

# Neatliekamie stāvokļi asiņošanas gadījumā. Rīcība un ārstēšana antikoagulantu izraisītas asiņošanas gadījumā

**Svetlana Ratobiļska,**

kardioloģe, anestezioloģe, reanimatoloģe,  
neatliekamās medicīnas ārste, P. Stradiņa KUS  
Latvijas Kardioloģijas centrs, Intensīvās  
terapijas palātas virsrārste

**Ralfs Zuzāns,**

kardioloģijas rezidents

Lekcija par šo tēmu nolasīta Latvijas Ārstu  
biedrības starpdisciplinārajā konferencē  
*Neatliekamie stāvokļi medicīnā*  
2016. gada 6. februārī Cēsīs.

## Īsumā

Raksta mērķis ir sniegt informāciju par neatliekamajiem stāvokļiem medicīnā, kas saistīti ar dažāda veida un intensitātes asiņošanu. Raksturosim asiņošanas problēmu kopumā, kā arī informēsim par mūsdienu ārstēšanas un rīcības iespējām dažādu ar asiņošanu saistītu neatliekamu stāvokļu gadījumā. Ņemot vērā tiešo orālo antikoagulantu lietošanas lielo nozīmi mūsdienu medicīnā, rakstā ietverta informācija par jaunākajām ārstēšanas un rīcības iespējām antikoagulantu izraisītas asiņošanas gadījumā.

## Asiņošanas klasifikācija un smaguma pakāpes izvērtēšana

Asiņošanas iedalījums:

- pēc etioloģijas: dažādu veidu traumas, tostarp ar toksiskām ķīmiskām vielām, jonizējošo radiāciju. Hroniski patoloģiski procesi, kā čūla, iekaisums, ateroskleroze, tuberkuloze, audzēji. Organisma hemostāzes traucējumi (hemorāģiskās diatēzes);
- pēc patoģenētiskā mehānisma: asiņošana asinsvada mehāniska plīsuma dēļ (*haemorrhagia per rhexin*); asiņošana asinsvada sienas destrukcijas procesa dēļ (*haemorrhagia per diabrosin*); asiņošana paaugstinātās asinsvadu sienas caurlaidības dēļ (*haemorrhagia per diapedesin*);
- pēc asiņojošā asinsvada lieluma (kalibra): arteriāla, venoza, kapilāra un parenhimatoza;
- pēc vietas, kur noris asiņošana: ārēja, iekšēja (ķermeņa dobumi, kā vēdera dobums, pleiras dobums, asiņošana dobojos orgānos) un intersticiāla asiņošana;
- pēc asiņošanas plašuma: lokāla un ģeneralizēta;
- pēc asiņošanas attīstības laika un iemesla: primāra – biežāk tā ir traumatiskas izcelsmes. Sekundāra – pēcoperācijas asiņošana, audzēju izraisīti destruktīvi procesi u.c. [1]

- asiņošanas ātrums;
  - bojātā asinsvada kalibrs;
  - bojājuma veids un apjoms;
  - organisma kompensējošās spējas;
  - vecums un dzimums;
  - pacienta stāvoklis pirms asins zuduma. [1]
- Asiņošanas smaguma klasifikācijai ir dažādas shēmas:
- pēc procentuālā asins zuduma no kopējā cirkulējošo asinū tilpuma;
  - pēc pacienta hemodinamiskās stabilitātes. (Skat. 1., 2. tabulu.) [2, 3]
- Būtiski ir arī ņemt vērā orgānu vai rajonu organismā, kur notiek asiņošana. Organisma apvidi, kuros asiņošana rada bīstamas akūtas un hroniskas sekas.
- intrakraniāli;
  - intraspinali;
  - intraokulāri;
  - retroperitoneāli;
  - intraartikulāri;

- perikardiāli;
- intramuskulāri, ja rodas kompresijas sindroms. [4]

Neatliekamie stāvokļi saistās pamatā ar masīvu asiņošanu, tāpēc ir būtiski definēt un raksturot, ko saprot ar terminu *masīva asiņošana*. Literatūrā ir vairākas šī stāvokļa definīcijas, šajā rakstā uzskaitītas būtiskākās un praktiskākās.

**Masīvas asiņošanas** definīciju pamato asiņošanas iznākums – nāve vai dzīvībai bīstamas komplikācijas, kas prasa liela apjoma medicīnas resursus.

Pie tās pieder: fatāla asiņošana un/vai simptomātiska asiņošana būtiskā orgānā vai apvidū, tostarp intramuskulāri ar saspieduma sindromu un/vai asiņošana ar hemoglobīna krišanos par  $> 2,0$  g/L, kas prasa vairāk nekā divu eritrocītu masas vienību transfūziju. Jāņem vērā, ka šī definīcija attiecināma uz t.s. neķirurģiskiem pacientiem. [6, 7] Definīcijā, kas attiecas uz jebkuru pacientu, par masīvu asiņošanu uzskata, ja asins zudums ir lielāks par 20% no cirkulējošā asinū apjoma (CAA).

Citi definējumi masīvai asiņošanai: pieaugušajiem:  $> 50\%$  no CAA 3 stundās,  $> 150$  ml/min ilgāk nekā 20 min. Bērniem:  $> 1,5$  ml/kg 20 minūtēs.

1. tabula | Asiņošanas smaguma klasifikācija pēc procentuālā asins zuduma

| < 15% (I) klase                             | 15–30% (II) klase                        | 30–40% (III) klase                                  | > 40% (IV) klase           |
|---------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------|
| Nav vitālo funkciju traucējumu              | Indicēta kristaloīdu šķīdumu infūzija    | Hemorāģiskais šoks                                  | Kompensējošo spēju zudums  |
| Parasti nav nepieciešama infūzijas terapija | Asins komponentu ievade nav nepieciešama | Nepieciešama kristaloīdu un asins komponentu ievade | Dzīvību glābjošie pasākumi |

2. tabula | Asiņošanas smaguma klasifikācija pēc hemodinamiskās stabilitātes

| Viegla asiņošana                                                               | Vidēji smaga                                                                   | Smaga                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pacients hemodinamiski stabils<br>Asins preparātu transfūzija nav nepieciešama | Pacients hemodinamiski stabils<br>Nepieciešama < 4 eritrocītu masu transfūzija | Hemodinamiski nestabils pacients – nepieciešama kateholamīnu ievade<br>Nepieciešama $\geq 4$ eritrocītu masu transfūzija |

## Asiņošanas smaguma pakāpes un noteicošie faktori

Asiņošanas smaguma pakāpi nosaka vairāki nozīmīgi faktori:

- zaudēto asinū daudzums;

3. tabula Hemorāģiskais šoks – izvērtēšana un ārstēšanas principi

| Rādītājs                             | I klase            | II klase          | III klase             | IV klase             |
|--------------------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|
| Asins zudums (ml)                    | ≤ 750              | 750–1500          | 1500–2000             | ≥ 2000               |
| % asins zudums                       | ≤ 15%              | 15–30%            | 30–40%                | ≥ 40%                |
| Pulsa frekvence                      | ≤ 100              | > 100             | > 120                 | ≥ 140                |
| Asinsspiediens                       | N                  | N                 | Samazināts            | Samazināts           |
| Pulsa spiediens mm Hg                | N vai paaugstināts | Pazemināts        | Pazemināts            | Pazemināts           |
| Kapilāru uzpildīšanās tests          | N                  | Pozitīvs          | Pozitīvs              | Pozitīvs             |
| Elpošanas frekvence                  | 14–20              | 20–30             | 30–40                 | > 35                 |
| Urīna izdala ml/h                    | ≥ 30               | 20–30             | 5–15                  | Niecīgs daudzums     |
| Mentālais stāvoklis                  | Viegli uzbudināts  | Mēreni uzbudināts | Apjucis un uzbudināts | Apjucis, letarģisks  |
| Šķidruma aizvietošana (3 : 1 likums) | Kristaloīdi        | Kristaloīdi       | Kristaloīdi + asinis  | Kristaloīdi + asinis |

Pacientiem pēc operācijas: > 200 ml jebkurā no pirmajām 6 pēcoperācijas stundām, > 2 ml/kg/h divas stundas pēc kārtas (pirmajās 6 h pēc operācijas) [5]

3. tabula atspoguļo akūtas asiņošanas smaguma izvērtēšanas un terapijas pamatprincipus. [8]

## Asiņošanas ārstēšana: pamatprincipi un taktika

- Asiņošanas apturēšana:
  - neķirurģiska (operatīva) hemostāze kā dzīvību glābošs pasākums, ja ir zināms asiņošanas iemesls;
  - bieži ir nepieciešami papildu izmeklējumi, lai precizētu asiņošanas avotu – datortomogrāfija ar kontrastvielu un/vai vēdera un pleiras telpas ultrasonoskopija traumu guvušiem pacientiem;
  - asiņošanas apturēšanai, izmantojot embolizāciju asinsvadā datortomogrāfijas angiogrāfijas kontrolē. [9]
- Citi terapijas principi:
  - oksigenācijas un perfūzijas uzturēšana (jāpanāk normoventilācija, izvairoties no hiperoksijas ( $\text{PaO}_2 > 200$  mm Hg), sistoliskā asinsspiediena mērķa lielums līdz asiņošanas apturēšanai ir 80–100 mm Hg, ir ļoti būtiski izvairīties no jātrogēnas hipervolemijas.
  - Ja tilpuma aizvietojošā terapija izrādās nepietiekama, terapijā nepieciešams pievienot vazotoniskus medikamentus, lai uzturētu adekvātu perfūziju;
  - svarīgi uzturēt normotermiju – pacienta ķermeņa temperatūrai jābūt > 35 °C;
  - uzturēt normokalcēmiju;
  - izvairīties no hipotermijas un acidozes. [10]
- Farmakoloģiskie līdzekļi un asins komponenti, kuri izmantojami asiņošanas gadījumā:
  - traneksāmskābe (Cyklokapron 500 mg);
  - desmopresīns;

- svaigi saldēta plazma (SSP);
- krioprecipitāts;
- trombocītu masa;
- fibrinogēna koncentrāts;
- protrombina kompleksa koncentrāts (PCC/Octoplex);
- aktivēts protrombina kompleksa koncentrāts (aPCC);
- rekombinētais VIIa koagulācijas faktors (Recombinant factor VIIa/Novoseven). [11]

## Dažādu asins komponentu lietošanas indikācijas un taktika

**Svaigi saldētas plazmas pārliešanas indikācijas** – multiplu koagulācijas faktoru deficīts pacientam ar:

- aknu slimībām;
- varfarīna pārdozēšanu;
- pēc liela apjoma infūzijas šķidruma pārliešanas – dilūcijas koagulopātija;
- diseminētu intravaskulāru koagulāciju;
- trombotisku trombocitopēnisku purpuru.

SSP sākotnēja deva parasti ir 10–15 ml/kg. [10]

Svaigi saldēta plazma lietojama asiņošanas laikā zudošo koagulācijas faktoru aizstāšanai, bet nav indicēta neasiņojošiem pacientiem tilpuma substitūcijai vai asiņošanas profilaksei.

Minētās klīniskās situācijas bieži komplikējas ar smagu asiņošanu, līdz ar to šajos gadījumos ir indicēta SSP transfūzija.

Svaigi saldēta plazma bieži tiek lietota kā asiņošanas protokola sastāvdaļa, kaut arī tai ir nopietni lietošanas ierobežojumi:

- svaigi saldēta plazma nav paredzēta antikoagulācijas neitralizācijai, bet tā varētu būt izmantojama cirkulējošo asinū tilpuma palielināšanai pacientiem, kam ir nepieciešamas masīvas transfūzijas;
- lai gan SSP ir dažas pozitīvas īpašības asiņojošo pacientu aprūpē, tās lietošana ir saistīta ar nopietniem ierobežojumiem –

intravaskulārā šķidruma pārslodzes risks un tā izraisīta akūta sirds mazspēja, islaicīga darbība, atkausēšanas un transfūzijas process ir pārāk lēns un K vitamīna atkarīgo koagulācijas faktoru koncentrācijas iespējamās izmaiņas. [13, 14]

**Eritrocītu masas pārliešanas indikācijas (vienmēr ir individuāls lēmums!):**

- Hb < 7 g/L ir indikācija;
- Hb > 10 g/L nav indikācija;
- Hb < 5 g/L ir absolūta indikācija.
- Hb koncentrācija 8–10 g/dl ir pietiekama pat pacientiem ar kardiorespiratorām slimībām. [15]

**Eritrocītu masas transfūzija ir indicēta, ja anēmijas dēļ konstatē:**

- stenokardiju, elpas trūkumu, sliktu slo-dzes toleranci;
- relatīvu tahikardiju (120–130% no sirds izejas frekvences);
- relatīvu hipotensiju (70–80% no sistoliskā izejas spiediena);
- ST segmenta novirzi EKG (-0,1 – +0,2 mV);
- jaunu hipokinēzijas zonu sirdī EhoKG;
- PvO<sub>2</sub> < 32 mm Hg. [16, 17]

**Trombocītu masas transfūzijas indikācijas:**

- hemostāzei pietiek ar 50 x 10<sup>9</sup> šūnu litrā;
- pacientam ar asiņošanu būtu jāsasniedz 75 x 10<sup>9</sup>/L;
- plānveida operācijai ar iespējamu lielu asins zudumu vēlamais Tr skaits > 100 x 10<sup>9</sup>/L;
- masīvi asiņojošiem pacientiem, kā arī pacientiem ar CNS traumu Tr skaitam ir jābūt > 100 x 10<sup>9</sup>/L.

Trombocīti pārliejami asiņojošiem pacientiem un tad, ja ir intrakraniāla asiņošana, ja līdz asiņošanas epizodei pacienti saņēmuši antitrombotiskus medikamentus, kā arī tad, ja ir izmeklēšanā (tromboelastogramma) atklāts to funkcijas defekts. [10]

## Asiņošanas terapija – citas iespējas

Antifibrinolītiskie preparāti asiņojošiem pacientiem indicēti pēc iespējas agrīni, pat transporta laikā uz slimnīcu.

Pirmā traneksāmskābes (TxS) deva 25 mg/kg, turpinot 1–2 mg/kg x h. TxS var ievadīt pat profilaktiski.

Protrombina kompleksa koncentrāts (PCC) lietojams pacientam ar asiņošanu, kuri lieto K vitamīna antagonistus, vadoties pēc INR vērtībām. Šādā situācijā PCC kombinējams ar K vitamīnu 5–10 mg i/v. PCC sākuma deva tādā gadījumā ir 25 DV/kg.



Rekombinētais FVIIa (Novoseven) apsverams, ja viss iepriekš minētais asiņojošam pacientam ar koagulopātiju izrādījies neefektīvs un ar nosacījuma, ka pH > 7,25, t° > 34 °C un Ca<sup>++</sup> normāls.

FVIIa deva – 90–120 µg/kg. Tas nav ieteicams pacientiem ar intrakraniālu asiņošanu izolētās kraniocerebrālās traumas gadījumā. [10]

## Ricība un ārstēšana tiešo orālo antikoagulantu izraisītas asiņošanas gadījumā

Mūsdienās klīniskajā praksē ir bieži nepieciešams lietot antikoagulantus, tāpēc arvien biežāk nākas saskarties ar šo medikamentu izraisītu asiņošanu. Šajā rakstā atspoguļosim galvenos antikoagulantus un antiagregantus, kā arī to antagonistus, kurus iespējams lietot šo medikamentu izraisīto asiņošanu gadījumā. Īpaši jāuzsver tiešo orālo antikoagulantu izraisītas asiņošanas ārstēšana. (Skat. 4. tabulu.)

## Eiropas Sirds ritma asociācijas (EHRA) 2015. gada vadlīnijas: tiešo orālo antikoagulantu izraisītas asiņošanas mēdžments

Asiņošana saistībā ar tiešo orālo antikoagulantu lietošanu:

- noskaidro par pēdējo tiešo orālo antikoagulantu devas lietošanu;
- nosaka Hb, Er, Leu, PTl skaitu, kreatinīnu, GFā asinīs;
- pēc iespējas ātrāk izvērtē koagulogrammas datus;
- **ja ir viegla asiņošana** – atceļ nākamo tiešo orālo antikoagulantu devu, apsver pašlaik lietoto medikamentu nepieciešamību;
- **ja ir vidēji smaga vai smaga asiņošana** – atceļ nākamo tiešo orālo antikoagulantu devu, apsver pašlaik lietoto medikamentu nepieciešamību.

4. tabula | Tiešo orālo antikoagulantu izraisītas asiņošanas ārstēšana [11]

| Medikaments                                                         | Eliminācijas pusperiods | Tr funkcijas/ koagulācijas atjaunošanās laiks pēc medikamenta atcelšanas | Darbības antagonists |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Nefrakcionētais heparīns (UFH)                                      | 1–2 h                   |                                                                          | Protamīna sulfāts    |
| Mazmolekulārie heparīni (MMH)                                       | 3–7 h                   |                                                                          | Protamīna sulfāts    |
| Fondaparīnukss                                                      | 17–20 h                 |                                                                          | Nav                  |
| Aspirīns                                                            |                         | 5–7 d.                                                                   | Nav                  |
| Klopidogrelis                                                       |                         | 5–7 d.                                                                   | Nav                  |
| Tikagrelors                                                         |                         | 3–5 d.                                                                   | Nav                  |
| Prasugrels                                                          |                         | 5–7 d.                                                                   | Nav                  |
| Tirofībāns                                                          |                         | 4–8 h                                                                    | Nav                  |
| Eptifibatīds                                                        |                         | 4–8 h                                                                    | Nav                  |
| Varfarīns                                                           | 4–5 d.                  | 3–4 d.                                                                   | K vitamīns           |
| Rivaroksabāns, profil. deva (kreatinīna klīrenss > 30 ml/min)       | 7–9 h                   |                                                                          | Nav                  |
| Rivaroksabāns, ārstn. deva (kreatinīna klīrenss > 30 ml/min)        | 7–11 h                  |                                                                          | Nav                  |
| Dabigatrāns, profil./ārstn. deva (kreatinīna klīrenss > 80 ml/min)  | 12–17 h                 |                                                                          | Idarucizumabs        |
| Dabigatrāns, profil./ārstn. deva (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min) | 15 h                    |                                                                          | Idarucizumabs        |
| Dabigatrāns, profil./ārstn. deva (kreatinīna klīrenss 30–50 ml/min) | 18 h                    |                                                                          | Idarucizumabs        |

Būtiski ir uzturošie līdzekļi:

- mehāniska kompresija;
- gatrointestinālās asiņošanas gadījumā – endoskopiska hemostāze;
- ķirurģiska hemostāze;
- šķidrums substitūcija (koloīdi, kristaloīdi);
- eritrocītu masa, ja nepieciešams;
- svaigi saldēta plazma;
- trombocitāras masas transfūzija (ja trombocītu skaits ≤ 60 × 10<sup>9</sup>/L)
- pacientiem, kas saņem **dabigatrānu**, ievada **idarucizumabu 5 g** intravenozi (ja tas ir pieejams);
- uzturēt adekvātu diurēzi;
- apsvert hemodializes iespēju.

**Ja ir dzīvību apdraudoša asiņošana** – apsver:

- pacientiem, kas saņem **dabigatrānu**, ievada **idarucizumabu 5 g** intravenozi (ja

ir pieejams);

- protrombīna kompleksa koncentrāts (*Octaplex, Beriplex*) 50 U/kg;
- +25 U/kg;
- aPCC (FEIBA) 50 U/kg;
- maksimāli 200 U/kg/dienā;
- rFVIIa 90 µg/kg. [12]

## Kopsavilkums

Rakstā apkopota aktuālā informācija par galvenajiem rīcības un ārstēšanas algoritmiem neatliekamai ar asiņošanu saistītu stāvokļu gadījumā, tostarp antidotu lietošanas iespējas tiešo orālo antikoagulantu izraisītas asiņošanas gadījumā. Jāņem vērā, ka daudzi pētījumi par antikoagulantu antidotiem vēl turpinās, bet būtiska ir dabigatrāna antidota idarucizumaba ienākšana klīniskajā praksē, kas varētu veiksmīgāk palīdzēt cīnīties ar komplikācijām, kas saistās ar asiņošanu.

## Literatūra

- Leja J. Vispārīgā klīniskā patoloģiskā fizioloģija. 1. izdevums. Rīga: izdevniecība Zvaigzne, 1983.
- Manning, JE. Fluid and Blood Resuscitation in Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. JE Tintinalli Ed. McGraw-Hill: New York 2004, p227.
- Management of dabigatran-induced bleeding: expert statement. Wien Klin Wochenschr. 2013; 125(21-22): 721–729. Publ. online 2013 Nov 12.
- Raza Ali Khan et al. The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. Emerg Med J 2014;31:163–168.
- Sibylla A. Kozel-Langenecker, Arash Afshar, Pierre Albaladejo, et al. Management of severe periorbital bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. European Journal of Anaesthesiology, June 2013, Volume 30, Issue 6, p 270–382.
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis, Vol. 3, Issue 4, pages 692–694, April 2005.
- Elaine M. Hylek, Jared W. Magnani. Oxford University Press Methodological Considerations for Interpretation of Rates of Major Haemorrhage in Studies of Anticoagulant Therapy for Atrial Fibrillation. Europace, 2008;10(1):3–5.
- Guly HR, Bouamra O, Little R, Dark P, Coats T, Driscoll P, Lecky FE. Testing the validity of the ATLS classification of hypovolaemic shock. Resuscitation, 2010 Sep;81(9):1142–7.
- Donat R Spahn, Bertil Bouillon, Vladimir Cerny, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. Crit Care 2013, 17(2):R76.
- LARA ieteikumi rīcībai, ārstējot pacientu ar masīvu asiņošanu. www.arest.lv
- Mike Makris, Joost J. Van Veen, Campbell R. Tait, Andrew D. Mumford, Mike Laffan on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. British Journal of Haematology, 2012, 160, 35–46.
- Heidrichel H, Verhamme P et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2015 Oct;17(10):1467–507.
- Pollack CV. Managing bleeding in anticoagulated patients in the emergency care setting. J Emerg Med 2013; 2013 Sep; 45(3): 467–77.
- Adis Medical Writers. Treat anticoagulant-associated bleeding on the basis of bleeding severity and the availability of reversal agents. Drugs Ther Perspect March 2013, Volume 29, Issue 3, pp 77–81; Goodrough LT. A reappraisal of plasma, prothrombin complex concentrates, and recombinant factor VIIa in patient blood management. Crit Care Clin 2012, 28:413–26.
- Jeffrey L. Carson, Paul A Carless, Paul C Hebert. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Published Online: 18 Apr 2012.
- Madjouc C, Spahn DR. Update on red blood cell transfusion. Euroanaesth 2005 Refr C Lect:283.
- Oliver E et al. Relationship among haemoglobin level, packed red cell transfusion and clinical outcome in patients after cardiac surgery. Int Care Med (2009) 35:1548–1555.