

Inimverest valmistatud ravimpreparaatide kasutamise Eesti juhend

Eessõna

Ravijuhendi koostamise eesmärgiks on anda esimene põhjalikum eestikeelne ülevaade nüüdisaegsetest põhimõtetest verepreparaatide kasutamisel, et luua teoreetiline alus üle riigi kõigile patsientidele ühtlase kvaliteediga transfusioonravi tagamiseks.

Ravijuhend on soovitusliku iseloomuga ja mõeldud arstidele, kes kasutavad oma patsientide ravimiseks erinevates kliinilistes situatsioonides inimverest valmistatud preparaate.

Ravijuhendi koostamise algatas 2004. aasta alguses Eesti Transfusioonmeditsiini Selts. Töörühm moodustati erinevate erialade esindajatest, kuna verepreparaate kasutatakse paljudes meditsiini-valdkondades.

Töörühma liikmete nimekiri:

Hele Everaus, hematoloog, Tartu Ülikooli Kliinikum;
Tatjana Plahhova, hematoloog - vereteenistuse spetsialist, Põhja-Eesti Verekeskus;

Ann Raadik, sisehaiguste arst, Ida-Tallinna Keskhaigla;

Ulvi-Kaire Kongo, hematoloog, Põhja-Eesti Verekeskuse Immunoematoloogia Referentlabor;

Indrek Rätsep, anesthesioloog, Põhja-Eesti Regionaalhaigla;

Toomas Ümarik, kirurg, Põhja-Eesti Regionaalhaigla;

Mari Punab, hematoloog, Tartu Ülikooli Kliinikum;

Kärt Tomberg, laboriarst, Tallinna Lastehaigla;

Eva Lehepuu, anesthesioloog, Ida-Tallinna Keskhaigla naistekliinik;

Sten Ellam, anesthesioloog, Põhja-Eesti Regionaalhaigla;

Riin Kullaste, hematoloog-transfusioloog, Põhja-Eesti Regionaalhaigla, töörühma juht.

Töörühma kontaktisikuks oli Riin Kullaste, Põhja-Eesti Regionaalhaigla vereteenistusüksuse vanem-arst (riin.kullaste@regionaalhaigla.ee).

Ravijuhendi on tunnustanud Eesti Haigekassa. Alljärgnevalt on avaldatud ravijuhendi mõned peatükid. Juhendi täistekst on kättesaav veebis (www.eestiarst.ee/ravijuhendid).

Sissejuhatus

Ühtse, tänapäevaseid ravipõhimõtteid väljendava verepreparaatide kasutamise Eesti juhendi järele on vajadus väga suur, sest Eesti transfusioonravi praktika on piirkonniti suuresti erinev ja erineb oluliselt ka teiste Euroopa riikide sellealast tegevusest. Lisaks on doonoriveri väga piiratud rahvuslik ressurss, mille kasutamine peab olema otstarbekas. Mainimata ei saa jätta ka majanduslikku aspekti: igapäevaselt tehtavad jõupingutused doonorivere ohutumaks ja efektiivsemaks muutmise nimel tõstavad paraku ka verepreparaatide hinda, see aga tähendab lisakoormust ravikindlustussüsteemile. Samas ei ole võimalik lõplikult elimineerida kõiki ülekandega seotud riske ning komplikatsioone, mis tingivad täiendavate ravimeetmete rakendamise, halvemal juhul püsiva tervisekahjustuse või patsiendi surma. Seega peab otsus verepreparaate üle kanda olema igati põhjendatud.

Eestis kantakse igal aastal üle ligi 100 000 annust mitmesuguseid verekomponente (vt tabel 1).

Plasma kasutus on pidevalt kasvanud, samas kui erütrotsüütide kasutus on suurenenud aeglasemalt ja viimasel ajal pigem vähenenud. Seda on väga

Tabel 1. Aastatel 2000–2004 peamiste verekomponentide ülekanded annustes

	Erütrotsüütide suspensioon	Plasma	Trombotsüütide kontsentratsioon
2000	46 740	26 470	1 680
2001	46 110	27 170	2 010
2002	48 300	30 580	2 859
2003	53 961	36 317	3 969
2004	53 055	40 418	4 439

Allikas: dr Tatjana Plahhova, Põhja-Eesti Verekeskus

Tabel 2. Verekomponentide kasutus 2003. a (annuseid 1000 inimese kohta)

	Erütrotsüütide suspensioon	Plasma	Trombotsüütide kontsentratsioon
Euroopas keskmiselt	46	9	20
Soome	58	7	24
Rootsi	52	13	17
Eesti	39	27	3

Allikas: Prof Gunnar Myllylä, Soome Punase Risti Verekeskus

raske selgitada, arvestades vastupidiseid suundumusi mujal maailmas. Ainuke positiivne suundumus on meil trombotsüütide ülekannete arvu kasv, mis näitab arstkonna teadlikkuse kasvu nende kasutusvõimaluste suhtes ühelt poolt ja teisalt verekeskuste efektiivset tegevust trombokontsentratsioonide kättesaadavamaks muutmisel.

Riigi transfusioonravi praktikad iseloomustab veel ka erinevate verekomponentide kasutus 1000 inimese kohta. Võrreldes Skandinaavia jt Euroopa riikidega kantakse Eestis üle tunduvalt vähem trombotsüütide, vähem erütrotsüütide preparaate ning rohkem plasmata (vt tabel 2). See viitab taas erinevusele ravipõhimõtetes.

Ülekandeid tehakse Eestis peaaegu kõigis haiglates. Kuigi haiglate suurus ja profiil varieeruvad, annab haigla transfusioonravi praktikast hea ülevaate erinevate verekomponentide kasutuse suhe. Üldlevinud on erütrotsüütide ja plasma ülekannete võrdlus. Soomes kanti 2003. a 1 annuse plasma kohta üle 8 annust erütrotsüütide suspensiooni, Rootsis 4 ja Euroopas keskmiselt 6 annust. Eestis oli see suhe samal aastal 1 : 1,5 ja 2004. a juba 1 : 1,3. Suured erinevused selle näitaja osas on ka haiglate vahel (vt tabel 3).

Eeltoodu põhjal võib öelda, et transfusioonravi taktika valikul lähtutakse Eestis väga erinevatest

Tabel 3. Plasma ja erütrotsüütide suspensiooni annuste kasutussuhe mõnes Eesti haiglas 2004. a

Haigla	Plasma : erütrotsüütide suspensioon (annustes)
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	1 : 1,0
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	1 : 2,0
AS Lääne-Tallinna Keskhaigla	1 : 0,8
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	1 : 1,2
SA Pärnu Haigla	1 : 4,0
AS Rakvere Haigla	1 : 0,8
SA Ida-Viru Keskhaigla	1 : 0,7

Allikas: Dr Tatjana Plahhova, Põhja-Eesti Verekeskus

põhimõtetest, mis ei pruugi, arvestades suurt erinevust muu maailma praktikaga, tähendada patsiendi jaoks kvaliteetsemat ravi.

Käesolev juhend on mõeldud abimaterjalina põhjendatud otsuste tegemiseks transfusioonravi ordineerimisel, esitades selles valdkonnas kogu maailmas tunnustatud ja uuringutega kinnitatud leidnud ravipõhimõtteid.

Verepreparaatide kasutamine spetsiifilistes kliinilistes situatsioonides

I. Äge verekaotus

Ägeda verekaotuse asendus sõltub kaotatud veremahust, verekaotuse kiirusest ja soovitatavast hemoglobiini tasemest. Prioriteediks on verejooksu peatamine. Hüповoleemiat talub inimene halvemini kui aneemiat, seetõttu on võtmeküsimuseks ringleva vere mahu võimalikult kiire taastamine. Kuni 20%-list ringleva vere mahu langust talub noor, terve organism oluliste probleemideta. 30–40% veremahu kaotus viib hemorraagilise šoki tekkeni. Kiire verekaotus üle 40% ringlevast veremahust on üldjuhul letaalne, kui paralleelselt ei toimu veremahu asendust. Verepreparaatide transfusiooni vajadus otsustatakse individuaalselt, juhindudes alljärgnevatest üldistest printsiipidest.

Kaotatud vere maht

- Verekaotus kuni 15% ringleva vere mahust (750 ml täiskasvanul) ei vaja erütrotsüütide transfusiooni, kui tegemist ei ole eelneva aneemia või tõsise südame- ja/või kopsuhaigusega;
- Verekaotus 15–30% ringleva vere mahust (800–1500 ml täiskasvanul) asendatakse üldjuhul isotooniliste kolloid- või kristalloidlahustega. Erütrotsüütide ülekande vajadus on vähetõenäoline, kui patsiendil ei esine eelnevalt aneemiat või tõsist südame- ja/või kopsuhaigust.

- Verekaotus 30–40% ringleva vere mahust (1500–2000 ml) vajab kiiret asendust isotooniliste kolloid- ja kristalloidpreparaatidega ning erütrotsüütide suspensiooniga (ES). ES ülekannet alustatakse paralleelselt teiste lahustega, mitte oodates hemoglobiini lahendumist näidustuspiirini. Hüdroksüetüül-tärklise ja dekstraani kasutamisel mitte ületada annust 20 ml/kg 24 tunni jooksul hüübimishäire ohu tõttu. Želatiinipreparaatide kasutamisel piiranguid ei ole.

- Massiivne verekaotus, mis ületab 50% veremahust kiiremini kui 3 tunniga või ühe ringleva veremahu (keskmisel täiskasvanul 70 ml/kg, lastel ja väikelastel 80–90 ml/kg) vähem kui 24 tunniga, vajab lisaks kristalloididele, kolloididele ja ESile hüübimishäire ohu tõttu värskest külmutatud plasma (VKP) ja sageli ka trombotsüütide ülekannet.

Patsiendi Hgb kontsentratsioon (vt ka krooniline aneemia)

Tuleb arvestada, et verekaotuse korral tekib Hgb langus veel tingituna vere lahjendusest nii vereasendajate infusioonist kui ka vee mobilisatsioonist intravasaalsele. Ägeda verekaotuse algfaasis ei anna Hgb kontsentratsioon seetõttu objektiivset infot verekaotuse suuruse kohta ja on selles olukorras halb orientiir vereülekannde vajaduse üle otsustamisel. Alljärgnevad aneemia käsitluse üldprintsüübid on seega rakendatavad, kui kaotatud veremaht on enam-vähem asendatud.

- ES ülekanne ei ole näidustatud, kui hemoglobiini kontsentratsioon on üle 100 g/l.
- ES ülekanne on alati näidustatud, kui Hgb väärtus on alla 70 g/l.
- ES transfusiooni vajadus Hgb 70–100 g/l väärtuste juures vajab juhupõhist otsust. Aneemiat taluvad halvasti üle 65aastased ning kaasuvate südame- ja kopsuhaigustega patsiendid.

Massiivse transfusiooni all mõistetakse ühe veremahu või suurema verekaotuse asendust verepreparaatidega 24 tunni jooksul. Massiivse transfusiooni eesmärk on säilitada tsirkuleeriv veremaht ja vere normilähedane koostis: hapniku

kandevõime, hüübimisvõime, onkootne rõhk ja plasma biokeemiline koostis.

Massiivse transfusiooni strateegia

- Massiivse transfusiooni viivitamatu alustamine. Kui veregrupp ei ole teada, võtta vereproov selle määramiseks ja alustada ilma sobivusproovideta ülekannet O-grupi erütrotsüütide suspensiooniga. Kui üle on kantud rohkem kui 10 doosi O-grupi ESi, siis jätkatakse ülekannet patsiendi veregrupile vastava ESiga, tehes sobivusproovid. Värskest külmutatud plasma (VKP) ülekannet alustatakse AB-grupi plasmaga ja trombotsüütide kontsentradi (TRK) ülekannet O-grupi trombotsüütidega, patsiendi veregrupi selgudes minnakse üle vastava grupi VKP ja TRK transfusioonile.

Kui patsiendi veregrupp on teada, kuid puudub aeg sobivusproovideks, alustada ülekannet ABO-süsteemis sobiva ESiga ilma sobivusproovideta.

- Ülekantavad lahused peavad olema soojendatud kehatemperatuurini. Külmkapi-temperatuuril ESi massiivne ülekanne hüpovoleemilises šokis haigele võib põhjustada rütmihäireid südameseiskuseni.

- Verekaotuse hindamisel liita mõõdetavatele kadudele ka retransfusiooni aparati aspireeritud vere kogus. Kuna retransfusiooni aparatis on kasutusel hepariin, on vajalik hepariini neutraliseerimine protamiiniga.

- Hinnata senine ja prognoosida oodatav verekaotus, et õigel ajal tellida plasmatooted ja trombotsüüdid. Kui VKP ja TRK tellimisel arvestatakse transfundeeritud ESi annuseid, tuleb doonori ESi doosidele liita retransfusiooniaparadiga toodetud ja retransfundeeritud ES doosid.

- Kui vereteenistusel ei ole võimalik massiivse transfusiooni korral väljastada verekomponente nõutavas koguses, on lubatud kanda üle kas asendusgrupi verepreparaate või erakorraliselt kogutud värsket täisverd.

Hüübimishäire massiivse transfusiooni korral

Hüübimishäire tuleneb nii hüübimistegurite ja trombotsüütide defitsiidist verekaotuse tõttu kui ka nende

funktsioonihäirest. Hüübimishäire ilmneb, kui 3 või vähema tunni jooksul üle kantud verepreparaatide kogus läheneb haige ringleva vere mahule. Ligikaudu 1,4kordse veremahu kaotuse järel langeb kriitiliselt väikseks (~1 g/l) fibrinogeeni (FXIII) sisaldus plasmats. Kui verekaotus ulatub 2 ringleva vere mahuni, alanevad kriitilise tasemeni ka hüübimistegurite FII, FV, FVII, FVIII ja trombotsüütide sisaldus. Olukorras, kus kõigi hüübimistegurite defitsiit tekib korraga, saabub kriitiline piir ilmselt varem. Erütrotsüütide suspensioon ja teised plasmavaesed asenduspreparaadid põhjustavad lisaks vere hüübimistegurite lahjenduse. Ka värskest külmutatud plasmats on hüübimistegurite aktiivsus vähenenud. Dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni (DIK) sündroom kui hüübimatuse põhjus esineb harva, kuid on võimalik eeskätt sünnitusabis ette tulevate massiivsete verekaotuste korral.

Hüübimishäirete profülaktika ja ravi

- Hoida Hgb nivoo üle 100 g/L ja hematokriti näitaja (Hct) väärtuses üle 0,3, sest erütrotsüüdid tõstavad vere viskoossust ja aitavad stabiliseerida verehüüvet.
- Eeldatava massiivse verekaotuse ja kudede purustuse korral alustada kohe paralleelselt ESi ülekandega VKP ülekannet (1 doos 2 doosi ES kohta) ja TRK ülekannet (1 doos 2 doosi ES kohta).
- Hoida trombotsüütide arv $\geq 50 \times 10^9 L^{-1}$, kesknärvisüsteemi trauma haigetel $\geq 100 \times 10^9 L^{-1}$, aktiveeritud partsiaalse protrombiini (APTT) ja protrombiini aeg (PT; INR) mitte pikemana kui 1,5 normi. Kui INR või PT on 1,5 või rohkem korda pikenenud, tuleb kasutada VKPd annuses 15 ml/kg. Kui APTT on pikenenud rohkem kui 1,5 korda, tuleb lisaks plasmale kasutada vW-FVIII-kontsentrati ja fibrinogeeni või nende asemel 10–15 annust krüopretsipataati.
- Säilitada patsiendi tsentraalne temperatuur $>35^\circ C$.
- Normaliseerida ioniseeritud Ca^{++} sisaldus patsiendi vereplasmas.
- Kasutada desmopressiini ja/või antifibrinolüütikume.

- Rasketel juhtudel, kui verepreparaatidega ei õnnestu hüübimishäiret kõrvaldada, tuleks võimaluse korral kasutada rFVII kontsentrati.

Massiivse transfusiooni teised tüsistused

- Metaboolne atsidoos – põhjustajateks tsitraat, erütrotsüütide laktaat ja puhversüsteemide lahjendus.
- Hüpotermia.
- Hüperkaleemia – ESis võib kaaliumi kontsentratsioon olla tõusnud 30–70 mmol/l-ni.
- Tsitraadimürgistus sellest tuleneva hüpokaltseemiaga.
- Mikroagregaatide teke.

Massiivset transfusiooni vajanud patsientide suremus on suur ja selle põhjuseks peetakse mitte transfusiooni, vaid kudede kahjustust, mis viib massiivse verekaotuseni ja sellele järgnenud šoki-perioodini kudede hüpoperfusiooniga.

II. Krooniline aneemia

Aneemia on erütrotsüütide või hemoglobiini vähenemine veres, mis on põhjustatud verekaotusest, ebapiisavast erütropoesist, suurenenud hemolüüsist või nende kombinatsioonist. Kroonilise aneemia käsitletakse aneemiat, mis pole põhjustatud ägedast verekaotusest ega ägedast hemolüüsist. Kui ägeda aneemiaga kaasneb hüpovoleemia, siis kroonilise aneemiaga patsient on normo- või isegi hüpervoleemiline.

Kroonilise aneemia etioloogia:

- krooniline verekaotus;
- puudulik erütropoes (raua-, B_{12} -vitamiini või foolhappe puudusest; erütropoetiini vähesusest, luuüdi puudulikkusest);
- krooniline hemolüüs.

Aneemia kliinilised sümptomid tekivad mehhanismidest, mis rakenduvad kudede hüpoksia tõttu, ning on vastavuses hüpoksia ägeduse ja kestusega. Sümptomid võivad varieeruda nõrkusest ja suurenenud ärrituvusest südamepuudulikkuse ja šokini. Muidu tervetel inimestel ei esine puhkeolekus aneemia sümptomeid Hgb-väärtuste juures

üle 70–80 g/l. Koormusel kurdavad nad sageli düspnoed. Hgb-väärtuse 60 g/l korral kurdab enamik patsiente nõrkust. Hgb-väärtus 30 g/l põhjustab düspnoed puhkeolekus. Hgb 20–25 g/l juures tekib sageli südamepuudulikkus ka muidu tervetel inimestel. Lapsed taluvad kroonilist aneemiat paremini ja võivad olla asümptoomsed ka Hgb 50 g/l korral.

Aneemia pole diagnoos ega iseenesest näidustus vereülekandeks! Erütrotsüütide ülekande ainsaks näidustuseks on paranada kudede hapnikuga varustatust.

Erütrotsüütide ülekande eesmärgiks kroonilise aneemia puhul ei ole aneemia likvideerimine Hgb-väärtuse viimisega referentspiiridesse, vaid haige seisundi stabiliseerimine, et saaks jätkata etioloogilist ravi. Kuna puudub otsene kudede oksügenisatsioonitaseme näitaja, kasutatakse erütrotsüütide ülekande vajaduse määramiseks Hgb ja Hct väärtusi. Samas ei ole üldist kokkulepet, millise Hgb-väärtuse juures peab kindlasti erütrotsüüte üle kandma, ega ka Hgb-väärtust, mida peab ülekandega saavutama, kuna erineda võivad nii patsientide vanus kui ka kaasnevad haigused.

On teada, et Hgb-väärtust 60–70 g/l talutakse mõnikord ilma igasuguse elundite hüpoksilise kahjustuse nähtudeta. Seetõttu ei peaks transfusiooni teostama ka madalate Hgb-väärtuste juures asümptomaatilisel patsiendil, kui spetsiifiline aneemiaravi on võimalik. Enamikus praegu kehtivates transfusioonijuhendites peetakse vales erütrotsüütide ülekannet Hgb-väärtuse juures >100 g/l ja kindlalt vajalikuks väärtuse juures <60 g/l. Vahepealsete Hgb-väärtuste juures õigustab transfusiooni võimalus vähendada patsiendi kudede hüpoksiast tingitud kliinilisi sümptomeid, haiguse süvenemist ja suremust.

Erütrotsüüte on vaja üle kanda suurema Hgb-väärtuse juures eakatel patsientidel ning kaasneva südame-, kopsu- või tserebrovaskulaarhaiguse korral. On leitud, et eakatel ägeda müokardiinfarktiga haigetel, kel teostati transfusioon Hgb-väärtuste juures <90 g/l, oli väiksem suremus.

Hgb tase võib ülekande vajaduse üle otsustamisel olla kõrgem väljendunud arteristenooside, onkoloogilise haiguse, samuti septilise seisundi korral.

Kroonilise aneemia korral võib vajadus erütrotsüütide ülekandeks tekkida enne plaanilist eeldatava verekaotusega operatsiooni. Kroonilise aneemia puhul on tegemist normovoleemilise patsiendiga ning kiire ja massiivne erütrotsüütide ülekande võib viia tsirkuloorse ülekoormuseni, eriti eakatel patsientidel.

Korduvad erütrotsüütide ülekanded pika aja vältel võivad põhjustada hemosideroosi (1).

Ülekantava erütrotsüütide suspensiooni kogus peab olema optimaalne ning selle ületamine on arstlik viga.

III. Hemolüütiline aneemia

Kaasündinud hemolüütilised aneemiad on lai rühm pärilikke haigusi, mille aluseks on erütrotsüüdi membraanianaaliad, ensümpaatiad või hemoglobiropaatiad. Kompenseeritud kaasündinud hemolüütiliste aneemiade korral pole transfusioonravi üldjuhul vajalik.

Omandatud hemolüütiliste aneemiade hulka kuuluvad sooja- ja külmaautoantikehadest põhjustatud autoimmuunsed hemolüütilised aneemiad (AIHA), alloimmuunsed hemolüüsid, paroksüsmaalne öine hemoglobiinuuria, ravimitest põhjustatud hemolüüs, hüpersplenismist põhjustatud hemolüüs jt sündroomid. Enamasti on tegemist episoodilise probleemiga ning transfusioonravi ei ole vaja. Transfusioonravi eesmärgiks siin on vältida või ravida sügava aneemia tagajärgi, kuni hemolüüs on spetsiifilise raviga kontrolli alla saadud. Transfusioonravi on näidustatud ainult eluohtlikult väljendunud aneemia korral! Transfusiooniks on soovitatav kasutada filtreeritud ja kiiritatud verekomponenti.

Kaasündinud ja omandatud hüübimishäired. Primaarse hemostaasi häire on tingitud kas trombotsütopeenias või trombotsüütide funktsioonihäirest. Primaarset hemostaasihäiret iseloomustab petehhiate ja ekhümooside esinemine

nahal, limaskestade veritsus, kohene pidev nirisev veritsus haavadest; väike trombotsüütide arv ja veritsusaja pikenemine trombotsütopeenia korral, pikenenud veritsusaeg normaalse trombotsüütide hulga juures trombotsütopaatiate korral.

Primaarsest hemostaasihäirest tingitud veritsuse profülaktikaks ja raviks kasutatakse trombotsüütide kontsentradi ülekannet. Soovitatav annus on 1 ühik trombotsüütide kontsentradi 10 kg kehakaalu kohta.

Normaalse luuüdi reservi ja perifeerse vere trombotsüütide hulga juures pole trombotsüütide kontsentradi ülekanne vajadust kuni ühekordse veremahu asendamisel. Üldiselt arvestatakse ülekanne vajaduseks iga 1,5kordse kaotatud veremahu kohta 8 ühikut trombotsüüte (= 2 annust trombotsüütide kontsentradi). Kõige otstarbekam on sel puhul lähtuda trombotsüütide väärtusest veres ning mikrovaskulaarset tüüpi veritsuse esinemisest. Eesmärk on hoida trombotsüütide hulk $50 \times 10^9/l$ piirides. Liittrauma või kesknärvisüsteemi vigastuse korral soovitatakse hoida trombotsüütide hulk $100 \times 10^9/l$ piires.

Trombotsüütide kontsentradi ülekanne on **vastu näidustatud** trombootilis-trombotsütopeenilise purpura, hepariinist indutseeritud trombotsütopeenia, hüpersplenismist põhjustatud trombotsütopeenia, samuti ravimata DIK-sündroomi korral, kui DIK põhjust ei korrigeerita.

Koagulatsioonihäire on tingitud ühe või mitme hüübimisteguri defitsiidist. Koagulatsioonihäiret iseloomustab sügavate lihase- ja liigesesiseste hematoomide teke, hiline veritsus haavadest; PT, APTT pikenemine, fibrinogeenitaseme vähenemine. Koagulatsioonidefekt võib olla 1) pärilik (A-hemofiilia, B-hemofiilia, teised üksikute hüübimistegurite defitsiidid), sel juhul on enamasti tegemist ühe hüübimisteguri puudusega; 2) omandatud (K-vitamiini defitsiit, maksahaigus, antikoagulantravi, trombolüütiline ravi, DIK-sündroom, massiivne vereülekanne), sel juhul on sageli tegemist mitme hüübimisteguri puudusega. Koagulatsioonihäirete raviks kasutatakse värskelt külmutatud plasmat, krüopretsipitaati, spetsiifilisi hüübimistegurite kontsentrade.

IV. Verepreparaatide kasutamine sünnitusabis

Sagedasemad hematoloogilised probleemid seoses raseduse ja sünnitusega, mis võivad vajada ravi verepreparaatidega, on krooniline aneemia ja äge massiivne verekaotus.

WHO klassifikatsiooni alusel peetakse **raseduseaegseks aneemiaks** hemoglobiini kontsentratsiooni vähenemist alla 110 g/l esimesel (0–12 nädalat) ja kolmandal (alates 29. nädalast) trimestril, teisel trimestril (13–28 nädalat) Hgb väärtust alla 105 g/l . Sagedasemad kroonilise aneemia põhjused raseduse ajal on raua defitsiit, lühike sünnituste vahe, foolhappe defitsiit, B₁₂-vitamiini defitsiit, HIV-infektsioon jt.

Aneemia esinemisel rasedal tuleb eelkõige välja selgitada võimalik põhjus ja vastavalt ravida. Transfusioon ei ravi aneemia põhjust ega kõrvalda raua puudusest tulenevaid sümptomeid.

Verepreparaatide transfusiooni näidustuseks rasedal ei ole ainult hemoglobiini kontsentratsioon, vaid ka raseduse staadium ja haige kliiniline seisund. **Transfusiooni näidustused rasedal** jagunevad peamiselt kolme rühma: rasedus vähem kui 36 nädalat, rasedus 36 nädalat ja rohkem ning rasedus planeeritakse lõpetada keisrilõikega.

• Rasedus vähem kui 36 nädalat:

- 1) Hgb 50 g/l või vähem, ka siis kui ei esine hüpoksia ega südamepuudulikkuse kliinilisi tunnuseid;
- 2) Hgb $50\text{--}70 \text{ g/l}$, kui kaasuvad järgmised kliinilised seisundid: südamepuudulikkuse või hüpoksia kliinilised tunnused, pneumoonia või muu tõsine bakteriaalne infektsioon, eelnev südamehaigus.

• Rasedus 36 nädalat ja rohkem:

- 1) Hgb 60 g/l või vähem;
- 2) Hgb $60\text{--}80 \text{ g/l}$, kui kaasuvad järgmised kliinilised seisundid: südamepuudulikkuse või hüpoksia kliinilised tunnused, pneumoonia või muu tõsine bakteriaalne infektsioon, eelnev südamehaigus.

• Keisrilõige plaanitakse, kui anamneesis on esinenud verejooks enne või pärast sünnitust või eelnev

keisriõige. Kui Hgb < 80 g/l, on vajalik sobitada operatsiooni eel vähemalt 2 ühikut erütrotsüütide suspensiooni (ES), et vajaduse korral operatsiooni ajal üle kanda.

Normaalse vaginaalse sünnituse ajal võib ravi mittevajav verekaotus olla kuni 500 ml, keisrilõike korral kuni 1000 ml. Kui ema Hgb on olnud enne sünnitust 100–110 g/l, siis on harva vaja sellist verekaotust ravida verepreparaatide transfusiooniga. Hemoglobiini kontsentratsioon peaks normaliseeruma sünnituse järel 2 nädala jooksul, vastasel korral on vajalikud täiendavad uuringud. Verekaotusega 2000–3000 ml (35–45% veremahust) kaasneb hemorraagiline šokk, enamasti on vajalik ravi verepreparaatide transfusiooniga.

Äge massiivne verekaotus sünnituse ajal on sagedane suremuse põhjus. Raseduse lõpus on platsenta verevarustus ligi 700 ml/min. Naine võib sünnituse ajal kaotada kogu veremahu 5–10 min jooksul.

Ägeda massiivse verekaotuse põhjusteks võivad olla ektoopiline rasedus, *placenta praevia*, platsenta irdumine, emaka ruptuur, emaka inversioon, episiotoomia, emakakaela või tupe rebendid, emaka atoonia, *placenta accreta*, lootekestade ja/või platsenta retentsioon jt.

Tegevusjuhend ägeda massiivse verekaotuse korral sünnitusabis:

- 1) manustada haigele O₂ võimalikult suures kontsentratsioonis;
- 2) anda haigele Trendelenburgi asend;
- 3) kanüleerida vähemalt 2 veeni võimalikult jämeda kanüüliga;
- 4) infundeerida kolloide ja kristalloide võimalikult kiiresti. Esmatähtis on normovolemia taastamine;
- 5) kanda üle 0 Rh-negatiivset ESi ja /või individuaalselt mittedsobitatud grupisobivat ESi, kuni on võimalik üle kanda individuaalselt sobitatud ES;
- 6) võimaluse korral kasutada rõhuga infusiooni ja soojendusvahendeid.

Samal ajal on väga oluline veritsuse võimalikult kiire peatamine.

Dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni sündroom (DIK-sündroom)

DIK-sündroom võib olla üheks massiivse verekaotuse põhjuseks sünnitusabis. Seda esile kutsuvateks seisunditeks võivad olla loote emakasine surm, lootevete emboolia, sepsis, preeklampsia, eklampsia, platsenta irdumine jm. Kliiniline pilt võib olla väga varieeruv: alates massiivsest hemorraagiast trombootiliste tüsistustega või ilma nendeta, kuni kliiniliselt stabiilse seisundini, kus DIK-sündroom on diagnoositav ainult laboratoorselt (1). DIK-sündroom on alati sekundaarne protsess ja selle tõttu tuleks selgitada seda esile kutsunud seisund ning vastavalt ravida. Verepreparaatide transfusioon on näidustatud, kui esineb massiivne verekaotus.

Tegevusjuhend DIK-sündroomi esinemisel:

1. Ravida põhjust – aidata sünnitada loode, vajaduse korral teostada platsenta manuaalne eemaldamine.
2. Manustada emaka kontraktsiooni soodustavaid vahendeid: oksütotsiin, ergometriin ja/või prostaglandiini.
3. Ordineerida verepreparaatide transfusioon.
4. Kui veritsus ei ole kontrollitav ja hüübivusnäitajad on vähenenud, siis kantakse üle krüopretsipitaati vähemalt 15 annust või värskest külmutatud plasmata (15 ml/kg).

V. Põletushaige ravi verepreparaatidega

Raskeid põletusi iseloomustab kapillaarmembraani kahjustus ning plasma ekstravasatsiooni tulemusena interstitsiaalne kudede turse. Kapillaaride permeabluse suurenemine on süsteemne reaktsioon. Sellele järgneb hüповolemia, mis viib südame minutimahu languseni, hüpotensiooni tekkeni, oliguuria või anuuriani ja šokini. Kapillaarmembraani kahjustus on kõige intensiivsem esimese 8 tunni jooksul põletusest, möödudes tavaliselt 18–72 tunni jooksul.

Oluline on taastada ringleva vere maht, et säiliks kudede perfusioon ja oksügenisatsioon. Raskete põletuste korral tekib tavaliselt aneemia, hüpoproteineemia ning koagulopaatia hüübimistegurite intensiivistunud tarbimisest.

Põletusšoki ajal veremahu taastamiseks kasutavate lahuste suhtes pole maailmas praegu ühist kontseptsiooni ja puuduvad ühtselt aktsepteeritavad kliinilised uuringud. Lahustena on kasutatud kristalloide, sünteetilisi kolloide, täisverd, vere komponentidest plasmata, albumiini, erütrotsüüte.

Enamasti kasutatakse skeemi kristalloid + kolloid. Kolloididena on kasutusel nii sünteetilised kolloidid, albumiin ja värskest külmutatud plasma, mis lisatakse kristalloidile tavaliselt alates 8. tunnist. Skeem kolloid + kristalloid võimaldab vähendada infusiooni kogust, vältides massiivse turse teket. Ühtlasi häirub vähem kardiopulmonaal- ning kesknärvisüsteemi seisund. Soolestiku turse vältimine võimaldab alustada varakult enteraalset toitmist, mis on tähtis hüpoproteineemia ravis ja infektsiooni profülaktikas. Enteraalset toitmist võib kombineerida ka parenteraalsega, et tagada piisav kaloraaz.

Aneemia korrektsioon erütrotsüütide suspensiooniga:

- Transfusioon on tingimata vajalik, kui Hgb väärtus on alla 70g/l.
- Kaasuva kardiaalse patoloogia korral on ES ülekanne vajalik juba Hgb väärtuse puhul alla 90 g/l.
- ES ülekanne ei ole vajalik Hgb väärtuste puhul üle 100 g/l.

Praktikas peetakse enamasti ES transfusiooni näidustatuks, kui Hgb väärtus on alla 80 g/l.

Värskest külmutatud plasmata (VKP) on kasutatud põletusšoki ravis aastakümneid. Põhiargumendid kasutada VKPd põletuste puhul tänapäeval on järgmised:

1. Väiksem vajaminev infusioonikogus põletusšoki ravis, võrreldes ainult kristalloide kasutavate raviskeemidega. Väheneb ka tursete kujunemise oht. VKP kasutatakse siiski kombinatsioonis kristalloididega.

2. Suur verekaotus põletuspinnal kirurgilisel eemaldamisel. Samas pole veenvaid uuringuid, mille põhjal võiks väita, et VKP laialdane profülaktiline kasutamine oleks põletushaigetel rohkem näidustatud võrreldes transfusioonipraktikaga muu suure verekaotusega kulgeva operatsiooni korral.

3. Hüübimistegurite defitsiidi taastamine, DIK-sündroom.

VKPd ei kasutata ainupreparaadina veremahu taastamiseks ja parenteraalseks toitmiseks.

Trombotsüütide kontsentradi (TRK) kasutamine on põletushaigetel näidustatud järgmistel juhtudel:

- 1) kui on ette näha operatsiooni, peaks trombotsüütide arv olema üle $50 \times 10^9/l$;
- 2) ägeda verejooksu korral operatsiooni ajal peaks infusiooniga trombotsüütide arvu hoidma üle $50 \times 10^9/l$;
- 3) TRK ülekanne ei ole üldjuhul näidustatud, kui trombotsüütide arv on üle $100 \times 10^9/l$.

Vaatamata suurele arvule uuringutele pole ühist seisukohta **albumiini** kasutamise näidustusteks. Praktikas kasutatakse albumiini tänapäeval põletusšoki korral küllaltki sagedasti, eriti laste puhul. Albumiini lisatakse raviskeemi tavaliselt 24 tunni möödumisel põletusest, enne seda on albumiini lekke oht kapillaarist suur.

Aneemia esinemine plaanilise operatsiooni eel suurendab oluliselt allogeense transfusiooni riski ning seetõttu tuleks enne operatsiooni varakult välja selgitada aneemia põhjused ning võimaluse korral korrigeerida aneemiat põhjusliku raviga. Erütrotsüütide transfusioon plaanilise operatsiooni eel peaks olema erandiks ja seda tehakse vaid juhul, kui operatiivset ravi ei ole võimalik edasi lükata.

Üheselt tunnustatud Hgb/Hct läviväärtust, millest alates oleks transfusioon vajalik, ei ole võimalik määrata. Pikki aastaid kehtinud 100/30 reeglit (Hgb <100 g/l, Hct <0,30) tuleb pidada liiga liberaalseks. Konkreetsetel patsientidel sõltub preoperatiivse transfusiooni vajadus kliinilisest seisundist (aneemiasümptomite esinemine), oodatavast perioperatiivsest verekaotusest ja kaasuvatest (eelkõige südame- ja veresoonekonna-) haigustest. Kaasuvate patoloogiate puudumisel on transfusioon näidustatud Hgb < 70(...80) g/l puhul, kaasuva kardiovaskulaarse patoloogia korral ka Hgb 80...90 g/l puhul. Üle 100 g/l Hgb väärtuste juures ei saa transfusiooni pidada näidustatuks.

Preoperatiivselt peab hindama eeldatavat verekaotust ning tellima vastava koguse verepreparaate. Operatsiooni eel esineva kroonilise aneemia ja eeldatava suure verekaotuse korral võib allogeense transfusiooni vähendamiseks kasutada hemopoeesi stimulatsiooni erütropoetiiniga. Operatsiooniks tellitud verepreparaatide ja transfundeeritud lahuste omavaheline suhe ei tohiks ületada 2 : 1.

Pidevalt suureneb inimeste arv, kes tarvitavad kodade virvendusarütmia, südameklapi proteesi või muu haiguse tõttu antikoagulante või antiagregante. Kõigile antikoagulantidele ja antiagregantidele oma-seks kõrvaltoimeks on verejooksuohu suurenemine ja seega ka suurenenud verekaotus intraoperatiivselt. Minimeerimaks veritsusega seotud tüsistusi on vaja kontrollida enne operatsiooni patsiendi hüübimisnäitajaid. Kaasasündinud hüübimishäirete puhul on vajalik konsulteerida hematoloogidega.

Trombotsüütide funktsiooni häireid põhjustavad sageli ravimid. Ravimeid, mis trombotsüütide funktsiooni pärsivad, on mitmeid:

- antiagregandid: atsetüülsalitsüülhape, klopidogreel, tiklopidiin, fibrinogeeni retseptorite antagonistid;
- antibiootikumid: penitsiliin G, ampitsiliin, tsefalosporiinid, amfoteritsiin B;
- kolloidlahused;
- hepariinid;
- trombolüütikumid;
- tritsüklilised antidepressandid, fenotiasiinid, valproaat.

Plaaniliste kirurgiliste operatsioonide eel tuleks eespool nimetatud ravimite tarvitamine võimaluse korral varakult lõpetada. Kui teiste ravimite korral trombotsüütide funktsioon normaliseerub ravimi 3–4kordse poolestusaja jooksul, siis antiagregandid põhjustavad trombotsüütides pöördumatuid muutusi ja uute trombotsüütide tekkimine võtab normaalse vereloome korral aega umbes 7 päeva.

Plaanilise operatsiooni eel peaks trombotsüütide arv olema vähemalt $50 \times 10^9/l$, erandiks on neurokirurgilised ja silmaoperatsioonid, mispuhul on soovitatav trombotsüütide hulk vähemalt $100 \times 10^9/l$.

Peroraalsete antikoagulantide (varfariin) kasutamise korral on oluliselt suurem veritsusohu

kui hepariinide kasutamisel. Samuti kuulub hüübimise normaliseerimiseks oluliselt rohkem aega. Plaaniline kirurgia on ohutult teostatav, kui INR on 1,5. Neurokirurgiliste ja silmaoperatsioonide eel, samuti enne epiduraalanesteesia rakendamist on soovitatav INR 1,3. Kui haigel on eelneva varfariinraviga INR hoitud tavalises terapeutilises vahemikus (INR 2,3), saavutab INR soovitud väärtused 4–5 päeva vältel pärast varfariinravi katkestamist.

Erakorralises situatsioonis (verejooks, kiire operatiivse ravi vajadus) on võimalik hüübimist normaliseerida K₁-vitamiiniga (fütomenadioon 5 mg i.v.), mille toime saabub ligikaudu 12 tunni jooksul.

VI. Verepreparaadi ülekandest keeldunud patsiendi ravi võimalused

Kui patsient religioossetel või muudel põhjustel keeldub verepreparaatide ülekandest, tuleb tema soove arvestades planeerida ravi meetodil, mis võimaldaks vereülekannet vältida. Patsiendile sobiva ravi leidmisel kasutatakse enamasti erinevate võtete kombinatsioone.

Ravi kavandamine enne plaanilist operatsiooni:

- hinda patsiendi seisundit aneemia taluvuse seisukohast: kardiovaskulaar- ja tserebrovaskulaarsüsteemi ning hingamiseldude olukord, luuüdi ja perifeerse vere näitajad, rauadepoode täituvus, folaadi ja B₁₂-vitamiini tase veres;
- hüübimissüsteemi kontroll, hemostaasi häirida võivate ravimite kasutamise katkestamine;
- operatsiooni edasilükkamine oluliste kõrvalekallete ilmnemisel, mis võiksid aneemia taluvust vähendada, kuni need on võimaluste piires korrigeeritud;
- operatsioonieelne erütropoeesi stimuleerimine rekombinantse erütropoetiiniga, rauapreparaatide ning vajaduse korral foolhappe ja B₁₂-vitamiini toetusel;
- diagnostilise verevõtmise minimeerimine;
- stresshaavandi profülaktika riskipatsientidel;
- vähima verekaotusega operatsioonitaktika valimine, endoskoopiline kirurgia;
- hoolikas hemostaas, võimaluse korral kasutusele

võtta hemostaatilised kirurgilised instrumendid, veritsuse farmakoloogiline korrigeerimine (näiteks traneksaamhape), lokaalsed hemostaatilised vahendid operatsiooni ajal;

- operatsiooni ajal normotermia, juhitud hüpo-tonia;
- vere kogumine operatsiooniväljalt või drenist ja selle retransfusioon;
- intraoperatiivne hemodilatsioon;
- postoperatiivselt ravi madala hemoglobiini tingimustes või toetusravi erütropoetiini ja rauapreparaatidega.

Akute verejooksu ravi traumapatsientidel:

- välise verejooksu kohene sulgemine (otsene surve, rõhkside, žgutt);
- veremahu mittetäielik taastamine infusioonilahuste abil (arteriaalne süstoolne rõhk hoida vahemikus 55–70 mm Hg);
- viivitamatu transport haiglasse, kohene opereerimine;
- oma vere kogumine operatsiooniväljalt ja retransfusioon;

- farmakoloogilised hemostaatikumid;
- hapniku manustamine, patsiendi aktiivne soojendamine;
- postoperatiivselt madala hemoglobiini korral toetusravi suure doosi erütropoetiini ja rauapreparaatidega.

Olukord on erinev siis, kui tegemist on piiratud teovõimega patsiendiga (sh alla 18aastased isikud) ja vereülekandest keeldub patsiendi seaduslik esindaja. Siis ei või tervishoiuteenuse osutaja seda otsust järgida, kui see kahjustab ilmselt patsiendi huve. Selline situatsioon võib ette tulla vältimatu abi tingimustes.

Enne plaanilisi protseduure või ülekande vajadust ette nähes võib ka lastele kavandada verepreparaatide ravi analoogiliselt täiskasvanutega. Lapsed (sh ka väikese sünnikaaluga enneaegsed vastsündinud) reageerivad hästi ravile erütropoetiiniga ja taluvad isovoleemilist intraoperatiivset hemodilatsiooni isegi paremini kui täiskasvanud.