mint azt az előzőekben láttuk, élettani körülmények között nyugalomban a DO₂ mindössze 25–30%-át használjuk fel. Ha tehát feltételezzük, hogy az artériás vér hemoglobinja 100%-ban telített oxigénnel, és veszünk egy vérmintát a „vénás” oldalról, ami lehet jobb szívfél katéterezést követően a pulmonális artériából, akkor ebben a vérmintában a hemoglobin oxigénszaturációjának 25–30%-kal kell alacsonyabbnak lenni, azaz a *kevert vénás vérben* a hemoglobin oxigénszaturációja (SvO₂) ~ 75%. A mindennapi gyakorlatban egyre ritkábban fordul elő, hogy jobb szívfél katéterezést végzünk, viszont egyre több olyan beteget látunk a kórházakban, akiknek van centrális véna katétere, amit vagy műtétek alatt/után az intenzív osztályon, vagy a sürgősségi osztályon tartottak szükségesnek, de rendszeresen szükség van centrális vénás katéterre a hematológiai osztályokon, nefrológián és általános sebészeti, belgyógyászati osztályon fekvő betegeknél is. A centrális vénás katéterből vett vérgáz-minta a *vena cava superiorban* mutatja a hemoglobin oxigénszaturációját (ScvO₂), ami jó közelítéssel egyezik a kevert vénás vérével, normális értéke 70–75%. Könnyen beláthatjuk, hogy amennyiben csökken a DO₂, és a VO₂ változatlan, vagy emelkedik, akkor kevesebből kénytelen a szervezet ugyanazt, vagy még több oxigént felvenni, ami azt eredményezheti, hogy az ScvO₂ értéke csökken, < 70%. Számos klinikai és állatkísérletes adat támasztja azt alá, hogy az ScvO₂ < 70%-os értéke hasznos mutatója lehet a transzfúzió indikációjának. Egyrészt van arra adatunk, hogy az SvO₂ és az ScvO₂ jelzik az oxigénadósságot. Egészséges önkéntesekben 50 g/L-es hemoglobinszintet értek el hemodilúcióval, és bár ez nem okozott mér-

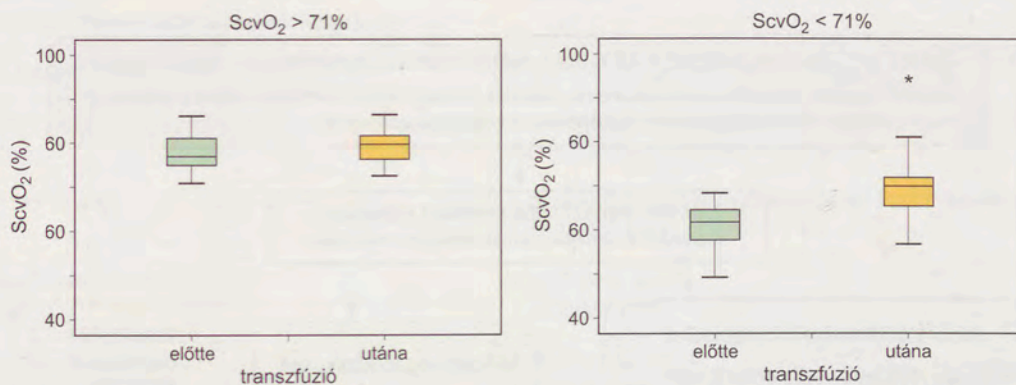
hető hemodinamikai instabilitást, az SvO₂ szignifikáns csökkenése mégis jelezte, hogy az anaemia oxigénadósságot okozott. Saját, izovolémiás hemodilúziós állatkísérletes eredményeink azt mutatták, hogy altatott, lélegeztetett állatokban az ajánlásokhoz képest jóval alacsonyabb hemoglobinszintet (5.9 g/L) kellett véreztetéssel elérni ahhoz, hogy az ScvO₂ 70% alá csökkenjen, és a VO₂/DO₂ > 30% legyen. Tehát egy „alacsony” hemoglobinszint nem feltétlenül okoz oxigénadósságot egy nyugodt, adott esetben altatott, lélegeztetett betegben, míg még egy magasabb, „normális” hemoglobinszint is járhat oxigénadóssággal, ha a beteg agitált, fájdalma van, tachypnoés. Mindezek alapján tehát ajánlott a transzfúzió kérdését minden esetben a VO₂/DO₂ kontextusában vizsgálni, nem pusztán a hemoglobinszint rendezésének tekinteni, és próbálkozásokat tenni annak érdekében, hogy élettani mutatók vizsgálatával (pl. ScvO₂) kiderítsük, hogy van-e oxigénadósság, vagy nincs. Ezzel a koncepcióval a felesleges transzfúziók száma csökkenhető lehet.

Egy 54 betegen végzett francia retrospektív vizsgálatban hasonló eredményekről számoltak be, mint amit mi is észleltünk egy ugyancsak retrospektív, 50 betegen végzett auditunk során. Nevezetesen, mindkét felmérés azt találta, hogy a transzfúziót megelőzően, a makrohemodinamikai mutatók a normális tartományban voltak, az ScvO₂-t kivéve. A betegek közel felénél mindkét vizsgálatban az ScvO₂ alacsonyabb volt, mint 70%, ezért a betegeket 2 csoportra osztottuk: ScvO₂ < 70% vs. ScvO₂ ≥ 70%. A transzfúzió hatására szignifikánsan emelkedett a Hb-szint a teljes mintában: 7,7 (7,0–8,0) – 8,4 (7,9–9,4) g/dL, $p < 0,001$. A medián ScvO₂ = 71% volt, mely alapján két csoportot képeztünk (< 71% $n = 27$; ≥ 71%, $n = 23$). Mindkét csoportban szignifikánsan emelkedett a Hb-szint ($p < 0,001$), de az ScvO₂ csak a < 71%-csoportban javult szignifikánsan: 52 (36–68) – 67 (57–72) %, $p < 0,001$, a ≥ 71%-csoportban nem: 77 (72–86) – 78 (75–82), $p = 0,648$. Az ScvO₂ ≥ 71% csoportban az alacsony Hb-szint nem okozott oxigénadósságot, és a transzfúzió csak a Hb-szintet emelte, de az oxigénzállító kapacitást érdemben nem (10.6.1. ábra).

A fentiek vezettek oda, hogy intézetünkben a transzfúzió indikációjakor nem csak a hemoglobinszintet, hanem az oxigénadósságra utaló ScvO₂ értékeit is figyelembe vesszük, annak érdekében, hogy a felesleges transzfúziók száma csökkenjen.

Masszív transzfúzió

Életveszélyt okozó, jelentős mennyiségű transzfúziót igénylő vérzésre leggyakrabban sebészeti, illetve balesé-



10.6.1. ábra. Az ScvO₂ változása transzfúzió hatására az ScvO₂ < 70% vs. ScvO₂ ≥ 70% csoportokban

tet szenvedett betegek esetében kell számítanunk. A masszív transzfúzió irodalomban található definícióinak egy része retrospektív, a klinikai gyakorlatban nehezen alkalmazható meghatározás: 10 vagy több egység vörösvérsejt-koncentrátum beadása 24 óra alatt, vagy a teljes keringő térfogat egyszeres cseréje 24 óra alatt. A mindennapi betegellátásban használhatóbb, dinamikusabb értelmezés szerint: ha a beadott vörösvérsejt-koncentrátum mennyisége meghaladja az óránkénti 4 egységet, vagy 3 óra alatt a teljes térfogat 50%-át kell pótolnunk, akkor várhatóan masszív transzfúzióra lesz szükség.

A jelentős mennyiségű vérszítményt igénylő betegek ellátásában az összehangolt csapatmunka elengedhetetlen. Az interdiszciplináris kezelésben a különböző sebészeti szakmák képviselői, sürgősségi orvosok, aneszteziológusok, hematológusok, transzfuziológusok, intervenciós radiológusok és laboratóriumi munkatársak vesznek részt. Az alkalmazott terápia sarokkövei: a vérzéscsillapítás, a vér- és folyadékpótlás, a szekunder coagulopathia kezelése, illetve a metabolikus és ionháztartás optimalizálása. Számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy az adott kórházra specifikus masszív transzfúziós protokollok (MTP) bevezetésével hatékonyabbá tehető a különböző szakmák közötti együttműködés, gyorsítható a betegellátás, és ez által javítható a súlyos vérzések kimenetele.

Vérzéscsillapítás

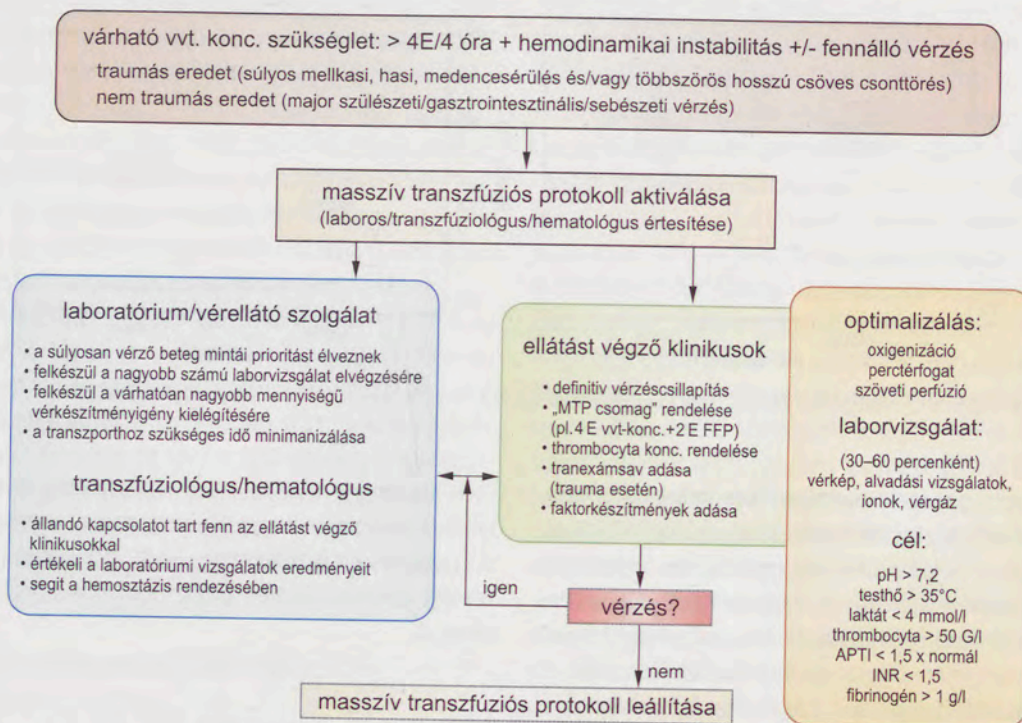
A vérzésforrás azonosítását követően a vérzés definitív ellátása a kezelés alapvető eleme. A sebészi, illetve – egyes gasztrointesztinális vérzések esetén – endoszkópos vérzéscsillapításon túl, az intervenciós radiológia fejlődésével (pl. medencesérülésből eredő életveszélyes retroperitoneális vérzés) a vérzésforrás endovaszkuláris elzárása is lehetséges. Súlyos, nyílt, jelentős vérzést okozó végtagi sérülések során – különösen a prehospitalis

ellátásban – a vértelenítő mandzsetta jó kiegészítő lehet. A definitív vérzéscsillapításig permisszív hypotensio (systolés érték: 80 Hgmm, MAP: 60 Hgmm, koponyasérülés esetén systolés érték: 100 Hgmm) alkalmazása javasolt.

Vér- és folyadékpótlás

A szervezet oxigénháztartásának fontosságáról, az ehhez kapcsolódó összefüggésekről, illetve a shock definíciójáról a fejezet első részében olvashattunk. Hypovolaemia (pl. kiszáradás, folyadékhiány stb.) okozta shockban, illetve vérzéses shockban a csökkent térfogat hemodinamikai instabilitáshoz (alacsony artériás vérnyomás és perctérfogat) vezet, romlik a vér oxigénszállító kapacitása. Vérzéses shockban azonban a keringő vér minőségbeli deficitje (anaemia – hemoglobin hiánya) az artériás vér oxigéntartalmát is csökkenti, fokozva ezzel a sejtek oxigénadósságát. A kialakult súlyos szöveti oxigénhiány a celluláris energiaigényes enzimszerek működésének zavarát okozhatja, ezáltal sérül a sejtek integritása, ami sejthalálhoz, szerveletelenséghez és végső soron a szervezet halálához vezethet. Az alkalmazott transzfúzió és folyadékterápia célja tehát a vér oxigénszállító kapacitásának rendezésével a szöveti oxigenizáció optimalizálása.

Masszív transzfúzióra szoruló betegek esetén az életmentés céljából végzett transzfúzió során a beteg klinikai („ágy melletti”) ABO- és RhD-vércsoport-meghatározását követően a transzfúzió megkezdhető. A vértömlesztést ilyenkor csoportazonos vörösvérsejt-koncentrátummal végezzük, hiszen nincs idő a laboratóriumi vérvizsgálatra. Ha a betegágy melletti vércsoport-szerológiai vizsgálatok elvégzésére sincs lehetőség, akkor a transzfúziót 0 vércsoportú, lehetőleg RhD-negatív vörösvérsejt-koncentrátummal kell megkezdni. Az ilyen indikáció alapján beadott mennyiség legfeljebb 2 E lehet.



10.6.2. ábra. Masszív transzfúziós protokoll

Túlnyomással végzett transzfúzió esetén a vörösvérsejtek sérülésének veszélye miatt a nyomást nem szabad 300 Hgmm fölé emelni, valamint valamennyi alkalmazott vérvérvizsgálathoz 37 °C-ra javasolt felmelegíteni.

Általánosságban elmondható, hogy – a vérzésforrás megszüntetésével – minden egység (kb. 200 ml) vvs koncentrátum adásával egy felnőtt hematokritja kb. 3–4%-kal emelhető. A masszív vérzés során javasolt ellátási koncepció vázlatát a 10.6.2. ábra foglalja össze.

A coagulopathia kezelése

A masszív transzfúzióban részesülő betegek véralvadászavara függ a vérzés etiológiájától. A kialakuló coagulopathia súlyossága, illetve kezelhetősége alapján meg kell különböztetnünk a traumás és az egyéb „nem traumás” (pl. elektív sebészeti, gasztrointesztinális vérzés stb.) vérzéshez társuló haemostasiszavart.

A baleset okozta jelentős vérzés, szöveti károsodás és azok definitív ellátása között számottevő idő telik el. Ennek következtében a súlyosan sérült betegeknél számolnunk kell hypovolaemiával, vérzéss shockkal, hypothermiával, perifériás hypoperfúzióval és következményes laktacidózissal. A masszív szövetkárosodás, illetve szisztémás hypoperfúzió következtében nagy mennyi-

ségben thrombomodulin, protein C és szöveti plazminogén aktivátor szabadul fel, mely antikoaguláns állapotot, valamint hyperfibrinolysist okoz. A hypothermia és az acidosis rontja egyes véralvadási faktorok (enzimek) működését, fokozza a fibrinolysist, thrombocyta-diszfunkciót eredményez. A sokktalanítás során alkalmazott folyadékok (krisztalloid, kolloid, vörösvérsejt-koncentrátum) dilúció révén, míg a fennálló vérzés konzumpció révén tovább csökkenti az alvadási faktorok szintjét. Az így kialakult állapotot traumás coagulopathiának nevezük. Ha a súlyosan sérült („Injury Severity Score”, ISS > 25) beteg 7,1 alatti pH-val, 34 °C alatti testhőmérséklettel, 70 Hgmm alatti systolés vérnyomással érkezik meg, akkor a coagulopathia kialakulásának esélye meghaladja a 90%-ot.

Súlyosan sérült betegben a mielőbbi definitív vérzéscsillapítással, az adekvát szöveti perfúzió biztosításával, az acidosis és hypothermia elhárításával megelőzhető a coagulopathia kialakulása, vagy annak romlása. Ezen betegpopulációban végzett obszervációs, főként retrospektív klinikai vizsgálatok alapján jobb túlélési eredményeket érhetünk el, ha a haemostasis rendezésében alkalmazott vvs-koncentrátum és a friss fagyasztott plazma (FFP) aránya a korábban javasolt 4:1 helyett 2:1 vagy 1:1. Figyelembe kell venni azonban, hogy ezen klinikai vizsgálatok jelentős részét a harctéren végezték, ahol a

10.6.1.táblázat. Véralvadászavarok kezelése

Thrombocytaszám < 50 x G/l:	Thrombocytaszuszpenzió 0,1 E/kg
Prothrombin INR:	Friss fagyasztott plazma (FFP) 15 ml/kg Fibrinogén koncentrátum 3-4 g
Fibrinogén: < 1,0 g/l:	Cryoprecipitatum (Magyarországon nem elérhető) Fibrinogén koncentrátum 3-4 g
Tranexámsav (trauma esetén):	1 g 10 perc alatt, 1 kg 8 óra alatt
K-vitamin-antagonista hatása:	K-vitamin 10 mg iv. Prothrombinkomplex koncentrátum 20–25 IU/kg

vizsgált beteganyag (fiatal, edzett katonák), illetve a sérülések mechanizmusa (főleg penetráló és égési sérülések) eltér a civil életben (idősebb, kevésbé edzettebb populáció, főleg tompa sérülések) tapasztaltaknál.

Elektív sebészeti beavatkozások által okozott szöveti károsodás mértéke kisebb és a sebészek által kontrollált. A beteg vitális paraméterei a műtét alatt folyamatosan monitorozottak. Rendszeresen küldött laboratóriumi vizsgálatok segítségével a haemostasis jól ellenőrzött. Vérzés esetén a vér- és faktorkészítmények hamar elérhetőek, az időben alkalmazott vér- és folyadékterápia segítségével a szöveti perfúzió zavartalan, a beteg és az infúziók melegítésével a hypothermia elkerülhető. Extrém körülményektől eltekintve shock, acidosis vagy hypothermia ritkán fordul elő. Az esetlegesen kialakuló coagulopathia hátterében inkább dilúció és konzumpció áll, mely elsősorban a fibrinogén csökkenésében és thrombocytopeniában nyilvánul meg. Kezelése egyszerűbb, a haemostasis rendezése a laborvizsgálatok alapján történik (10.6.1. táblázat).

Ionzavarok rendezése

Mivel a vérkészítmények antikoagulálása nátrium-citráttal történik, masszív transzfúzió során jelentős citrátterhelésnek tehetjük ki betegünket. Ez elsősorban nagy mennyiségű FFP, ill. thrombocytakonzentrátum adásakor fordul elő. A vérbe került citrát megköti az ionizált kalciumot, így hypocalcaemiát és súlyos esetben tetániás görcsöket okozhat. Mivel a vörösvérsejt-konzentrátum csak kis mennyiségű plazmát (és így citrátot) tartalmaz, megfelelően működő és optimálisan perfundált máj esetén klinikailag szignifikáns hypocalcaemia csak extrém esetben (50 kg-os felnőtt esetén kb. 33 E vörösvérsejt-konzentrátum beadása után) alakulhat ki. Rossz májfunkció, illetve hipoperfundált máj esetén javasolt az ionizált kalcium rendszeres kontrollja és szükség esetén korrigálása.

Csecsemők, valamint veseelégtelen betegek masszív transzfúziója során hyperkalaemia alakulhat ki, ha 5 napnál régebbi vagy besugarazott vörösvérsejt-konzentrátumot használunk. Ezért ezen betegpopulációban javasolt 5 napnál nem régebbi, illetve – ha az idő engedti – mosott készítmények alkalmazása.

Ajánlott irodalom

- Adamczyk S et al.: Contribution of central venous oxygen saturation in postoperative blood transfusion decision. *Ann Fr Anesth Reanim*, 28, 522–530, 2009.
- Blood Observational Study Investigators of ANZICS-Clinical Trials Group, Westbrook A et al.: Transfusion practice and guidelines in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med*, 36, 1138–1146, 2010.
- Critical Bleeding Massive Transfusion. National Blood Authority. Australia Patient Blood Management. <http://www.nba.gov.au/guidelines/module1/contents/contents.html>. 2011.
- Dzik WH et al.: Clinical review: Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products – Massive Transfusion Consensus Conference 2011: report of the panel. *Critical Care*, 15, 242–253, 2011.
- Hardy JF, Moerloose P, Samama CM: The coagulopathy of massive transfusion. *Vox Sanguinis*, 89, 123–127, 2005.
- Kocsi S. és mtsai: Central venous oxygen saturation is a good indicator of altered oxygen balance in isovolemic anemia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 56, 291–297, 2012.
- Riskin DJ et al.: Massive Transfusion Protocols: The Role of Aggressive Resuscitation Versus Product Ratio in Mortality Reduction. *J Am Coll Surg*, 209, 198–205, 2009.
- Transzfúziós Szabályzat. Az OVSZ módszertani levele. 2. kiadás, Budapest, Országos Vérellátó Szolgálat, 2008.