

LIJEČENJE POREMEĆAJA KOAGULACIJE U NEUROKIRURŠKIH BOLESNIKA

DINKO TONKOVIĆ

Klinički bolnički centar Zagreb, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb, Hrvatska

Poremećaji koagulacije u neurokirurgiji uzrokovani su brojnim čimbenicima koji uključuju preoperacijski koagulacijski status bolesnika, uzimanje antikoagulacijskih i antiagregacijskih lijekova, krvarenje zbog intrakranijske patologije te krvarenje kao komplikaciju kirurškog zahvata. Kako i mala količina intrakranijskog krvarenja može biti smrtonosna, zbrinjavanje zahtijeva suradnju neurokirurga i anesteziologa te primjenu suvremenih načela dijagnostike i liječenja koagulacijskih poremećaja. Posebno su zahtjevni hitni neurokirurški zahvati kada je liječenje usmjereno na što ranije stvaranje stabilnog ugruška, zaustavljanje i sprječavanje daljnjeg krvarenja kako bi se izbjegla sekundarna ozljeda mozga. Dijagnoza i liječenje se zasniva na poznavanju moderne teorije hemostaze temeljene na staničnoj i molekularnoj razini koja odgovara stvarnim događanjima u organizmu. To uključuje primjenu modernih tehnologija za procjenu koagulacije viskoznoelastičnim testovima koji točnije i brže pokazuju patološke promjene u koagulaciji od standardnih testova. U liječenju prednost ima ciljana terapija nadoknada specifičnih faktora zgrušavanja, trombocita i koncentrata eritrocita. U bolesnika predviđenih za elektivne zahvate potrebno je anamnestički ispitati sklonost krvarenju i učiniti dijagnostiku koagulacijskim testovima. U slučaju dokazanog manjka plazmatskih faktora zgrušavanja i manjka ili poremećaja funkcije broja trombocita postupa se terapijski u skladu s dokazanim deficitom. Ako bolesnik uzima antikoagulacijske ili antiagregacijske lijekove potrebno ih je prestati uzimati na vrijeme, a bolesnika prevesti na niskomolekularni heparin koji se ukida 12 sati prije kirurškog zahvata. Postoperacijska profilaksa duboke venske tromboze uključuje mehaničke oblike prevencije i primjenu niskomolekularnog heparina, koja, ako je pravovremena i individualno prilagođena, ima veću dobrobit za bolesnika nasuprot riziku od krvarenja.

Ključne riječi: poremećaj koagulacije, neurokirurški zahvat, testovi *point of care*

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. DinkoTonković, dr. med.
Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +385 99303221; E-pošta: dtonkovi@mef.hr

UVOD

Zbrinjavanje koagulacijskih poremećaja tijekom neurokirurškog liječenja zahtjevno je i složeno. U neurokirurškog bolesnika mala intrakranijska količina krvi može biti opasna za život te je izbjegavanje perioperacijskog krvarenja ključno za uspješno liječenje (1). Rizik od krvarenja u bolesnika podvrgnutim hitnim neurokirurškim zahvatima može biti povećan preoperacijskim uzimanjem antikoagulacijskih i antitrombotskih lijekova kada lijek nije prekinut na vrijeme (1,2). Za rezultate standardnih testova koagulacije potrebno je pričekati 30 – 60 min što onemogućuje intraoperacijsko ciljano liječenje i povećava rizik od

poslijeoperacijskog intrakranijskog krvarenja (3). Moderni koagulacijski testovi (engl. *point of care*, testovi u realnom vremenu uz bolesnika) tromboelastografija (TEG) rotacijska tromboelastometrija i impendancijska agregometrija pune krvi (Multiplate) omogućuju detekciju hiperfibrinolize, hipofibrinogemije, poremećaja polimerizacije fibrina, poremećaja faktora zgrušavanja, učinke heparina, trombocitopeniju i poremećaja funkcije trombocita (2,3). Ti rezultati omogućuju brzo i primjereno liječenje ciljanom nadoknadom smanjenih faktora zgrušavanja, primjenu hemostatskih lijekova i transfuzijskih pripravaka. Također primjena modernih testova koagulacije smanjuje i učestalost transfuzije krvnih pripravaka (2).

S druge strane, kod kirurškog liječenja dolazi do hiperkoagulabilnosti i povećanja rizika od tromboembolijskih incidenata što također može životno ugroziti bolesnika (1,2). Postavlja se pitanje kada primijeniti antitrombotsku profilaksu, a da se ne povisi rizik od intrakranijskog krvarenja. Kako bismo bolesnike zbrinuli na optimalni način potrebno je mudro balansirati između rizika od krvarenja i tromboembolijskih komplikacija. Poznavanje moderne teorije hemostaze i suvremenih testova procjene koagulacijskog sustava te novih antikagulacijskih i antitrombotskih lijekova, uz prilagođeni i individualni pristup bolesniku, omogućuje smanjenje rizika od intrakranijskog krvarenja i optimalno liječenje.

POREMEĆAJI KOAGULACIJE U NEUROKIRURGIJI

Koagulacijski poremećaji u neurokirurških bolesnika povećavaju rizik za postoperacijsko krvarenje. Neovisno od uzroka postoperacijsko intrakranijsko krvarenje i poremećaji koagulacije povezani su s povećanim morbiditetom i mortalitetom te zahtijevaju brzu dijagnozu i liječenje ponovnim kirurškim zahvatom uz adekvatnu supstitucijsku terapiju poremećaja koagulacije (1,2).

Mala količina krvi u kraniju (100 – 150 mL), zbog zatvorenog i konačnog prostora, može biti fatalna, te su detaljno poznavanje fiziologije i patofiziologije koagulacijskih procesa i procjena rizika od krvarenja neophodni za uspješno liječenje (1,4).

Uzroci poremećaja koagulacije su rezultat brojnih čimbenika. Najčešći uzroci koagulacijskih poremećaja povezani su s osnovnom neurokirurškom bolesti i preoperacijskom primjenom antikoagulacijskih ili antiagregacijskih lijekova (1,2,5).

Neurokirurške bolesti kao što su tumori mozga, vaskularne anomalije (AV malformacija, ruptura aneurizme) mogu biti udružene s intrakranijskim krvarenjem i trošenjem faktora koagulacije što može povećati daljnju sklonost krvarenju (2,6). Sam mozak i tumori mogu direktno utjecati na koagulaciju i fibrinolizu. Pokazano je da u mozgu i tumorima (astrocitomi, glioblastomi) postoje čimbenici koji mogu započeti aktivaciju koagulacije (1,2,6). To su tkivni faktor, mikropartikuli glijе, neurona i fosfatidilserina. U mozgu je nađen i tkivni aktivator plazminogena (t-PA), inicijator fibrinolize. Kod traumatske ozljede mozga oslobađa se tkivni faktor, dolazi u doticaj s faktorom VII te pokreće proces zgrušavanja krvi. Tkivni faktor se može osloboditi i iz stimuliranih leukocita pri akutnom upalnom odgovoru koji prati ozljedu. Bilo koji način ozljede normalnog tkiva mozga (trauma, kirur-

ški zahvat, tumor, krvarenja, upalna reakcija) uzrokuje uništavanje tkiva i oslobađanje prokagulanata koji započinju koagulacijski proces.

Izolirana ozljeda mozga pokreće akutnu traumatsku koagulopatiju u oko 30 % bolesnika (5,7). Dolazi do aktivacije koagulacije, hiperfibrinolize te potrošne koagulopatije koji se događaju simultano. Krvarenje izazvano traumom mozga, osim lokalnog, pokreće i sistemski poremećaj koagulacije te može dovesti do diseminirane intravaskularne koagulopatije (DIK) (5,7). Postoje dva fenotipa DIK-a, trombotski koji se javlja u sepsi i fibrinolitički koji je prisutan u traumi (5,8). U trombotskom fenotipu dolazi do supresije fibrinolize (inhibitorom aktivatora plazminogena), tromboze malih krvnih žila i ishemije organa tako da nema velikih krvarenja. Nasuprot kod traumatskog, fibrinolitičkog fenotipa dolazi do pojačane fibrinolize tkivnim aktivatorom plazminogena, potrošnje faktora koagulacije, smanjenja endogene sposobnosti stvaranja ugruška i masivnog krvarenja. Patofiziološki traumatski šok i ozljeda krvnih žila stimuliraju oslobađanje trombomodulina iz endotelnih stanica koji stvara kompleks s trombinom i aktivira protein C. Protein C dalje smanjuje stvaranje trombina suprimirajući aktivnost kompleksa protrombinaze. Protein C također rastvara inhibitor plazminogen aktivatora što pospješuje fibrinolizu. Do aktivacije koagulacije u traumi dolazi i zbog masovnog oslobađanja prokagulanata kao mikropartikula trombocita, eritrocita, leukocita, endotelnih stanica što sve aktivira koagulacijski proces (6,7). Potrošna koagulopatija u traumi dovodi i do potrošnje trombocita i trombocitopenije (8,9). Endogeni antikoagulacijski sustavi su također poremećeni te se u traumi nalazi smanjena koncentracija antitrombina, trombomodulina i proteina C što sve narušava proces koagulacije (8). Nemogućnost zaustavljanja hiperfibrinolize pokazuje se i porastom raspadnih produkata fibrinogena i povećanje koncentracije D dimera što se nalazi u traumi mozga. Traumatska ozljeda mozga može biti udružena s politraumom i praćena hipoperfuzijom koja može oštetiti endotel i započeti potrošnu koagulopatiju (2,7,8). Hipoperfuzija može biti udružena i s acidozom i hipotermijom te smanjiti funkciju trombocita što pridonosi daljnjem krvarenju i začaranom krugu potrošne koagulopatije (8). Krvarenje može biti posljedica samog gubitka krvi tijekom kirurškog zahvata, loše hemostaze, hemodilucije ili primjene perioperacijskih antikoagulacijskih i antiagregacijskih lijekova. Veliki intraoperacijski gubitak krvi pokreće potrošnju koagulacijskih faktora i fibrinolizu, dok ugrušak gubi na kvaliteti i čvrstoći te se krvarenje nastavlja. Hemodilucija nastaje zbog pretjerane nadoknade volumena kristaloidima, a pogotovo koloidima uz smanjenje sposobnosti zgrušavanja krvi (2). U tom slučaju potrebno je posegnuti za protokolom masivne transfuzije uz pravovremenu nadoknadu koncentrata

eritrocita, svježe smrznute plazme, faktora zgrušavanja, fibrinogena i trombocita prema važećim smjernicama. Također sam bolesnik može imati prirodenu sklonost krvarenju koja još nije bila manifestna. U studijama je pokazano da zbog povećanog broja bolesnika starije dobi, primarni poremećaji hemostaze mogu biti prisutni i u do 40 % bolesnika te da su najčešće posljedica poremećaja funkcije trombocita koje je nemoguće otkriti standardnim preoperacijskim testovima koagulacije (2).

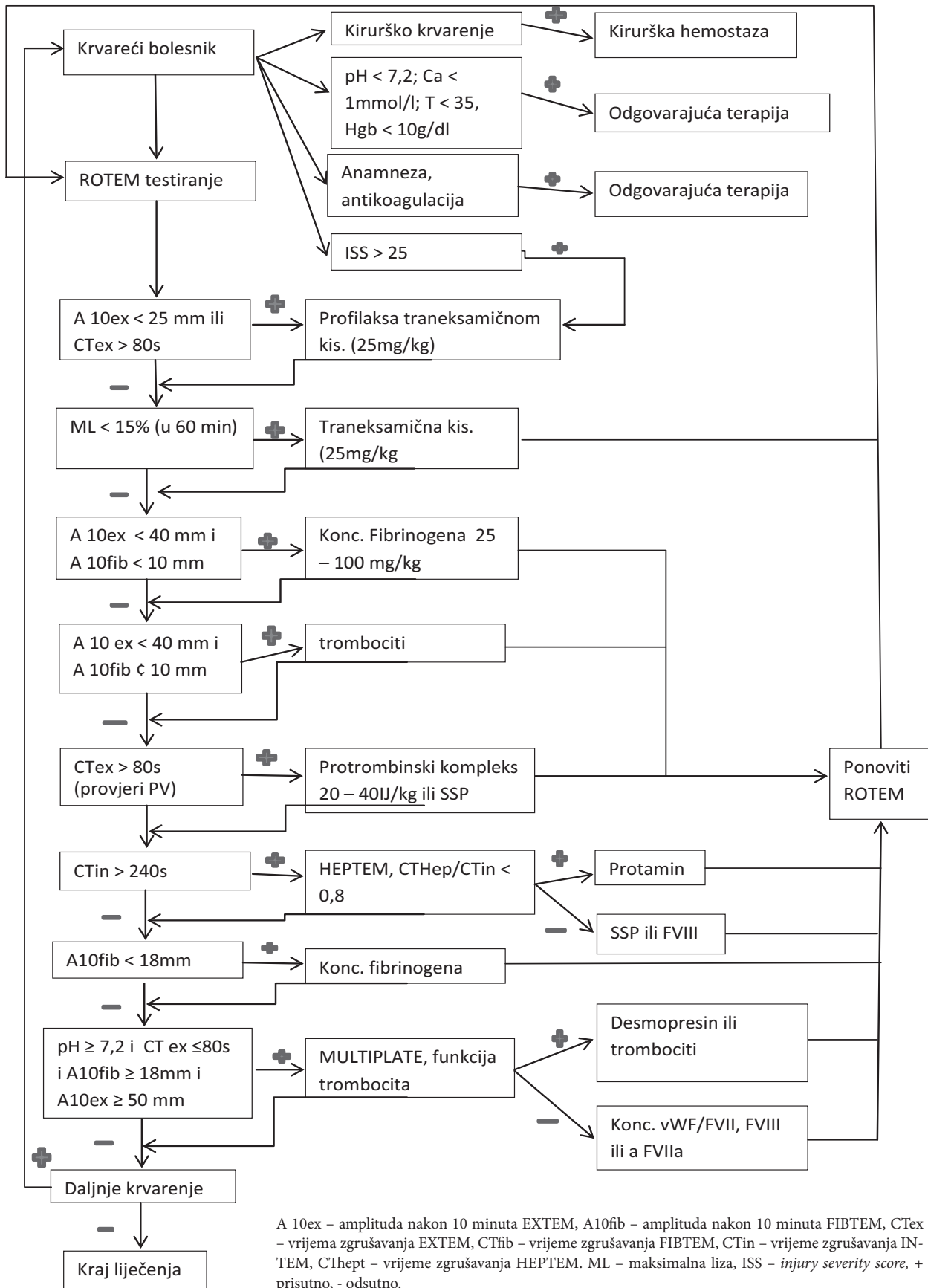
U neurokirurških bolesnika povećan je rizik od tromboembolijskih incidenata (2,10). Čimbenici rizika za tromboemboliju povezani su s neurokirurškom bolesti (maligne bolesti, traumatska ozljeda mozga), kirurškim zahvatom (ozljeda endotela krvnih žila, pokretanjem vanjskog i unutarnjeg puta zgrušavanja, staza krvi) stresnim odgovorom (vazokonstrikcija krvnih žila, dehidracija, hipoperfuzija) i intenzivnim liječenjem (mirovanje, mehanička ventilacija) (11). I sama primjena supstitucijske terapije faktora zgrušavanja i krvnih pripravaka za liječenje poremećaja koagulacije može povećati rizik od tromboembolijskih komplikacija (2).

DIJAGNOSTIKA POREMEĆAJA KOAGULACIJE U NEUROKIRURGIJI

Za suvremenu dijagnostiku poremećaja koagulacije u neurokirurških bolesnika neophodno je poznavati novu teoriju koagulacije osnovanu promjenama na staničnoj razini (2,3). Klasični mehanizam aktivacije koagulacije, koji uključuje kaskadnu aktivaciju faktora zgrušavanja, povezan je s klasičnim testovima koagulacije: vremenom zgrušavanja, aktiviranim parcijalnim tromboplastinskim vremenom zgrušavanja te vrijednostima fibrinogena i trombocita. No klasični model nije povezan sa stvarnim događanjem koagulacije u organizmu nego se događa u laboratorijskim uvjetima te rezultate daje za 30 – 60 min, što je pri hitnim potrebama za kiruršku dijagnostiku nedovoljno brzo (12,13). Novi, moderni, koncept koagulacije uključuje interakciju endotelnih, subendotelnih i krvnih stanica, faktora zgrušavanja, inhibitora koagulacije i njihovih molekularnih komponenata (2,3). Taj proces opisuje događanja na staničnoj razini gdje se održava hemostaza koagulacijskog sustava te bolje odgovara stvarnim promjenama. Tri su stadija modernog koncepta koagulacije. Prvi stadij je stadij inicijacije, zatim stadij amplifikacije i stadij propagacije. U stadiju inicijacije, kompleks tkivnog faktora i aktiviranog faktora VII dalje aktivira faktore X i XI koji stvaraju malu količinu trombina. U stadiju amplifikacije trombin aktivira trombocite koji akumuliraju aktivirane faktore zgrušavanja i stvaraju veću količinu trombina. U stadiju propagacije zgrušavanja krvi faktor IX dolazi

do površine trombocita te nastaje tenaza koja aktivira faktore X i V te se formira veća količina trombina hemostatske sposobnosti s vezanjem fibrina i trombocita u ugrušak. Trombin uz ulogu glavnog inicijatora zgrušavanja regulira i hemostazu koagulacije aktivacijom trombomodulina i plazminogena.

Moderna teorija koagulacije praćena je i razvojem novih dijagnostičkih testova koji omogućuju proučavanje kvalitete stvaranja ugruška iz uzete krvi bolesnika i stvarnog stanja koagulacije u realnom vremenu uz rezultate već za 10-ak minuta (12,13). Novi testovi uključuju viskoznoelastične koagulacijske testove TEG ROTEM te agregometriju iz pune krvi (Multiplane) i zlatni su standardi u suvremenom liječenju poremećaja koagulacije u kirurškim strukama u realnom vremenu uz krevet bolesnika (*point of care*) (12-14). U navedenim testovima iz uzorka pune krvi bolesnika monitorira se stvaranje ugruška mjerenjem njegovih viskoznoelastičnih svojstava, a rezultat se dobije već za 10-ak minuta. Princip rada temelji se na detekciji pomaka reflektirane svjetlosti optičkim senzorom što kompjuter izračunava kao promjenu elastičnosti ugruška (3). Ugrušak se prigodom analize vrti oko osovine za koju je pričvršćeni pisac te se dobije vremenski zapis formiranja ugruška. Iz zapisa je moguće vidjeti vrijeme zgrušavanja, vrijeme formiranja ugruška, brzinu formiranja ugruška, jačinu ugruška i lizu ugruška. Pomoću navedenih metoda moguće je ciljano detektirati abnormalni dio koagulacijskog sustava (manjak faktora zgrušavanja, poremećaj trombocita, manjak fibrinogena, pojačana fibrinoliza) te provoditi i ciljano transfuziološko liječenje. Primjenom impedancijske agregomerije iz pune krvi moguće je vidjeti učinak aspirina i klopidogrela na funkciju trombocita. Primjena ROTEM-a i impedancijske agregometrije pune krvi (Multiplane) standardni je dio suvremenog koagulacijskog liječenja neurokirurških bolesnika (12,13). Algoritam dijagnostike i liječenja poremećaja koagulacije u hitnog neurokirurškog bolesnika na osnovi koagulacijskog testa ROTEM prikazan je na sl. 1 (2). ROTEM se preporuča ponoviti nakon 10–15 minuta, a liječenje započinje samo ako uz patološke vrijednosti testova postoji i klinička slika krvarenja.



Sl. 1. Algoritam za liječenje krvarenja u traumi i neurokirurgiji temeljen na ROTEM-u

LIJEČENJE POREMEĆAJA KOAGULACIJE U NEUROKIRURGIJI

Iako su poremećaji koagulacije i sklonost krvarenju u neurokirurgiji izdašno proučavani, kvalitetnih i randomiziranih studija s jasnim preporukama je malo. Brojne smjernice perioperacijskog zbrinjavanja koagulacije prenesene su od drugih skupina bolesnika (kardijalna kirurgija, politrauma, transplantacijska medicina itd.) što ne garantira iste rezultat i u neurokirurških bolesnika.

Učestalost poslijeoperacijskog hematoma kreće se do 8 %, a najčešći je poslije operacije meningeoma (1,2). Kako bismo otkrili intrakranijsko krvarenje, bolesnika je u poslijeoperacijskom tijeku potrebno pažljivo monitorirati te u suradnji s neurokirurgom tražiti uzrok neočekivanom pogoršanju (nebuđenje bolesnika, poremećaj stanja svijesti, novi neurološki deficit, znakovi povećanog intrakranijskog tlaka). Poslijeoperacijsko krvarenje najčešće se pokazuje unutar prvih 6 sati, a za dijagnostiku je potrebno učiniti kontrolni CT mozga (2,4). Intrakranijsko krvarenje posebno je opasno u stražnjoj lubanjskoj jami kada brzo dolazi do pogoršanja neurološkog stanja bolesnika. Ako intrakranijsko krvarenje ima efekt mase i povećava intrakranijski tlak, indiciran je hitni neurokirurški zahvat uz anesteziološko i transfuzijsko liječenje. Transfuzijsko liječenje provodi se sukladno nalazima koagulacijskih testova *point of care* s ciljanom nadoknadom (1,2,4). Preduvjet za uspjeh transfuzijskog liječenja je uspješna kirurška hemostaza. Za transfuzijsko liječenje osim nadoknade koncentrata eritrocita i trombocita te svježe smrznute plazme imamo i ciljane pripreme fibrinogena, protrombinskog kompleksa, faktora VIII i aktiviranog faktora VII te antifibrinolitike poput traneksamične kiseline i aprotinina (1,15). U nekoliko je radova pokazano da je u neurokirurških bolesnika česta anemija koja se može tolerirati, jer smanjena viskoznost krvi uzrokuje manji otpor krvi i bolji protok i perfuziju (16). Ipak, generalni je konsenzus da bi zbog optimalne oksigenacije mozga, pogotovo kod bolesnika s prijetnjom ishemije mozga, vrijednost hemoglobina trebala biti iznad 90 g/L (16). Dok se u ostalim granama kirurgije može tolerirati niži broj trombocita, u neurokirurgiji nije tako. Vrijednost trombocita bi trebalo održavati iznad $100 \times 10^9/L$, a loš perioperacijski prognostički čimbenik je akutni pad broja trombocita (2). Vrijednost fibrinogena bi trebalo održavati iznad 1,5–2 g/L (1,2). Vrijednosti faktora XIII tijekom neurokirurškog zahvata smanje se za 20 %, a bolesnici s vrijednostima ispod 60 % imaju povećani rizik od krvarenja za 7 puta i više (2). Preporuka je da preoperacijska vrijednost faktora XIII bude iznad 60 %, a tijekom operacije od 60–80 % ovisno o jačini krvarenja i tijeku neurokirurškog zahvata. Smanjenja koncentracija faktora XIII može se dokazati smanje-

njem čvrstoće ugruška ROTEM-om i kirurškim povećanim krvarenjem (3,6,7). Primjena protrombinskog kompleksa u neurokirurgiji je bolja od svježe smrznute plazme pri nadoknadi faktora zgrušavanja ili konverzije antikoagulacijske terapije (1,2). Protrombinski kompleks sadržava vitamin K ovisne faktore II, VII, IX i X te antikoagulacijske proteine C i S. Doza za reverziju antikoagulacijskih lijekova je 15–30 IJ/kg uz primjenu vitamina K 5–10 g. Maksimalna pojedinačna doza je 40 IJ/kg. Glavne prednosti prema svježe smrznutoj plazmi su brža reverzija, veća učinkovitost, manje opterećenje volumenom i manji rizik od ozljede pluća. Primjena aktiviranog faktora VII povećava rizik od tromboze, no ima nekoliko radova koji opisuju „*off label*“ primjenu u vitalnim indikacijama u dozi od 90 do 120 mcg/kg, koja se može ponoviti za 2 sata (2,15). Preduvjet uspjeha je korekcija trombocitopenije $< 50 \times 10^9/L$, pH $> 7,2$ i fibrinogen $> 1g/L$. Od antifibrinolitika u neurokirurgiji se može primijeniti bolus doza traneksamične kiseline od 25/mg/kg tijekom 10 minuta za koju je pokazano da smanjuje intrakranijski hematoma (1,2,15).

Za smanjenje rizika i prevenciju duboke venske tromboze primjenjuju se mehaničke metode (elastične čarape) i profilaksa niskomolekularnim heparinom. Ostale preventivne mjere uključuju minimalno invazivne kirurške tehnike, ranu mobilizaciju bolesnika te prikladnu analgeziju i hidraciju (11,17).

Rutinska perioperacijska priprema zahtijeva razmišljanje o primjeni tromboprofilakse, kako prije operacijskog zahvata tako i poslije. Pravovremena primjena profilakse od neobične je važnosti za smanjenje komplikacija tromboembolije pogotovo u bolesnika s traumom mozga, malignom neurokirurškom bolesti, subarahnoidnim krvarenjem i spinalnom neurokirurgijom koji imaju učestalost duboke venske tromboze i do 30 % (2). Priprema elektivnog bolesnika za neurokirurški zahvat uključuje standardne testove koagulacije te prekid antiagregacijske i antikoagulacijske terapije, ako je bolesnik uzima, uz prevođenje na niskomolekularni heparin koji se obično ukida 12 sati prije zahvata. Iako postoje preporuke i smjernice o primjeni tromboprofilakse u neurokirurgiji, one nisu u cijelosti sigurne ni za prevenciju tromboembolijskih incidenata, ni za izbjegavanje intrakranijskog krvarenja (11,17). Najbolje je individualno procijeniti rizik od tromboze i krvarenja te prema tome odrediti pravovremenu primjenu tromboprofilakse.

ANTIKOAGULACIJSKA TE ANTIAGREGACIJSKA TERAPIJA U NEUROKIRURŠKIH BOLESNIKA

Bolesnici s intrakranijskim krvarenjem često uzimaju antikoagulacijsku i antiagregacijsku terapiju. Samo intrakranijsko krvarenje može biti posljedica terapije, a može doći i zbog drugih uzroka (trauma, ruptura aneurizme) te se pogoršati (18). Zbog rizika od povećanja krvarenja, ishemije i intrakranijske hipertenzije ti bolesnici imaju indikaciju za hitni neurokirurški zahvat evakuacije hematoma i sprječavanja daljeg krvarenja što znači da im koagulacijski status mora biti optimalan, ako ga se želi izbjeći.

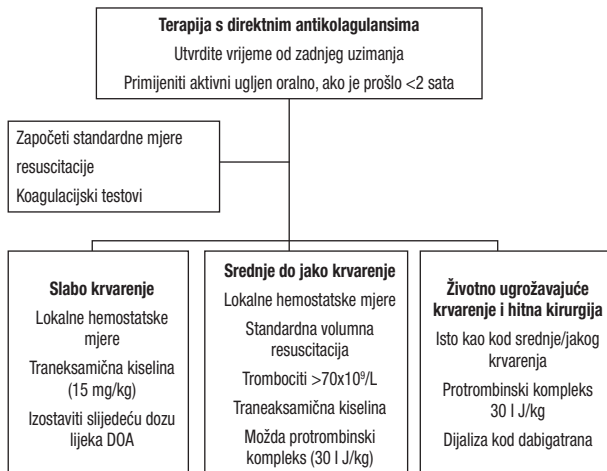
Antikoagulacijska terapija

Najčešće primjenjivan oralni antikoagulans je varfarin koji je antagonist vitamina K (1,2). Liječenje zahtijeva prekid terapije te reverziju učinka primjenom protrombinskog kompleksa ili ako nije dostupan, svježom smrznutom plazmom. Kako je vrijeme poluživota protrombinskog kompleksa kratko prema varfarinu, potrebno je primijeniti vitamin K intraveniski koji ima djelovanje za 12 sati, a može se primijeniti i u elektivnih bolesnika (1,2,15). Uspjeh liječenja monitorira se standardnim testovima koagulacije (PV). Noviji oralni antikoagulansi djeluju preko direktne inhibicije trombina (dabigatran) ili faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) te ne zahtijevaju monitoriranje standardnim testovima koagulacije zbog šire terapijske širine i sigurnijeg farmacijskog profila (1,2). Vrijeme poluživota je oko 12 sati, a učinak im nastupa za 1–4 sata. U slučaju intrakranijskog krvarenja i hitne operacije, liječenje zahtijeva prekid terapije, a ako je zadnja primjena bila unutar 2 sata može se primijeniti medicinski ugljen (2,3). Za dabigatran postoji direktni antagonistidarucizurab koji se daje intraveniski. Može se primijeniti i aktivirani protrombinski kompleks u dozi do 50 IU/kg. Postoji i mogućnost hemodijalize jer je dabigatran slabo vezan na proteine. Poslije operacije terapija se može nastaviti za 24–48 sati ovisno o riziku krvarenja. Algoritam kod krvarenja u bolesnika koji uzima nove oralne antikoagulanse prikazan je na sl. 2 (2,3).

Nefrakcionirani i frakcionirani heparini

U bolesnika na profilaktičkoj terapiji tromboze niskomolekularnim heparinom ukida se 12 sati prije operacije, a nastavlja se prema individualnom riziku poslije 12–24 sata ili više ovisno o riziku (11,17). Učinak adekvatne tromboprotekscije prati se vrijednostima anti Xa. U slučaju intrakranijskog krvarenja, u bolesnika koji prima nefrakcionirani heparin, mandatna je reverzija protamin sulfatom te monitoring uspjeha reverzije praćenjem vrijednosti aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena. Ako bolesnik prima niskomolekularne heparine terapija se prekida te postoji

mogućnost reverzije s protaminom, sporom intravenuskom primjenom tijekom 10 minuta unutar 4 sata od primjene heparina.



Sl. 2. Zbrinjavanje krvarenja u bolesnika na terapiji direktnim oralnim antikoagulansima (DOA)

Antiagregacijski lijekovi

Antiagregacijski lijekovi uključuju acetilsalicilnu kiselinu, dispirimadol, tiklopidin, klopidogrel i prasugrel. Njihova primjena je najveći čimbenik rizika za perioperacijsko krvarenje (2,18). Liječenje zahtijeva prekid antiagregacijske terapije te po potrebi transfuziju trombocita ako je bolesnik na terapiji aspirinom ili ADP inhibitorom (2,3,15). Lijekove je potrebno ukinuti 7–10 dana prije operacije. Funkcija trombocita može se ispitati testom impedancijske agregometrije pune krvi (Multiplane). Bolesnicima s hitnom indikacijom i smanjenom funkcijom trombocita daju se koncentracije trombocita po TT bolesnika, a u von Willebrandovoj bolesti može se primijeniti desmopresin acetat u dozi od 0,3 mcg/kg tijekom 30 minuta. Nesteroidni antireumatici blokiraju funkciju trombocita u trajanju od nekoliko dana od primjene te ih je potrebno prekinuti, iako jasna povezanost s povećanim krvarenjem nije dokazana (1,2).

Profilaksa duboke venske tromboze

Bolesnici liječeni neurokirurškim zahvatima imaju znatno veću učestalost duboke venske tromboze od bolesnika podvrgnutih spinalnoj kirurgiji (1,2,10,11). Simptomatska duboka venska tromboza javlja se do 6 %, a asimptomatska do 26 % učestalosti. Učestalost plućne embolije iznosi do 5 %. Najveća učestalost komplikacija je u bolesnika s gliomima (15 %) i meningeomima (7 %). Za prevenciju duboke venske tromboze primjenjuju se mehanička kompresija povremenim pneumatskim stezanjem ili čarapama te profilaktičke doze niskomolekularnog heparina (11,17). Niskomolekularni heparin ima veću učinkovitost od mehaničkih načina prevencije. Problem je povećani rizik intrakranijskog krvarenja te jasnih preporuka za doze i

vrijeme davanja nema. Za elektivne neurokirurške zahvate preporuča se preoperacijska primjena mehaničkih načina prevencije te poslijeoperacijska primjena niskomolekularnog heparina nakon 24 sata, ako nema kontraindikacija (sumnja na intrakranijsko krvarenje). Bolesnici s traumom mozga posebno su rizični za razvoj tromboembolijskih komplikacija učestalosti do 7 % (2,5). Studije koje su proučavale optimalno vrijeme za primjenu zaključile su da je incidencija smanjena, ako je profilaksa primijenjena unutra prvih 72 sata (2,11,17). U slučaju intrakranijskog hematoma preporuča se pričekati 48 sati te ako na kontrolnom CT-u nema znakova krvarenja krenuti profilaksom niskomolekularnim heparinom. Ako postoje kontraindikacije, potrebno je primijeniti mehaničku profilaksu. Kod bolesnika sa subarahnoidnim krvarenjem očekuje se povećani rizik od tromboembolijskih komplikacija do 24 % (2). Preporuča se odmah započeti mehaničkom profilaksom, a primjena niskomolekularnog heparina može započeti poslije 24 sata od kada je ruptura aneurizme neurokirurški zbrinuta.

L I T E R A T U R A

1. Robba C, Bertuetti R, Rasulo F, Bertussio A, Matta B. Coagulation management in patients undergoing neurosurgical procedures. *Curr Opin Anesthesiol* 2017; 30: 527-33.
2. Gerlach R, Krause M, Seifert V, Goerlinger K. Hemostatic and hemorrhagic problems in neurosurgical patients. *Acta Neurochir* 2009; 151: 873-900.
3. Williams A, Nokes T, Whitfield P. Managing coagulopathy and thromboprophylaxis in the neurosurgical patient. *ACNR* 2015; 15: 11-6.
4. Ellis WD, Christensen AL. *Neurophysiology treatment after brain injury*. 1st ed. Boston, Dordrecht, London: Kluwer Academic Publishers, 1989.
5. Maegele M, Schöchl H, Menovsky T. Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2017; 16(8): 630-47.
6. De Luca C, Virtuoso A, Maggio N, Papa M. Neuro-coagulopathy: Blood coagulation factors in central nervous system diseases. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2128-52.
7. Epstein DS, Mitra B, O'Reilly G, Rosenfeld JV, Cameron PA. Acute traumatic coagulopathy in the setting of isolated traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Injury* 2014; 45: 819-24.
8. Hayakawa M. Pathophysiology of trauma-induced coagulopathy: disseminated intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype. *J Intensive Care* 2017; 5: 14.
9. Lindblad C, Thelin EP, Nekudov M i sur. Assessment of platelet function in traumatic brain injury-A retrospective observational study in the neuro-critical care setting. *Front Neurol* 2018; 9: 15-27.
10. Natsumeda M, Uzuka T, Watanabe J i sur. High incidence of deep vein thrombosis in the perioperative period of neurosurgical patients. *World Neurosurg* 2018; 112: 103-12.
11. Faraoni D, Comes RD, Geerts W, Wiles MD. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. *Eur J Anesthesiol* 2018; 35: 90-5.
12. Kvint S, Schuster J, Kumar MA. Neurosurgical applications of viscoelastic hemostatic assays. *Neurosurg Focus* 2017; 43(5): E9.
13. Beynon C, Unterberg AW, Sakowitz OW. Point of care coagulation testing in neurosurgery. *J Clin Neurosci* 2015; 22: 252-7.
14. Ellenberger C, Garofano N, Barcelos G, Diaper J, Pavlovic G, Licker M. Assessment of haemostasis in patients undergoing emergent neurosurgery by rotational elastometry and standard coagulation tests: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol* 2017; 17: 146-57.
15. Guha D, Macdonald RL. Perioperative management of anticoagulation. *Neurosurg Clin N Am* 2017; 28: 287-95.
16. Kisilevsky A, Gelb AW, Bustillo M, Flexman AM. Anaemia and red blood cell transfusion in intracranial neurosurgery: a comprehensive review. *Br J Anaesth* 2018; 120(5): 988-98.
17. Nyquist P, Bautista C, Jhici D i sur. Prophylaxis of venous thrombosis in neurocritical care patients: an evidence-based guideline. A statement for health care professionals from the Neurocritical care society. *Neurocrit Care* 2016;24:47-60.
18. Uccella L, Zoia C, Bongetta DI i sur. Are antiplatelet and anticoagulants drugs a risk factor for bleeding in mild traumatic brain injury? *World Neurosurg* 2018; 110: 339-45.

SUMMARY

TREATMENT OF COAGULATION DISORDERS IN NEUROSURGICAL PATIENTS

D. TONKOVIĆ

*University of Zagreb, School of Medicine, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care,
Zagreb University Hospital Centre, Zagreb, Croatia*

Coagulation disorders in neurosurgery have many causes depending on intracranial pathology. Progress in treatment is possible with close collaboration of neurosurgeon and anesthesiologists and the application of modern principles of diagnosis and treatment. Urgent neurosurgical interventions are especially demanding when treatment is directed to formation of a stable clot and stopping bleeding to avoid secondary brain injury. Diagnosis and treatment is based on the application of point of care coagulation tests using thromboelastography and platelet aggregation tests that more precisely and faster than standard tests show pathological changes in coagulation. In elective surgery, it is necessary to ensure optimum coagulation status prior to surgery. If patient history shows a tendency to bleed or taking anticoagulant and antiaggregation drugs, detailed evaluation of the coagulation status and optimization of the condition of the patient is required, with possible consultation with hematologist. Anticoagulant and anti-platelet drugs should be discontinued and converted to low molecular weight heparin with timely repeal prior to surgical procedure. Postoperative prophylaxis of deep vein thrombosis includes mechanical forms of prevention and application of low molecular weight heparin, which, if timely and individually adjusted, has greater benefit for the patient compared with the risk of bleeding.

Key words: coagulation disorder, neurosurgical procedure, point of care tests