

ROZPRAWA DOKTORSKA

Przylózkowa analiza czynności układu krzepnięcia u pacjentów z ostrym uszkodzeniem centralnego układu nerwowego

lek. Barbara Dragan

Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Wydział Lekarski

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu



UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Wrocław, 2020

STRESZCZENIE

WSTĘP

Ostre, krwotoczne uszkodzenie centralnego układu nerwowego jest jednym z najpowszechniejszych problemów w oddziałach intensywnej terapii o profilu neurochirurgicznym. Jest zasadniczym, związanym z dużą zachorowalnością oraz śmiertelnością, także u młodych osób, problemem zdrowia publicznego w krajach rozwiniętych, a także rozwijających się. Koagulopatia oraz zahamowanie aktywności receptorów trombocytów po ostrym uszkodzeniu mózgu występują często i stanowią silny element prognostyczny, ich złożone mechanizmy patofizjologiczne są wieloczynnikowe i nie poznane do końca. Charakter zaburzeń krzepnięcia może się różnić, obejmować kombinację stanów hipo- i nadkrzepliwych, co ma wpływ na zmienny stopień wtórnego uszkodzenia mózgu w następstwie zmian krwotocznych i niedokrwienych. Zaburzenia krzepnięcia mogą być podatne na leczenie, a szybkie i odpowiednie postępowanie może uchronić przed wtórnym uszkodzeniem i złym rokowaniem. Test przyłóżkowe, takie jak tromboelastometria i agregometria są pomocne we wczesnym wykrywaniu, szczegółowej identyfikacji zaburzeń krzepnięcia krwi i prowadzeniu ukierunkowanego leczenia.

CEL PRACY

Celem pracy było monitorowanie zaburzeń krzepnięcia krwi u pacjentów z ostrym, krwotocznym uszkodzeniem centralnego układu nerwowego.

1. Ocena przydatności wyników badań uzyskanych metodą tromboelastometrii i agregometrii impedancyjnej, w porównaniu z konwencjonalnymi testami krzepnięcia krwi, celem wczesnego rozpoznania zaburzeń krzepnięcia.
2. Ustalenie wartości predykcyjnej tromboelastometrii i agregometrii dla przewidywania śmiertelności w badanej grupie chorych.

MATERIAŁ I METODY

Projekt badawczy objął grupę 40 dorosłych chorych, z rozpoznaniem ostrego, krwotocznego uszkodzenia centralnego układu nerwowego leczonych w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu od listopada 2015r. do kwietnia 2017r. **Do wykonania przyłóżkowych analiz hemostazy tj. tromboelastometrii i agregometrii niezbędne było uzyskanie próbek krwi pełnej. Badania wykonywane były w 1, 2, 3 i 5 dobie leczenia.** Jednocześnie wykonywano standardowe badania laboratoryjne.

WYNIKI

Wśród badanych przeważali mężczyźni (57,5%), a średni wiek pacjentów wynosił $55,6 \pm 2,7$ lat. Średni czas pobytu w OIT wynosił $13,2 \pm 2,1$ dni, natomiast średnia długość pobytu w szpitalu wynosiła $29,8 \pm 5,6$ dni. Ze względu na przeżywalność w OIT, pacjentów podzielono na dwie grupy: Grupa 1 – pacjenci, którzy przeżyli (N=28, 70%) i Grupa 2 – pacjenci, którzy zmarli (N=12, 30%). Chorzy z Grupy 2 (zmarli) charakteryzowali się cięższym stanem klinicznym przy przyjęciu i uzyskiwali więcej punktów w skali APACHE II niż badani z Grupy 1. Przy przyjęciu odnotowano również istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w wynikach punktacji w skalach GCS, co wskazuje na istotnie cięższy stan neurologiczny pacjentów z Grupy 2. U większości pacjentów zaobserwowano mnogie umiejscowienie zmian krwotocznych w obrazie TK głowy przeprowadzonym w dniu rozpoznania. Zaobserwowano istotne różnice pomiędzy Grupą 1 (przeżyli), a Grupą 2 (zmarli) w aktywności receptorów płytek krwi mierzonej w testach ADPtest, TRAPtest i RISTOtest w kolejnych dniach obserwacji. Aktywność powyższych receptorów płytek krwi w grupie pacjentów, którzy przeżyli była statystycznie istotnie wyższa niż w grupie pacjentów, którzy zmarli we wszystkich dniach obserwacji. W Grupie 1 zaobserwowano wzrost aktywności receptorów płytkowych w czasie badania. W teście ADP, w Grupie 1 (przeżyli) obserwowany wzrost aktywności receptorów w czasie był statystycznie istotny ($p < 0,001$), natomiast w Grupie 2 zmiany w czasie były statystycznie nieistotne ($p = 0,361$). W pierwszej dobie analizy zaobserwowano istotne różnice w ilości przypadków zahamowania aktywności receptorów płytkowych pomiędzy grupami badanymi w testach ADPtest i TRAPtest. W pierwszej dobie analizy zaobserwowano duże różnice w ilości przypadków zahamowania aktywności receptorów płytkowych pomiędzy grupami badanymi również w pozostałych testach, jednak zaobserwowane różnice nie są istotne statystycznie. Wykazano, że czas przeżycia był istotnie

niższy u pacjentów, u których stwierdzono zaburzenia agregacji płytek, w porównaniu do czasu przeżycia pacjentów bez zaburzenia agregacji

Badanie tromboelastometryczne nie wykazało istotnych klinicznie różnic pomiędzy grupami badanymi. Zaobserwowano jednak wzrost parametrów spójności skrzepu zarówno w Grupie 1 (przeżyli) jak i w Grupie 2 (zmarli). Średnie wartości A10 i A20 oraz MCF narastały w kolejnych dniach obserwacji. W Grupie 1 wykazano statystycznie istotny wzrost wartości A10 i A20 oraz MCF w kolejnych dniach obserwacji w testach EXTEM, INTEM oraz FIBTEN. W Grupie 2 zmiana wartości A20 i MCF w czasie była statystycznie istotna tylko w teście FIBTEM. Stwierdzono również, że rozkład wartości parametrów przyrostu skrzepu różnił się pomiędzy badanymi grupami. Odsetek przypadków z wartościami parametrów spójności skrzepu A10 i MCF powyżej zakresu referencyjnego w teście EXTEM ($A10 > 65$ mm, $MCF > 72$ mmm) narastał w kolejnych dniach obserwacji i był wyższy w Grupie 1 niż w Grupie 2. Podobne zależności obserwowano w teście INTEM.

WNIOSKI

1. U pacjentów z ostrym, krwotocznym uszkodzeniem centralnego układu nerwowego dochodzi do upośledzenia funkcji receptorów płytkowych.
2. Wykazano wpływ stopnia zahamowania receptorów płytkowych na śmiertelność.
3. Agregometria impedancyjna Multiplate, wykazująca stopień zahamowania aktywności receptorów płytkowych, może być dobrym narzędziem prognostycznym w ostrych uszkodzeniach centralnego układu nerwowego.
4. Badanie tromboelastometryczne jest skuteczną metodą diagnostyki zaburzeń układu krzepnięcia u chorych z ostrym, krwotocznym uszkodzeniem centralnego układu nerwowego.
5. Nie wykazano korelacji wyników badań tromboelastometrycznych ROTEM ze śmiertelnością w badanej grupie chorych.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Acute hemorrhagic damage to the central nervous system is one of the most common problems in intensive care units with a neurosurgical profile. It is a major public health problem in developed and developing countries, associated with high morbidity and mortality, also in young people. Coagulopathy and inhibition of thrombocyte receptor activity after acute brain injury are frequent and constitute a strong prognostic element, and their complex pathophysiological mechanisms are multifactorial and not fully understood. The nature of coagulation disorders may vary, including a combination of hypo- and hypercoagulable states, which results in a variable degree of secondary brain damage following hemorrhagic and ischemic changes. Coagulation disorders may be subject to treatment, and prompt and appropriate management may prevent secondary damage and poor prognosis. Bedside tests, such as thromboelastometry and aggregometry, are helpful in the early detection, detailed identification of blood clotting disorders, and in targeted treatment.

AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to monitor blood coagulation disorders in patients with acute, hemorrhagic damage to the central nervous system.

1. Assessment of the usefulness of test results obtained by thromboelastometry and impedance aggregometry in comparison with conventional blood coagulation tests for the early diagnosis of coagulation disorders.
2. Establishing the predictive value of thromboelastometry and aggregometry to predict mortality in the studied group of patients.

MATERIAL AND METHODS

The research project included a group of 40 adult patients diagnosed with acute hemorrhagic damage to the central nervous system, treated in the Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy of the University Teaching Hospital in Wrocław since November 2015 until April 2017. In order to perform point-of-care hemostasis analyzes, i.e. thromboelastometry and aggregometry, it was necessary to obtain whole blood samples. The tests were performed on the 1st, 2nd, 3rd and 5th day of treatment. At the same time, standard laboratory tests were performed.

RESULTS

The majority of the subjects were men (57.5%), and the mean age of the patients was 55.6 ± 2.7 years. The mean ICU stay was 13.2 ± 2.1 days, while the average hospital stay was 29.8 ± 5.6 days. Due to survival in ICU, patients were divided into two groups: Group 1 - patients who survived (N = 28, 70%) and Group 2 - patients who died N = 12, 30%). Patients from Group 2 (the deceased) were characterized by a more severe clinical condition on admission and scored more points on the APACHE II scale than the subjects from Group 1. On admission, there were also statistically significant differences between the groups in the GCS score, which indicates a significantly more severe neurological condition of patients in Group 2. Most patients had multiple locations of hemorrhagic lesions on the CT scan of the head performed on the day of diagnosis. Significant differences were observed between Group 1 (survivors) and Group 2 (the deceased) in the activity of platelet receptors measured by ADPtest, TRAPtest and RISTOtest on the following days of observation. The activity of the above platelet receptors in the group of surviving patients was statistically significantly higher on all observation days than in the group of patients who died. In Group 1, an increase in platelet receptor activity was observed during the study. In the ADP test, in Group 1 (survivors), the observed increase in receptor activity over time was statistically significant ($p < 0.001$), while in Group 2 the changes over time were statistically insignificant ($p = 0.361$). In the first day of the analysis, significant differences were observed in the number of cases of inhibition of platelet receptor activity between the groups studied in the ADPtest and TRAPtest. In the first day of the analysis, large differences in the number of cases of inhibition of platelet receptor activity between the study groups were also observed in the other tests, however, the observed differences are not statistically significant. Survival time was shown to be significantly shorter in patients with

diagnosed disorders of platelet aggregation compared to patients who had no disorders of platelet aggregation.

Thromboelastometric examination showed no clinically significant differences between the groups. However, an increase in clot growth parameters was observed in both Group 1 (survivors) and Group 2 (the deceased). The mean values of A10 and A20 as well as MCF increased in the following days of observation. In Group 1, a statistically significant increase in the values of A10 and A20 as well as MCF was demonstrated in the following days of observation in the EXTEM, INTEM and FIBTEM tests. In Group 2, the change in A20 and MCF values over time was statistically significant only in the FIBTEM test. It was also found that the distribution of the values of the clot growth parameters differed between the studied groups. The percentage of cases with A10 and MCF clot firmness parameters above the reference range in the EXTEM test ($A10 > 65$ mm, $MCF > 72$ mm) increased in the following days of observation and was higher in Group 1 than in Group 2. Similar relationships were observed in the INTEM test.

CONCLUSIONS

1. In patients with acute hemorrhagic damage to the central nervous system, the function of platelet receptors is impaired.
2. The influence of degree of inhibition of platelet receptors on mortality has been shown.
3. Multiplate impedance aggregometry, showing the degree of inhibition of platelet receptor activity, may be a good prognostic tool in acute injuries of the central nervous system.
4. Thromboelastometric examination is a good method of diagnosis of coagulation disorders in patients with acute hemorrhagic damage to the central nervous system.
5. There was no correlation between the ROTEM thromboelastometric test result and mortality in the studied group of patients.