

TROMBOELASTOGRAFIJA: ŠIANDIEN IR RYTOJ

**Kristina Kupčinskienė¹, Gerda Kutytė², Mantas Sauspreškis², Jūratė Kondrackienė³,
Darius Trepenaitis¹, Andrius Macas¹**

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Anesteziologijos klinika,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas,

³Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Gastroenterologijos klinika

Raktažodžiai: tromboelastografija, kraujavimas, trauma, sepsis, krešėjimo sistema.

Santrauka

Naujausios mokslo žinios leidžia į krešėjimo sistemos pusiausvyrą pažvelgti plačiau, pasitelkiant naujus krešėjimo sistemos vertinimo metodus. Klinikinėje praktikoje naudojami standartiniai laboratoriniai tyrimai, tokie kaip protrombino laikas, aktyvuotas dalinis tromboplastino laikas, trombocitų skaičius ir fibrinogeno koncentracija kraujyje, ne visada gali nustatyti koagulopatiją ir kraujavimo riziką. Tromboelastografija – tai tyrimo metodas, leidžiantis kompleksiskai įvertinti krešėjimo sistemos pusiausvyrą. Kritinių būklių ir perioperacinė kraujo krešėjimo sistemos stebėseną yra neatsiejama anesteziologo ir reanimatologo darbo dalis. Tromboelastografija yra įtraukta į atnaujintas Europos anesteziologų draugijos sunkaus perioperacinio kraujavimo valdymo bei Europos kraujavimo ir koagulopatijos valdymo sunkios traumos atveju gaires. Šiame straipsnyje apžvelgiamas įrodymais pagrįstas tromboelastografijos taikymas kasdienėje klinikinėje praktikoje ir tolimesnės šio tyrimo perspektyvos. Netolimoje ateityje tromboelastografijos taikymas bus dar platesnis, nes ji taps išmanios integruotos krešėjimo sistemos monitoravimo dalimi.

Įžanga

Krešėjimo sistemos reguliavimo mechanizmai yra labai sudėtingi, apimantys įvairius molekulinis kelius ir fiziologinius procesus. Naujausios mokslo žinios leidžia į krešėjimo sistemos pusiausvyrą pažvelgti plačiau, pasitelkiant naujus krešėjimo sistemos vertinimo metodus. Klinikinėje praktikoje naudojami standartiniai laboratoriniai tyrimai, tokie kaip protrombino laikas (PL), aktyvuotas dalinis tromboplastino laikas (DATL), trombocitų skaičius ir fibrinogeno koncentracija kraujyje, ne visada gali

nustatyti koagulopatiją [1]. Nė vienas iš šių tyrimų nėra skirtas kraujavimo rizikai ar koagulopatijos korekcijai vertinti [2]. Kritinių būklių ir perioperacinė kraujo krešėjimo sistemos stebėseną yra neatsiejama anesteziologo ir reanimatologo darbo dalis. Šiame straipsnyje apžvelgiamas įrodymais pagrįstas tromboelastografijos (TEG) taikymas kasdienėje klinikinėje praktikoje ir tolimesnės šio tyrimo perspektyvos.

Straipsnio tikslas - remiantis naujausiomis mokslinėmis publikacijomis apžvelgti pagrindines TEG taikymo indikacijas klinikinėje praktikoje bei įvertinti šio tyrimo perspektyvas netolimoje ateityje. Išnagrinėjus mokslinių straipsnių duomenis pateikti naujausias TEG taikymo indikacijas.

Tyrimo objektas ir metodas

Atlikta mokslinių publikacijų, tarptautinių gydymo gairių apžvalga ir analizė. Paieška buvo vykdoma PubMed, Medline, Cochrane duomenų bazėse. Išnagrinėti naujausi straipsniai apie TEG, šio tyrimo indikacijas ir ateities perspektyvas. Iš viso išanalizuota 45 moksliniai darbai, atrinkta 26 aktualiausių publikacijų.

TEG istorija ir taikymo principai. TEG – tai kraujo krešulio klampumo ir elastingumo savybių nustatymo metodas, įvertinantis visą trombo genėzės procesą - nuo krešulio formavimosi pradžios iki jo suirimo. Tromboelastografija buvo sukurta ir aprašyta Helmuta Harterto 1948 m. (Heidelbergas, Vokietija) [3], tačiau klinikinėje praktikoje tyrimas pradėtas taikyti tik 1974 m. kepenų transplantacijų metu [4]. Praėjus daugiau nei 40 metų nuo metodo atradimo, tromboelastografija pradėta plačiau taikyti ir kitose srityse: intensyvios terapijos skyriuose, kardiochirurgijoje, akušerijoje bei urgentinėje anesteziologijoje, esant masiviam kraujavimui sunkios traumos atveju [5]. Per paskutinius dešimt metų šio nesudėtingai valdomo ir interpretuojamo tyrimo pritaikymas dar labiau išsiplėtė. Plėtojantis tromboelastografijos technologijai ir panaudojimui, atsi-

rado dviejų tipų aparatai: tromboelastografas – TEG 5000 Hemostasis Analyzer System (Haemonetics Corp., Braintree, MA) ir rotacinė tromboelastometrija ROTEM (Tem International GmbH, Munich, Germany).

Tromboelastografija atspindi viskoelastines kraujo savybes, kurias nulemia plazmos baltymai ir fibrinogenas, trombino kiekio pokyčiai, trombocitų skaičius bei funkcija ir fibrinolizinė sistema [6]. Įprastiniai laboratoriniai krešėjimo sistemos tyrimai atspindi išorinio krešėjimo kelio (PL) arba vidinio krešėjimo kelio (DATL) ir juose dalyvaujančių faktorių ypatybes. TEG įvertina pagrindinius intravaskulinės hemostazės parametrus, todėl standartiniai tyrimai (PL, DATL) gali būti nepakitę, o TEG analizės metu stebėsime krešėjimo sistemos sutrikimą [7].

Tromboelastografijos tyrimo metu kraujo mėginys įdedamas į cilindrinę kiuvetę, kuri yra švelniai sukama imituojant lėtą veninio kraujo tėkmę. Aktyvuojama koaguliacija, o judesio pasipriešinimas vertinamas kaip krešulio formavimasis. Optinė sistema fiksuoja krešulio formavimosi greitį, stiprumą, stabilumą ir suirimą, kurie priklauso nuo krešėjimo faktorių, trombocitų funkcijos, fibrinolizės ir kitų veiksnių (įvairių ligų, aplinkos bei vaistų poveikio). TEG yra visapusiškas krešėjimo sistemos tyrimas, kuris padeda įvertinti, ar kraujyje vyrauja normokoaguliacija, ar galima koagulopatija (hiperkoaguliacija, hipokoaguliacija, hiperfibrinolizė). Tai vertinama atsižvelgiant į pagrindinius TEG parametrus: reakcijos laikas (R), laikas nuo tyrimo pradžios iki pirmųjų fibrino grandinių susidarymo atspindi plazmos krešėjimo faktorių ir cirkuliuojančių inhibitorių aktyvumą; koaguliacijos laikas (K) ir α kampas – parodo krešulio formavimosi greitį bei trombino atsipalaidavimą ir apibūdina trombocitų, fibrinogeno funkciją ir plazmos komponentus, esančius ant trombocitų paviršiaus; maksimali amplitudė (MA) – vaizduoja maksimalų krešulio stiprumą, atspindi fibrino ir trombocitų skaičių ir funkcijas; LY30- nusako, koku greičiu amplitudė mažėja per 30 minučių nuo MA, atspindi fibrinolizę [6, 8-12].

Sunkią traumą patyrusių pacientų koagulopatijos vertinimas. Sunkios traumos metu ūminė trauminė koagulopatija (ŪTK) gali atsirasti jau nelaimingo įvykio metu, o stacionarizavimo metu nustatoma iki 25-35 proc. atvejų. Ši būklė yra siejama su dideliu mirtingumu, todėl būtinas skubus ir tikslus jos gydymas. Su trauma susijusių krešėjimo sistemos sutrikimų patogenezės suvokimas per pastaruosius metus pasikeitė dramatiškai. Klasikinė su trauma susijusi koagulopatija buvo apibūdinama kaip krešėjimo proteazių netekimas, jų koncentracijos sumažėjimas arba disfunkcija. Proteazių netekimas atsiranda nukraujavus, jų koncentracijos sumažėjimą sąlygoja masyvi infuzoterapija, o proteazių disfunkcija progresuoja dėl hipotermijos ir acidozės poveikio fermentų funkcijai [13]. Traumos sukelta

koagulopatija arba trauminio šoko koagulopatija anksčiau buvo apibūdinama kaip plazmos krešėjimo rodiklių, tokių kaip SPA, TNS arba DATL, padidėjimas [14,15]. Pastaraisiais metais atliktos studijos rodo, kad viskoelastiniai viso kraujo tyrimo metodai (TEG, ROTEM) daug tiksliau atspindi šią koagulopatiją ir gali padėti diferencijuojant skirtingas jos formas, kurios dažnai kinta to paties susirgimo metu: nuo hiperkoaguliacijos iki hipokoaguliacijos ar net hiperfibrinolizės [16].

Atliktų studijų duomenimis, naudojant tromboelastografiją sunkios traumos metu, daliai ligonių dėl kraujagyslių endotelio pažeidimo ir glikokalikso degradacijos galima nustatyti endogeninių heparinoidų poveikį, kurių negalima iširti įprastiniais krešėjimo sistemos tyrimais [11]. Įrodyta, kad šiems ligoniams būna sunkesnis audinių ir endotelio pažeidimas, padidėjęs uždegiminis atsakas, koagulopatija, vyksta hiperfibrinolizė, C proteino sunaudojimas ir yra reikalingas didesnis transfuzijos komponentų kiekis [11]. Skubus trauminės koagulopatijos tipo nustatymas tromboelastografiniu metodu yra svarbus, siekiant užtikrinti tikslią terapiją: skirti šviežiai šaldytą plazmą, trombocitus, fibrinogeną ar antifibrinolizinius medikamentus pacientams, kuriems nustatoma akivaizdi hipokoaguliacija ir/ar hiperfibrinolizė. Paskutinių metų tyrimai rodo, kad tromboelastografijos naudojimas hemostazės vertinimui ir TEG parentas kraujo komponentų trasfuzijos valdymas, esant masyviam kraujavimui, reikšmingai pagerino pacientų išgyvenamumą, sumažino hemotransfuzijų kiekį bei kaštus [9]. Sunkios traumos metu tromboelastografijos parametrai koreliuoja su pacientų išgyvenamumu [17-20].

Tromboelastografija kaip patikimas koagulopatijos vertinimo metodas yra įtrauktas į 2013 m. atnaujintas Europos anesteziologų draugijos sunkaus perioperacinio kraujavimo valdymo bei Europos kraujavimo ir koagulopatijos valdymo sunkios traumos atveju gaires. Tyrimo nauda valdant masyvų kraujavimą yra neabejotina, tai atspindi vis didėjantis rekomendacijų skaičius bei patikimumo ir kokybės lygmuo jose [7, 21].

TEG ir sepsis. Viskoelastiniai kraujo tyrimai yra labai svarbūs diagnozuojant koagulopatiją bei prognozuojant mirtingumą sepsiu sergantiems pacientams. Sepsio ir jo sukeltų komplikacijų patogenezė yra labai sudėtinga, apimanti įvairius molekulinis pakitimus. Sepsio metu organizme aktyvuojami uždegiminio atsako sindrome dalyvaujantys citokinai, kurie sąveikauja su krešėjimo sistemos komponentais.

Atliktų studijų metu, pacientams sergantiems sepsiu be DIK sindromo, perioperaciniu laikotarpiu buvo nustatyta hiperkoaguliacinė būklė (padidėjęs krešulio stiprumas, greitesnis krešulio formavimasis). Ryškiausia hiperkoaguliacija pastebėta sepsio diagnozės nustatymo metu. Ženkli

hipokoaguliacija (sumažėjęs krešulio stiprumas ir lėtesnis krešulio formavimasis, kurie atsirado dėl trombocitų ir krešėjimo faktorių išsekimo) tyrimuose yra siejami su padidėjusia mirtingumo rizika [22]. Ši būklė dažniausiai nustatoma sepsiu sergantiems pacientams su sunkiu DIK sindromu [22].

Tromboelastografija atspindi ne tik sepsiu sergančių pacientų krešėjimo pusiausvyros sutrikimus, bet ir jų būklės sunkumą. Pacientai, kuriems TEG metodu nustatyta hipokoaguliacija, buvo įvertinti daugiau balų pagal SOFA ir DIK sunkumo skales, lyginant su pacientais, kuriems nustatyta hiperkoaguliacija. Tyrimų duomenimis, šioje pacientų grupėje hipokoaguliacija yra siejama su padidėjusiu mirtingumu. Sunkaus sepsio metu MA parametras išliko pastovus nuo stacionarizavimo praėjus net keturioms dienoms [23]. Įdomūs krešėjimo sistemos pakitimai buvo nustatyti sveikų savanorių grupėje, kuriems buvo sukelta endotoksemija. Šiems asmenims pasireiškė reikšmingi krešėjimo sistemos pokyčiai: TNS padidėjimas, DATL, trombocitų kiekio ir agregacijos sumažėjimas, tačiau TEG bendras krešulio stiprumas (G) buvo padidėjęs. Pirmosiomis valandomis po endotoksino suleidimo kraujyje buvo padidėjusi fibrinolizė, tačiau vėliau ji sumažėdavo. Tuo tarpu tiriant fibrininio krešulio savybes plazmoje, buvo nustatyta, kad didėja krešulio atsparumas tPA (audinių plazminogeno aktyvatoriaus) sukeltai fibrinolizei. Šie tyrimai padėjo atskleisti, kad fibrinolizė plazmoje ir kraujyje nėra identiški procesai. Dėl šios priežasties TEG tyrimas yra pranašesnis - įvertina plazmos ir kraujo ląstelių indėlį į krešėjimo ir fibrinolizės procesą, sukeltą ūmaus uždegimo [24]. Pasinaudojant viskoelastiniais tyrimo metodais galima pagerinti ankstyvą sepsio diagnostiką ir nustatyti pacientus, kuriems yra didelė DIK sindromo rizika bei pagerinti šių pacientų išgyvenamumą [23, 24].

Tromboelastografija ateityje. Šiuo metu tromboelastografija dažniausiai yra atliekama universitetinėse ligoninėse arba dideliuose gydymo centruose. Įrodymų lygmuo susijęs su tromboelastografijos taikymu kiekvienais metais tampa vis svarbesnis [7, 21]. Paskutiniu metu pasirodo vis daugiau straipsnių, kuriose teigiama, kad TEG turėtų tapti neatsiejama kiekvienos medicinos įstaigos diagnostinės įrangos dalimi, o kai kurių mokslininkų nuomone, dalyje klinikinių situacijų būtų galima atsakyti įprastinių kraujo krešėjimo sistemos tyrimų ir pasitelkti tikslesnę TEG metodiką [10].

Daugelį metų moksliniuose tyrimuose ir klinikinėje praktikoje buvo remtasi klasikine krešėjimo sistemos faktorių kaskada, kuri nevisiškai atspindi koaguliacijos procesus. Prieš dešimtmetį Monroe kartu su kolegomis pristatė naują, ląstelinį lygmenį paremtą krešėjimo teoriją, kuri buvo plačiai pripažinta kaip tiksliau apibūdinanti sąveiką

tarpląstelių, baltymų ir trombocitų [25, 26]. Krešėjimo sistemos sutrikimų patogenezė yra ypač sudėtinga ūmių stresinių būklių metu. Jai įtakos turi stresinių hormonų, kraujagyslių endotelio, krešėjimo faktorių, antikoagulantų, fibrinolitikų ir uždegiminių mediatorių sąveika. Ostrowski ir kt. atlikto tyrimo duomenimis sunkaus audinių pažeidimo metu krešėjimo sistemos reguliavime labai svarbų vaidmenį atlieka kraujagyslių endotelyje esantis glikokaliksas, uždegimo mediatoriai, streso hormonai [11]. Paskutinių metų krešėjimo sistemos tyrimai atskleidė naujus labai sudėtingus reguliavimo mechanizmus, todėl pažangiausiuose tyrimų centruose ieškoma naujų metodų, kurie leistų įvertinti krešėjimo sistemos pusiausvyrą papildomai tiriant kraujagyslių endotelio funkciją. Manoma, kad netolimoje ateityje TEG taps išmanios integruotos krešėjimo sistemos monitoravimo dalimi. Tromboelastografija atspindi dalį krešėjimo sistemos pusiausvyros sutrikimų, tačiau neabejojama, kad netolimoje ateityje TEG metodika taps sudėtingesnė ir ją papildys įvairūs kraujagyslių endotelio funkcijos tyrimai.

Šiuo metu tromboelastografija daugiausia naudojama vertinant koaguliacijos savybes, tačiau ateityje turėtų būti plačiau tyrinėjama siekiant suprasti pagrindinius fiziologinio ir psichologinio streso bei kraujo komponentų sąveikos mechanizmus. Įvairūs stresiniai veiksniai, tokie kaip emocinė įtampa, depresija, nerimas, fizinis krūvis, temperatūra, hipoksija ar hiperoksija gali keisti hemostazę veikdami neuroendokrininės sistemos atsaką: simpatinės sistemos sukeliama katecholaminų, pagumburio-hipofizės-antinksčių ašies – kortizolio išsiskyrimą, imuninės sistemos poveikį leukocitų aktyvacijai/mobilizacijai, hemolizei, endotelio pažeidimui, hemokoncentracijai [10]. Įvairūs stresiniai veiksniai turi įtakos hemostazės fiziologijai veikdami kraujagyslių endotelį ir endotelio-trombocitų sąveiką, šiuos pakitimus įgalins nustatyti integruota TEG-endotelio ląstelių sąveikos tyrimo sistema. TEG bus svarbi tiriant hemostazės patofiziologinius pakitimus, kaip atsaką į stresą [10].

Išvados

TEG taikymas anesteziologijoje ir intensyvioje terapijoje užima vis svarbesnį vaidmenį kasdieninėje klinikinėje praktikoje. Kritinių būklių metu TEG leidžia nustatyti ir koreguoti krešėjimo pusiausvyros sutrikimus. TEG pagalba galima monitoruoti transfuzijos komponentų apimtį ir pagerinti pacientų išgyvenamumą. Netolimoje ateityje TEG taps išmanios integruotos krešėjimo sistemos monitoravimo dalimi.

Literatūra

1. Schochl H, Forster L, Woidke R. et al. Use of rotation thromboelastometry (ROTEM) to achieve successful treatment of polytrauma with fibrinogen concentrate and prothrombin

- complex concentrate. *Anaesthesia*. 2010;65(2):199-203.
2. Afshari A, Wikkelsø A, Brok J et al. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion (Review). *The Cochrane Collaboration*. 2011;(3):CD007871.
 3. Hartert H. Thrombelastography, a method for physical analysis of blood coagulation. *Z Gesamte Exp Med*. 1951; 117(2):189-203.
 4. Howland S, Castro EB, Fortner JB. et al. Hypercoagulability. Thrombelastographic monitoring during extensive hepatic surgery. *Arch Surg*. 1974;108(4):605-8.
 5. Whitten CW, Greulich PE. Thromboelastography: Past, Present, and Future. *Anesthesiology*. 2000;92(5):1223-5.
 6. Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML. et al. Admission rapid thrombelastography can replace conventional coagulation tests in the Emergency Department: experience with 1974 consecutive trauma patients. *Annals of Surgery*. 2012;256(3):476-86.
 7. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V. et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Critical care*. 2013;17(2):R76.
 8. Davenport R, Manson J, De'Ath H et al. Functional Definition and Characterisation of Acute Traumatic Coagulopathy. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2652-8.
 9. Ostrowski SR, Sørensen AM, Larsen CF. et al. Thrombelastography and biomarker profiles in acute coagulopathy of trauma: a prospective study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2011;19:64.
 10. Peng HT, Rhind SG. Thromboelastographic study of Psychophysiological Stress: A Review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013:Epub ahead of print.
 11. Ostrowski SR, Johansson PI. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(1):60-6.
 12. Jeger V, Zimmermann H, Exadaktylos AK. The Role of Thrombelastography in Multiple Trauma. *Emergency Medicine International*. 2011;2011:895674.
 13. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Current Opinion in Critical Care*. 2007;13(6):680-5.
 14. Hess JR, Brohi K, Dutton RP. et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma*. 2008;65(4):748-54.
 15. Frith D, Brohi K. The acute coagulopathy of trauma shock: clinical relevance. *Surgeon*. 2010;8(3):159-63.
 16. Johansson PI, Stissing T, Bochsén L. et al. Thrombelastography and thromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009;17:45.
 17. Carroll RC, Craft RM, Langdon RJ. et al. Early evaluation of acute traumatic coagulopathy by thrombelastography. *Transl Res*. 2009;154(1):34-9.
 18. Schöchl H, Frietsch T, Pavelka M. et al. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma*. 2009;67(1):125-31.
 19. Theusinger OM, Wanner GA, Emmert MY. et al. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry (ROTEM) is associated with higher mortality in patients with severe trauma. *Anesth Analg*. 2011;113(5):1003-12.
 20. Tauber H, Innerhofer P, Breitkopf R. et al. Prevalence and impact of abnormal ROTEM(R) assays in severe blunt trauma: results of the 'Diagnosis and Treatment of Trauma-Induced Coagulopathy (DIA-TRE-TIC) study. *Br J Anaesth*. 2011;107(3):378-87.
 21. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P. et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30(6):270-382.
 22. Brenner T, Schmidt K, Delang M. et al. Viscoelastic and aggregometric point-of-care testing in patients with septic shock – cross-links between inflammation and haemostasis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(10):1277-90.
 23. Ostrowski SR, Windeløv NA, Ibsen M. et al. Consecutive thrombelastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality: a prospective study. *Crit Care*. 2013;28(3):317.e1-11.
 24. Ostrowski SR, Berg RM, Windeløv NA. et al. Discrepant fibrinolytic response in plasma and whole blood during experimental endotoxemia in healthy volunteers. *PLoS One*. 2013;8(3):e59368.
 25. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85(6):958-65.
 26. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(1):1-11.

THROMBOELASTOGRAPHY: TODAY AND IN THE FUTURE

**K. Kupčinskienė, G. Kutytė, M. Sauspreškis,
J. Kondrackienė, D. Trepenaitis, A. Macas**

Key words: thromboelastography, bleeding, trauma, sepsis, coagulation system.

Summary

Recently, an increasing number of studies, has allowed us to look to the coagulation system tests from a new perspective. In clinical practice, conventional tests such as prothrombin time, activated partial thromboplastin time, platelet count and fibrinogen levels that have been used for a long time may not always correspond to the modern diagnostic standards. Thromboelastography is a test that allows us to look to the coagulation system from a different perspective. Thromboelastography is already included in updated European Society of Anaesthesiology Guidelines on the management of severe perioperative bleeding and the management of bleeding and coagulopathy of severe trauma. Thromboelastography also allows to diagnose early DIC syndrome or coagulopathy in sepsis and that may lead to improved patient survival rate. Currently, thromboelastography is mainly used for the assessment of coagulation properties but its prospects are high. It is believed that in the near future, thromboelastography will become a part of comprehensive assessment of coagulation system in the routine clinical practise.

Correspondance to: kristina_savinovaitė@yahoo.com
Gauta 2014-03-17

HEMOFILTRACIJA KARDIOLOGINĖJE REANIMACIJOJE

Pranas Šerpytis^{1,2}, Giedrius Navickas², Mantė Agnė Jurkevičiūtė³

¹Vilniaus universiteto Širdies ir kraujagyslių ligų klinika, ²Vilniaus universiteto Kardiologijos ir angiologijos centras, ³Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: hemofiltracija, ūmus širdies nepakankamumas, ūmus inkstų nepakankamumas.

Santrauka

Hemofiltracijos metodas pirmą kartą aprašytas 1977 metais P. Kramer ir bendraautorių diuretikams atspariai hipervolemijai gydyti. Nuo to laiko hemofiltracijos aparatas pasikeitė technologiškai, pakito jo pritaikymo praktikoje indikacijos ir šiandien tai yra vienas pagrindinių pakaitinės inkstų terapijos metodų intensyvosios terapijos skyriuose. Moksliniais tyrimais įrodyta, kad hemofiltracijos metodo taikymas išsivysčius ūmiam inkstų nepakankamumui pagerina išgyvenamumą. Ankstyva hemofiltracijų pradžia susijusi su geresnėmis baigtimis. Pristatytas klinikinis atvejis parodo, kaip laiku panaudotas veno-veninės hemofiltracijos metodas gali pagerinti baigtis išsivysčius ūmiam širdies nepakankamumui ir su tuo susijusioms komplikacijoms intensyvosios kardiologijos skyriuje.

Įvadas

Ūmus inkstų nepakankamumas – dažna ūmių būklių komplikacija. Įrodyta, kad kas penktam intensyvosios terapijos skyrių pacientui išsivysto ūmus inkstų nepakankamumas ir iš jų 17 proc. prireikia pakaitinės inkstų terapijos [1]. Ūmus inkstų nepakankamumas yra nepriklausomas mirštamumo rodiklis ir siekia 60 proc. [2]. Kardiologinėje reanimacijoje ūmus inkstų nepakankamumas dažniausiai išsivysto kaip ūmaus širdies nepakankamumo komplikacija. Šiuo atveju patofiziologiniai mechanizmai susiję su inkstų hipoperfuzija, uždegiminiu atsaku ir neurohumoraliniais pokyčiais. Inkstų funkcijos pablogėjimas lemia tolesnę ne tik širdies, bet ir kitų organų pažeidimą [3]. Todėl labai svarbu kaip galima greičiau atstatyti sutrikusią inkstų funkciją. Daugelį metų hemodializės taikymas buvo vienintelis gydymo būdas esant ūmiam inkstų nepakankamumui, tačiau esant hemodinaminiam nestabilumui hemofiltracijos metodo taikymas užtikrina mažesnius kraujo tūrio

pokyčius, lengviau reguliuoti skysčių, elektrolitų, šarmų-rūgščių pusiausvyrą [4]. Tai ypač svarbu kardiologinėje reanimacijoje, kur hemodinamiškai nestabilūs pacientai sudaro didžiąją gydomų ligonių dalį.

Klinikinio atvejo aprašymas

Pacientė V. G., 70 metų amžiaus, greitosios medicinos pagalbos medikų pristatyta į Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Kardiologijos reanimacijos ir intensyvosios terapijos skyrių, aplenkiant priėmimo skyrių. Pacientė skundėsi sunkumu krūtineje. Diagnozė hospitalizuojant – ūmus miokardo infarktas.

Ligos anamnezė surinkta iš greitosios medicinos pagalbos medikų: ligonei apie parą laiko skaudėjo už krūtinkaulio. Į gydymo įstaigą pacientė nesikreipė. Apie gydymą namuose nepavyko surinkti duomenų, giminaičių neturi. Namuose sunkios būklės pacientę aptiko kaimynai, kurie iškvietė greitąją pagalbą. Remiantis medicinine dokumentacija, ligonė serga pirmine arterine hipertenzija su komplikacijomis (kardiopatija, nefropatija) ir vestibuliniu sindromu. Persirgusi 3 insultus. Prieš metus gydėsi stacionare dėl nestabilios krūtinės anginos, prieširdžių virpėjimo paroksizmų. Išrašant iš ligoninės, skirtas antihipertenzinis gydymas, dėl dažnų prieširdžių virpėjimo paroksizmų paskirtas varfarinas. Apie pacientės pastaruoju metu vartotus vaistus duomenų nėra.

Būklė atvykus sunki: pacientė mieguista, kontaktas labai silpnas. Lūpose cianozė, oda blyški. Kvėpavimas paviršutiniškas, kvėpavimo dažnis 30 k./min., deguonies saturacija 85%, tiekiant O₂ per nosines kaniules. Plaučiuose abipus vezikulinis alsavimas, staziniai karkalai. Širdies veikla aritmiška, tachistoliija – 132 k./min., AKS 105/60 mmHg. EKG – PV tachistoliija, ST elevacija V2-6, I, aVL derivacijose, QS kompleksas V2-3, reciprokinės ST depresijos III, aVF derivacijose.

Laboratoriniai tyrimai: troponinas 12,088 μg/l, CK-MB 35,77 mkg/l, laktatas 16,8 mmol/l, prokalitoninas 14,05 ng/ml, BNP 1026,4 ng/l, leukocitozė (16,8*10⁹/l), hiperglikemija (10,0 mmol/l), hipokalemija (3,4 mmol/l),

uremija (43,9 mmol/l), hiperkreatininemija (606 mkmol/l), CRB 104,4 mg/l, pailgėjęs ADTL (175,8 s), ASAT 383 U/l ir ALAT 226 U/l.

Krūtinės ląstos rentgenografija gulint: plaučiai oringi. Fibroziniai plaučių pakitimai. Skysčio pėdsakai kairėje pleuros ertmėje. Kardiomegalija.

Ultragarsinis širdies tyrimas: visų širdies ertmių dilatacija. Kairiojo skilvelio inotropija ženkliai sumažėjusi, išmetimo frakcija <20 proc. Plati akinezė tarpkilvelinėje pertvaroje ir kairiojo skilvelio viršūnėje. Mitralinio ir triburio vožtuvų III^o nesandarumai. Prieširdžių III^o dilatacija. Plautinė hipertenzija.

Dėl progresuojančio kvėpavimo funkcijos nepakankamumo pacientė intubuota, pradėta dirbtinė plaučių ventiliacija. Išryškėjus hipotenzijai iki 60/50 mmHg, paskirtas dopaminas infuzija 12 mg/kg/val. per dozatorių. Stabilizavus pacientės būklę, skubos tvarka atlikta koronarografija. Nustačius priekinės tarpkilvelinės arterijos (RIA) okliuziją, įleistas intraaortinis balionas kontrapulsacijai (IABKP) ir pradėta perkutaninė koronarinė intervencija. Jos metu iš RIA okliuzijos vietos atsiburbta trombų ir stenozė stentuota vaistais dengtu stentu. Atstatyta TIMI 2-3 kraujotaka RIA baseine. Suleista nitratų, boliusas integrilino.

Po intervencijos pacientės būklė blogėjo. Ryškėjo šokas – stebėtas mikrocirkuliacijos sutrikimas galūnėse, klinikinis plaučių edemos vaizdas. Hipotenzijai koreguoti didėjančiomis dozėmis skirtas adrenalinas, dopaminas ir dobutaminas. Pacientei paskirta infuzoterapija, antiagregantai, heparinas per dozatorių, diuretikai, koreguotas elektrolitų, šarmų - rūgščių balansas.

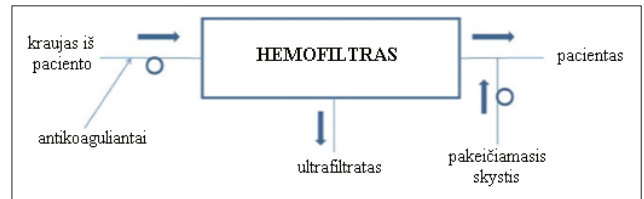
Ketvirtą hospitalizacijos parą progresavo inkstų funkcijos nepakankamumas. Stebėta hiperkreatininemija (606 mkmol/l), uremija (30,7 mmol/l), diuretikų fone (furosemido 200 mg boliusu 5 ml/min) mažėjanti diurezė iki 1,3 l per parą. Nuspręsta pradėti nepertraukiamą veno-veninę hemofiltraciją. Hemofiltracija pradėta 100 ml/h greičiu ir didinta iki 150 ml/h. Pakeičiamoji inkstų terapija nepertraukiamai taikyta 44 valandas ir, pagerėjus inkstų funkcijai, sustabdyta (kreatininas 606 à 219 mkmol/l, šlapalas 30,7 à 13,7 mmol/l). Būklei stabilizavusis taikytos hemodializės.

Gydymo eigoje bendra būklė stabilizuota. Išnykus vazopresorių poreikiui, pašalintas IABKP balionėlis. Atsistatė diurezė. Išliekant ilgalaikės dirbtinės plaučių ventiliacijos poreikiui, suformuota perkutaninė dilatacinė tracheostomija. Po 18 hospitalizacijos dienų, esant stabiliai būklei, ligonė reanimobiliu pervežta į M. Marcinkevičiaus ligoninę.

Nustatyta galutinė diagnozė: nestabili koronarinė širdies liga. Ūminis Q (+) platus priekinis miokardo infarktas su ST segmento pakilimu, I tipas. RIA PKI ir stentavimas.

Kairiojo skilvelio silpnumas (kairiojo skilvelio išmetimo frakcija <20proc.). Širdies nepakankamumas Killip IV: kardiogeninis šokas. Daugybines organų disfunkcijos sindromas. Posthipoksinė encefalopatija. Kritinių būklių polineuropatija. Širdies ritmo ir laidumo sutrikimai: permanentinis prieširdžių virpėjimas. III^o mitralinio vožtuvo nesandarumas. II-III^o triburio vožtuvo nesandarumas. Pirminė arterinė hipertenzija, II^o AKS padidėjimas, labai didelė rizikos grupė. Mišri išeminė, aritmogeninė, hipertenzinė kardiomiopatija. Hipertenzinė nefropatija. Bronchitas. Būklė po persirgtų 3 galvos smegenų insultų.

Literatūros apžvalga. Hemofiltracija – tęstinės pakaitinės inkstų terapijos metodas, taikomas išsivysčius ūmiam inkstų funkcijos nepakankamumui [2]. Remiantis AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) kriterijais, ūmus inkstų nepakankamumas yra staigus (išsivystantis per 48 valandas)



1 pav. Hemofiltracijos metodo schema

1 lentelė. Indikacijos pakaitinei inkstų terapijai [2,4,5,11-15]

1. Ūmus inkstų nepakankamumas su:
<ul style="list-style-type: none"> • Plaučių edema (atspari diuretikams) • Hiperkalemija (>6.5 mmol/l) • Natris <110 mmol/l arba >160 mmol/l • Metabolinė acidozė (pH <7,1) • Greitai didėjantis šlapalas/kreatininas (arba šlapalas >35 mmol/l, kreatininas >400 mmol/l) • Simptominė uremija: encefalopatija, perikarditas, kraujavimas, pykinimas, niežulys • Oligurija (<200 ml per 12 val.) /anurija (<50 ml per 12 val.)
2. Intoksikacija
Apsinuodijimas vandenyje tirpiaisiais ir mažai su baltymais susijungiančiais vaistais ir toksinais: litis, metanolis, etileno glikolis, salicilatai, barbituratai, metforminas, aminoglikozidai, metronidazolis, karbapenemai, cefalosporinai, dauguma penicilinų.
3. Sunkus sepsis
Hemofiltracijos metu pašalinami uždegiminiai mediatoriai ir sumažinamas simpatomimetikų poreikis bei pagerinamas išgyvenamumas.
4. Hipertermija >40 °C

inkstų funkcijos sutrikimas, apibrėžiamas serumo kreatinino padidėjimu $>26,4 \mu\text{mol/l}$, serumo kreatinino padidėjimu $\geq 50\%$ arba oligurija ($<0,5 \text{ ml/kg/val}$ per >6 valandas) [5].

Hemofiltracijos metodas pirmą kartą aprašytas 1977 metais P.Kramer ir bendraautorių diuretikams atspariai hipervolemijai gydyti [6]. Nuo to laiko hemofiltracijos aparatas pasikeitė technologiškai, pakito jo pritaikymo praktikoje indikacijos ir šiandien tai yra vienas pagrindinių pakaitinės inkstų terapijos metodų intensyviosios terapijos skyriuose. Hemofiltracijos aparato pagrindinės dalys yra siurblys, filtras ir ekstrakorporinių vamzdelių sistema. Dviejų kanalų kateteris įleidžiamas į *v.femoralis* arba *v.jugularis int./v.subclavia* (veno-veninė hemofiltracija). Kateteris prijungiamas prie vamzdelių sistemos ir kraujas per juos pumpuojamas į filtrą su pusiau pralaidžia membrana. Per filtrą pratekėjęs kraujas sugražinamas atgal į organizmą per dvikanalį kateterį (1 pav.). Aparato veikimo principas pagrįstas konvekcijos metodu – filtre dėl hidrostatinio spaudimo plazmos vanduo su jame esančiomis molekulėmis pereina per pusiau pralaidžią membraną ir susidaręs ultrafiltratas yra pašalinamas. Per filtrą pereina tik maža ir vidutinio dydžio molekulės ($<50\,000 \text{ D}$). Ultrafiltrato netektis kompensuojama pakeičiamaisiais tirpalais [2,5]. 1 lentelėje pateikiamos indikacijos hemofiltracijai taikyti.

Yra mažai publikuotų straipsnių, nagrinėjančių hemofiltracijos metodo pritaikymą kardiologinėje reanimacijoje, kadangi tokių skyrių pasaulyje yra nedaug, o šio pakaitinės inkstų terapijos metodo taikymas yra labai brangus. Hemofiltracija, kardiologinės reanimacijos pacientams išsivysčius ūmiam inkstų nepakankamumui, taikoma daugiausia remiantis kitų skyrių patirtimi.

Nėra visuotinai priimtų rekomendacijų, kada reikėtų pradėti hemofiltraciją, tačiau yra nemažai straipsnių, pabrėžiančių hemofiltracijos iniciacijos pradžios ir klinikinį baigčių ryšį [7-10]. S.M. Bagshaw organizuotame prospektyviniame stebėjimo multicentriniame tyrime dalyvavo 54 intensyviosios terapijos padaliniai 23 šalyse, stebėti 1238 pacientai. Pacientai buvo išskirti į dvi grupes: ankstyvąją ir vėlyvąją pagal šlapalo ir kreatinino reikšmes prieš pradedant pakaitinę inkstų terapiją. Vėlyva pradžia buvo susijusi su didesniu mirtingumu, ilgesne pakaitinės inkstų terapijos trukme ir ilgesne hospitalizacija. Taip pat rezultatuose atspindėjo tai, kad kreatininas buvo jautresnis rodiklis už šlapalą apsprendžiant pakaitinės inkstų terapijos pradžią [8]. Tuo tarpu PICARD tyrimo metu remtasi šlapalo dydžiu. Nustatyta, kad hemofiltracijos pradžia esant šlapalui $<27 \text{ mmol/l}$ susijusi su geresniu išgyvenamumu [10]. 2012 metais atliktame retrospektyviniame tyrime tirti 67 pacientai su ūmiu inkstų nepakankamumu ir hipotenzija, kuriems buvo taikyta hemofiltracija. Nustatyta, kad šlapimo kiekis

$<500 \text{ ml}$ per 12 valandų prieš pradedant taikyti hemofiltraciją yra nepriklausomas 60 dienų mirtingumo rizikos veiksnys [7]. M. Ostermann apžvalginiame straipsnyje išanalizuoti 2 randomizuoti kontroliuojamieji, 2 prospektyviniai ir 13 retrospektyvinių tyrimų. Prieita išvados, kad sprendimas pradėti hemofiltraciją kritinės būklės pacientams su ūmiu inkstų nepakankamumu turėtų būti paremtas paciento būklės sunkumo laipsniu, jo kitimu dinamikoje, oligurijos, skysčių pertekliaus buvimu ir atsižvelgiant į kitų organų funkcijos sutrikimus, o ne vien remiantis konkrečiomis šlapalo ar kreatinino reikšmėmis [9].

Duomenis apie šio metodo reikšmę išgyvenamumui pateikia kelios studijos. Vienos jų metu tirti pacientai po kardiologinių operacijų su ūmiu inkstų nepakankamumu. Hospitalinis mirštamumas pacientų grupėje, kuriems taikyta hemofiltracija, buvo 22 proc., o grupėje be hemofiltracijų – 43 proc. [10]. Kitoje studijoje lyginta hemofiltracijų ir hemodializų įtaka išgyvenamumui. Tirti pacientai po kardiologinių operacijų su išsivysčiusiu kardiogeniniu šoku ir ūmiu inkstų nepakankamumu. Nurodoma, kad pacientų, kuriems taikyta hemofiltracija, grupėje 30 dienų mirštamumas buvo 42 proc., o hemodializų grupėje – 59 proc. [16].

Išvados

1. Hemofiltracija pagerina pacientų su ūmiu inkstų nepakankamumu išgyvenamumą.
2. Ankstyva hemofiltracija susijusi su geresniu išgyvenamumu išsivysčius ūmiam inkstų nepakankamumui.
3. Hemofiltracijos metodas gali būti naudojamas kardiologinėje reanimacijoje pacientams su nestabilia hemodinamika, kuriems reikalinga pakaitinė inkstų terapija.

Literatūra

1. Sigurdsson MI, Vesteinsdottir IO, Sigvaldason K. et al. Acute kidney injury in intensive care units according to RIFLE classification: a population-based study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56(10):1291-7.
2. Baker A, Green R. Renal replacement therapy in critical care. *ATOTW* 2010;194.
3. Karajala V, Kellum JA. Kidney in acute heart failure and cardiogenic shock. *New York, Spirig* 2010;281-5.
4. Hoste EAJ, Dhondt A. Clinical review: Use of renal replacement therapies in special groups of ICU patients. *J Crit Care* 2011;16:201-11.
5. Deepa C, Muralidhar K. Renal replacement therapy in ICU. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012;28:386-96.
6. Kramer P, Wigger W, Rieger J. et al. Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr* 1977;55:1121-2.
7. Oh IM, Lee JH, Yoo KH. et al. Risk factors for mortality in patients with acute kidney injury and hypotension treated with

- continuous veno-venous hemodiafiltration. *Kidney Res Clin Pract* 2012;31:214–8.
8. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R. et al. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *J Crit Care* 2009;24:129-40.
 9. Ostermann M, Dickie H, Barrett NA. Renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury - when to start. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(6):2242–8.
 10. Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E. et al. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:915-9.
 11. Boyau OJ, Honore PM, Perez P. et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013;39:1535–42.
 12. Servillo G, Vargas M, Pastore A. et al. Immunomodulatory Effect of Continuous Venovenous Hemofiltration during Sepsis: Preliminary Data. *BioMed Research International* 2013;108951.
 13. Codreanu O, Rezneac L. Influence of continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) on procalcitonin concentrations in patients with sepsis. *E J Anaesthesiology* 2013;30:194.
 14. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012;380(9843):756–66.
 15. Rimmelé R, Kellum JA. High – volume haemofiltration in the intensive care unit. *Anaesthesiology* 2012;116(6):1377-87.
 16. Vidal S, Richebé P, Barandon L. et al. Evaluation of continuous veno-venous hemofiltration for the treatment of cardiogenic shock in conjunction with acute renal failure after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:572-9.

HAEMOFILTRATION IN CARDIAC INTENSIVE CARE UNIT: A CLINICAL CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE

P. Šerpytis, G. Navickas, M. A. Jurkevičiūtė

Key words: haemofiltration, acute heart failure, acute renal failure.

Summary

Continuous haemofiltration was first described by P. Kramer in 1977 for the treatment of diuretic-unresponsive fluid overload. Since that time this treatment has undergone technical and conceptual evolution. Today it is one of the main renal replacement therapy in the intensive care unit. Many researches have shown that the application of this method improves survival in case of acute renal failure. Early start of haemofiltration is associated with better outcome. Our clinical case illustrates how timely used veno-venous haemofiltration method improves survival in case of acute heart failure and acute renal failure, as a complication. It also contains the most recent literature on haemofiltration method and its application in intensive care unit.

Correspondence to: pranas.serpytis@santa.lt

Gauta 2014-04-25