

Monitorace parametrů koagulace a možnosti jejich ovlivnění u pacientů s jaterní cirhózou před invazivními výkony

P. Vychodil, E. Kieslichová

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče IKEM Praha, přednostka prim. MUDr. Eva Kieslichová

Souhrn: Pro monitoraci koagulací u cirhotiků je dostačující vyšetření PT, aPTT, fibrinogenu, počtu trombocytů a anamnéza antiagregační léčby. Při nejasnostech nebo rozsáhlém neošetřitelném krvácení je indikováno nativní trombelastografické vyšetření a vyšetření s hepariná-zou I pro detekci vlivu heparinu a endogenních heparinoidů. Pro úpravu koagulačního stavu k invazivnímu výkonu je nejdůležitější příprava trombokoncentrátů při trombocytopenii a korekce PT těsně před výkonem, nebo pokud to situace dovolí, i v jeho průběhu.

Klíčová slova: jaterní cirhóza – poruchy koagulace – monitorace koagulace – trombocytopenie – operační výkon

Monitoring of coagulation parameters and options to influence them in patients with liver cirrhosis prior to invasive procedures

Summary: For coagulation monitoring in cirrhotic patients it is sufficient to measure PT, aPTT, fibrinogen, platelets and to take history of antiaggregation therapy. In doubt, or in extensive untreatable bleeding, native thrombelastography and modified heparinase I thrombelastography measurement for detection of heparinoid influence is indicated. The most important for adjustment of the coagulation state is platelet concentrate preparation for thrombocytopenic patients and correction of PT close before procedure, or in the beginning of procedure if possible.

Key words: liver cirrhosis – coagulation disorders – coagulation monitoring – thrombocytopenia – surgical procedure

Úvod

Jaterní cirhóza je chronické jaterní onemocnění charakterizované postupnou přestavbou jaterní tkáně a cévního řečiště jater a má charakteristický histologický obraz fibrózy jater s nodulární regenerací. Klinické projevy jaterní cirhózy jsou různorodé, někteří pacienti s jaterní cirhózou mohou být zcela asymptomatictí, jiní pacienti vykazují množství závažných symptomů konečného stadia jaterního onemocnění se sníženou šancí na přežití. V České republice se jedná o stále rozšířenější onemocnění s prevalencí 15–20 případů/100 000/rok. Postihuje odhadem 40 000–70 000 obyvatel a mortalita se pohybuje mezi 1 500 a 2 000/rok. Reálný stav není znám a odhady vycházejí ze sekčních nálezů a povrchních průzkumů. Česká republika má mimořádně vysokou spotřebu alkoholu a prevalence cirhózy je u závislých na alkoholu v rozmezí 40–80 % [1]. Odhadovaný počet závis-

lých na alkoholu v ČR je asi 140 000, z nichž 27 000 se ročně léčí. Udávané počty cirhotiků v ČR tak naplní jen cirhotici etylické etiologie a skutečný počet všech cirhotiků bude ještě vyšší. Výrazně menší podíl jaterní cirhózy ve srovnání se zeměmi EU tvoří nemocní s chronickými virovými hepatitidami. Hepatitida B má v ČR prevalenci 0,3 % a prevalence hepatitidy C se pohybuje pod 0,2 %. Ostatní příčiny cirhózy, ani jejich podíl v populaci, se od okolních zemí výrazně neliší.

Jaterní selhání i dysfunkce jater jsou provázeny poruchami srážlivosti projevujícími se nejčastěji krvácením. Koagulace cirhotiků je v rovnovážném stavu, ale rovnováha prokoagulačních a antikoagulačně působících faktorů je málo stabilní. Proto i malý inzult, někdy související s léčbou, vede k závažné poruše projevující se trombózou, nebo častěji krvácením. Trombotická onemocnění u cirhotiků jsou asi pětikrát četnější než v ostatní populaci a je

třeba s nimi počítat i při těžké trombocytopenii. Mezi krvácivé komplikace se často řadí i krvácení z jícnových varixů, které není způsobené poruchou srážlivosti, ale často k ní přímo vede. INR (International Normalized Ratio) je součástí skórovacích systémů chronického poškození jater, jako je MELD skóre (Model for End-Stage Liver Disease) a Child-Pugh skóre. Používání INR má význam především pro monitoraci léčby warfarinem, pro monitoraci koagulací je doporučena hodnota protrombinového času (PT).

Příčiny poruchy srážlivosti

U cirhotiků dochází k poklesu syntetické schopnosti jater a následně i k výraznému poklesu hladin plazmatických faktorů II, V, VII, IX, X a XI. Tento pokles dosahuje u těžkých (dekompenzované cirhózy) cirhotiků 15–40 % normální aktivity. Pokles hladin plazmatických faktorů je kompenzován poklesem hladin proteinů C, S, Z, AT III

a ADAMTS 13, které působí proti-koagulačně. Kompenzací na prokoagulační straně je vzestup hladiny faktoru VIII (možná i proto se stále mylně píše, že f. VIII nevzniká v játrech, ale jen v endotelu) spojený se vzestupem vWF (von Willebrandova faktor) [2].

U některých nemocných lze v krvi detekovat heparinoidy, které jsou endogenního původu. Endogenní heparinoidy vznikají při zánětu (nejčastěji se jedná o spontánní bakteriální peritonitidu) jen u cirhotiků. Někdy jsou detekovatelné i u nemocných v těžké sepsi s poruchou funkce jater. Endogenní heparinoidy patří mezi glysoamino-glykany (dermatan, heparan a chondroitin sulfát) a uvolňují se z mastocytů a hepatocytů. Jsou částečně antagonisté protamin sulfátem a pro laboratorní vyšetření antagonisté heparinázou I [3].

U fulminantního selhání jater (FHF) je podíl poklesu koagulačních faktorů jiný, nedochází ke kompenzaci, protože k selhání jater dochází akutně, a s ním i k výraznému poklesu faktorů II, V, VII a X [4], zatímco zůstávají vyšší hladiny f. IX a XI. Riziko trombózy u pacientů s FHF je minimální. Monitorace PT a faktoru V jsou důležité pro zařazení na čekací listinu k urgentní transplantaci jater (Clichy kritéria sledují hladinu faktoru V a King's college kritéria hodnotu PT).

Trombocytopenie u cirhotiků má multifaktoriální příčiny. Hlavními faktory jsou nedostatečná tvorba trombopoetinu, který je u více než 90 % těžkých cirhotiků v krvi nedetekovatelný. Podílí se i sekundárně vzniklá splenomegalie při portální hypertenzi. Pokles počtu destiček u cirhotiků s hepatitidou C velmi dobře koreluje se stupněm cirhózy a inverzně s portální hypertenzí [5]. Vedlejšími faktory mohou být deficity vitaminů, destičkové protilátky u chronické hepatitidy C, které jsou obtížně detekovatelné, a v neposlední řadě i léčba hepatitidy C interferony s následnou myelosupresí a poklesem hladiny destiček. Trombocytopenie je u cirhotiků kompenzována přede-

Tab. 1. Predikce krvácení podle provedených koagulačních vyšetření.

	TEG	ACT	aPTT, Quick
souhlasící	80 %	40 %	30 %
falešně pozitivní	20 %	50 %	70 %
falešně negativní	0	10	0

vším vzestupem hladiny vWF a poklesem TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) se snížením hladiny ADAMTS13 [6]. U pacientů bez cirhózy dochází při krvácení ke konzumpci destiček dříve než ke konzumpci koagulačních faktorů. U cirhotiků nejsou k dispozici data, ale dá se předpokládat, že význam destiček pro koagulaci je výrazně větší a klinické zkušenosti z řady pracovišť to potvrzují.

Kontrola a monitorace na oddělení

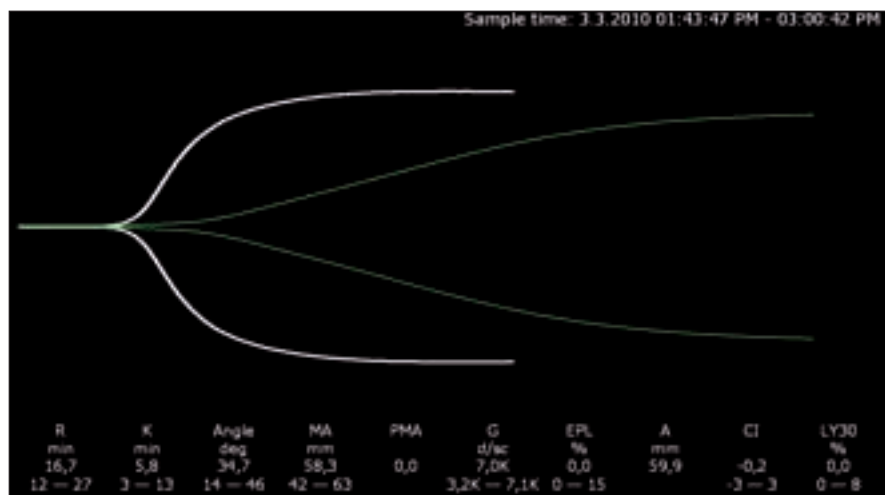
Zatím neexistuje standard koagulačního vyšetření pacientů ani jeho hodnocení a vždy je třeba i klinická zkušenost pro interpretaci. Základní koagulační vyšetření na odděleních intenzivní péče zahrnují PT a aPTT a rozšířená pak i čas fibrinolýzy, D-dimery a hladinu fibrinogenu a ATIII. PT a aPTT jsou velmi vhodné pro monitoraci účinnosti antikoagulační léčby, ale predikce krvácení na jejich základě je nedostatečná a spíše matoucí. Přesto je vyšetřování PT a aPTT stále jedním z rutinních předoperačních vyšetření (tab. 1).

Interpretace izolovaných rutinních vyšetření je pro nehematologa obtížná a u pacientů bez cirhózy jater je pozitivní hodnota PT a aPTT pro predikci rozvoje krvácení malá. Protože jsou tato základní koagulační vyšetření prováděna v laboratoři za supraoptimálních podmínek, nelze je hodnotit bez přihlédnutí ke klinickému stavu pacienta. Pro přesnější zhodnocení je třeba znát i teplotu pacienta, počet krevních destiček, pH a ionizované kalcium, jejichž poruchy mohou být příčinou krvácení. Dalším rutinním vyšetřením je vyšetření počtu, velikosti a hematokritu krevních destiček. Součástí je i pečlivá anamnéza užívání antiagregancií, která jsou často přehlí-

žena. Bez toho je ale počet trombocytů jen „laboratorním číslem“ a pacient může při invazivním výkonu neošetřitelně krváčet s „plným počtem destiček“, které jsou částečně nebo úplně dysfunkční, a příčina se hledá pozdě a nákladně. Cirhotici užívající antiagregancia by proto měli být monitorováni obzvláště pečlivě.

Ke změnám v koagulačních testech dochází až při poklesu hladin koagulačních faktorů na 20–30 %. Trvá dlouho, než se projeví pokles syntetické funkce jater v PT a aPTT, protože je zde velká funkční rezerva. Stanovení hladin koagulačních faktorů je na řadě pracovišť nedostupné, vyšetření je nákladné a dostupnost není v řádu desítek minut nebo hodin a pro běžnou klinickou praxi není třeba. Nejvhodnější kombinací se nám jeví trombelastografické vyšetření se základními koagulačními vyšetřeními aPTT, PT, fibrinogenem a počtem destiček. Na základě těchto vyšetření lze vyloučit vážnější riziko perioperačního krvácení, nebo upravit koagulaci, aby ke krvácení nedošlo. Trombelastografické vyšetření (TEG) je viskoelastografické vyšetření napodobující pomalý venózní tok. Jeho limitem je chybějící detekce deficitu vWF a acetylsalicylové kyseliny. U cirhotiků je TEG vyšetření velmi výhodné, protože zohledňuje i funkci a počet trombocytů (obr. 1).

TEG také lépe zohlední deficity protikoagulačních faktorů. Výhodné je modifikované vyšetření s heparinázou I pro detekci vlivu heparinoidů a monitorace hyperfibrinolytických stavů. Perioperační monitorace koagulace TEG je na specializovaných pracovištích rutinní záležitostí, ale izolované vyšetření je obtížně hodnotitelné a vždy bychom měli mít k dispozici i PT, aPTT, hladinu fibrinogenu a počet destiček.



Obr. 1. Pacientka po transplantaci jater s difúzním krvácením, INR 1,2, $34 \times 10^9/l$ destiček; zelená křivka je po příjezdu z OS, bílá křivka po podání 2 trombokoncentrátů z aferézy.

2. Poločasy koagulačních faktorů.

Poločasy koagulačních faktorů

Faktor	t ½ (hod)	Faktor	t ½ (hod)
fibrinogen (I)	72–120	XI	52
protrombin(II)	60–70	XII	60
V	12–16	protein C	6
VII	3–6	protein S	42
VIII	8–12	tkáňový faktor	–
IX	18–24	trombomodulin	–
X	30–40	antitrombin III	72

Úprava koagulací u cirhotiků

Úprava koagulačního stavu má za cíl zabránit „nechirurgickému“ krvácení. To je krvácení, které není z větších zdrojů a není chirurgicky ošetřitelné. Vědecké práce a studie zabývající se predikcí krvácení u pacientů s cirhózou se výhradně týkají krvácení z jícnových varixů a rizik opakovaného krvácení a doporučení, nebo studie chybí. Pro postupy úpravy koagulací předoperačně, při traumatu, při krvácení do CNS, u ortopedických nebo srdečních operací existují ve většině evropských zemí doporučení. Pro cirhotické pacienty jsou doporučení jen při krvácení z jícnových varixů a obecná doporučení chybí.

Evidence pro perioperační krvácení se týká „necirhotických pacientů“, kteří podstupují kardiokirurgické a ortopedické výkony. Pro cirhotické nemocné je velmi dobrá evidence kr-

vácení z jícnových varixů, které ale není primárně krvácením vyvolaným koagulační poruchou. K té dochází až během krvácení, pokud je masivní. Proto u cirhotiků postupujeme obvykle na základě empirie. Jedna z prvních a dodnes citovaných prací zabývající se úpravou koagulací před jaterní biopsií je stále aktuální a po přečtení podobných prací je možno zjistit, že za více než 30 let nedošlo na tomto poli k významným změnám [7]. Dodnes je cílem úpravy koagulace dosažení hodnot PT a aPTT v pásmu normy. Prostředkem k dosažení normokoagulace jsou čerstvě zmrazená plazma (ČZP) a prothrombin complex concentrate (PCC) – faktory protrombinového komplexu. Nejběžnější chybou je podávání ČZP a PCC den před výkonem s kontrolou v den výkonu. Aktivita faktoru VII se podílí na PT asi ze 70% a poločas f. VII je 3–6 hod. Ostatní

faktory mají delší poločasy (tab. 2). U warfarinizovaných nemocných dochází okamžitě po antagonizaci vitamínem K k rozvoji syntézy plazmatických faktorů a při předčasném podání ČZP jsou plazmatické faktory s krátkým poločasem nahrazeny vlastní syntézou. U nemocných s cirhózou je nedostatečná syntéza v játrech primární příčinou poruchy, a nedojde tak k překrytí nástupu vlastní syntézy s podáním koagulačních faktorů exogeně.

Po podání 2 TU ČZP pak nemohou být překvapením ranní náběry koagulací se stejným špatným výsledkem jako při náběru, na který jsme reagovali. Pacient pak čeká s invazivním výkonem na podání dalších krevních přípravků/derivátů a navíc je zbytečně zatížen objemem. V horším případě dojde k podání krevních přípravků/derivátů odpoledne před výkonem a výkon je pacientovi proveden nezávisle na špatném aktuálním stavu koagulace.

Postup úpravy

U plánovaných výkonů je nezbytná eliminace infekce (často infekce ascitu – spontánní bakteriální peritonitida s cirkulujícími heparinoidy v oběhu), je nutné vysadit antikoagulanty a antiagregancia a u warfarinizovaných podat vitamin K a převést je na LMWH. Pacienti s antiagregační léčbou by ji měli vysadit 4–7 dní před výkonem.

Požadovaný počet trombocytů k výkonům s **minimálním rizikem** krvácení je $50 \times 10^9/l$ a PT s aPTT postačují na horní hranici, nebo 10–20% nad horní hranici normy. Málo invazivní výkony s větším rizikem krvácení jako ERCP, snesení polypu nebo TIPS by měly mít stejnou přípravu jako výkony s nízkým rizikem a počet trombocytů okolo $100 \times 10^9/l$ (hranice $100 \times 10^9/l$ by neměla být jasně arbitrární, $93 \times 10^9/l$ je funkčně stejné jako $103 \times 10^9/l$).

Urgentní výkony s vysokým rizikem krvácení

V urgentních případech není možnost dlouhého vyšetřování, ale vždy je třeba anamnesticky zjistit významnější an-

tiagregační a antikoagulační léčbu, při počtu trombocytů pod $100 \times 10^9/l$ zajistit trombokoncentráty (podání před výkonem nebo dle dohody s anesteziologem) a podle zvyklostí pracoviště upravit koagulace. Při INR $> 1,6$ je indikováno podání ČZP nebo PCC. Podávání ČZP není bez rizika, protože asi 15 % ČZP od dárců obsahuje HLA DR protilátky a při podání většího množství ČZP je vysoké riziko především plicních komplikací (TRALI – transfusion related acute lung injury) [8]. Další riziko, které hrozí při podávání ČZP i PCC u cirhotiků, je vyšší procento trombotických komplikací. Proto by se při podávání většího množství ČZP/PCC měl podávat LMWH a monitorovat hladina AT III, s její úpravou při poklesu pod 50 % pro snížení rizika trombotických komplikací. Poslední doporučení se týká fibrinogenu, jehož hladina k operačním výkonům není ar-

bitrárně stanovena, ale dle obecného doporučení (ESICM 2010 – European Society of Intensive Care Medicine) by hladina fibrinogenu měla být $> 2 g/l$. Protože při jaterní cirhóze není trombocytopenie spojená s trombocytopatií, je hladina 2–2,5 g/l dostatečná i u cirhotiků [9].

Literatura

1. Špičák J. Novinky v gastroenterologii a hepatologii. Praha: Grada Publishing 2008.
2. Colman RW. Hemostasis and Thrombosis. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006.
3. Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ et al. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol* 2002; 37: 463–470.
4. Kerr R, Newsome P, Germain L et al. Effects of acute liver injury on blood coagulation. *J Throm Hemost* 2003; 4: 754–759.
5. Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A et al. Hepatic fibrosis plays central role in

the pathogenesis of thrombocytopenia in patient with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol* 2001; 113: 590–595.

6. Lisman T, Leebeek F, Mosnier L et al. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Deficiency in Cirrhosis Is Not Associated With Increased Plasma Fibrinolysis. *Gastroenterology* 2001; 121: 131–139.
7. Mannucci PM, Franca F, Dioguardi N. Correction of abnormal coagulation in chronic liver disease by combined use of FFP and PCC. *Lancet* 1976; 308: 542–545.
8. Rana R, Fernández-Pérez ER, Anjum Khan S et al. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion* 2006; 46: 1478–1483.
9. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology* 2006; 44: 440–445.

MUDr. Pavel Vychodil
www.ikem.cz
e-mail: vychodil@seznam.cz

Doručeno do redakce: 31. 3. 2010