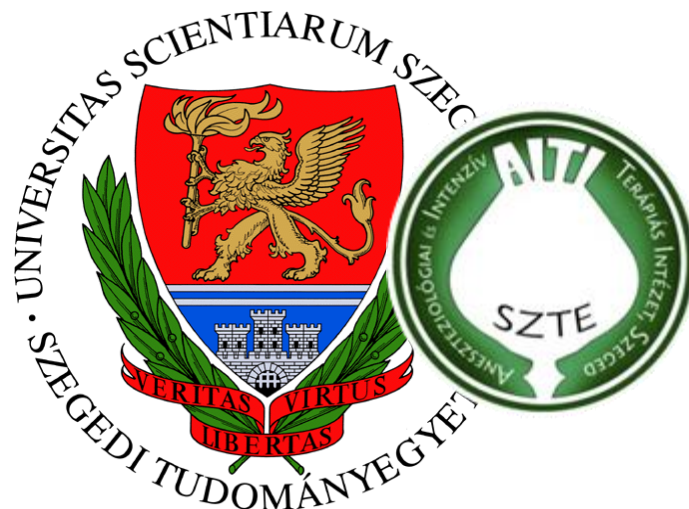


Természetes hemosztázis management

Babik Barna
Szegedi Tudományegyetem,
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

Hemostasis továbbképző nap Szeged, 2018



SZAKMAI IRÁNYELV

Életveszélyes perioperatív vérzések ellátása a1

NEFMI

ANESZTEZIOLOGIAI ÉS INTENZÍV TERÁPIÁS

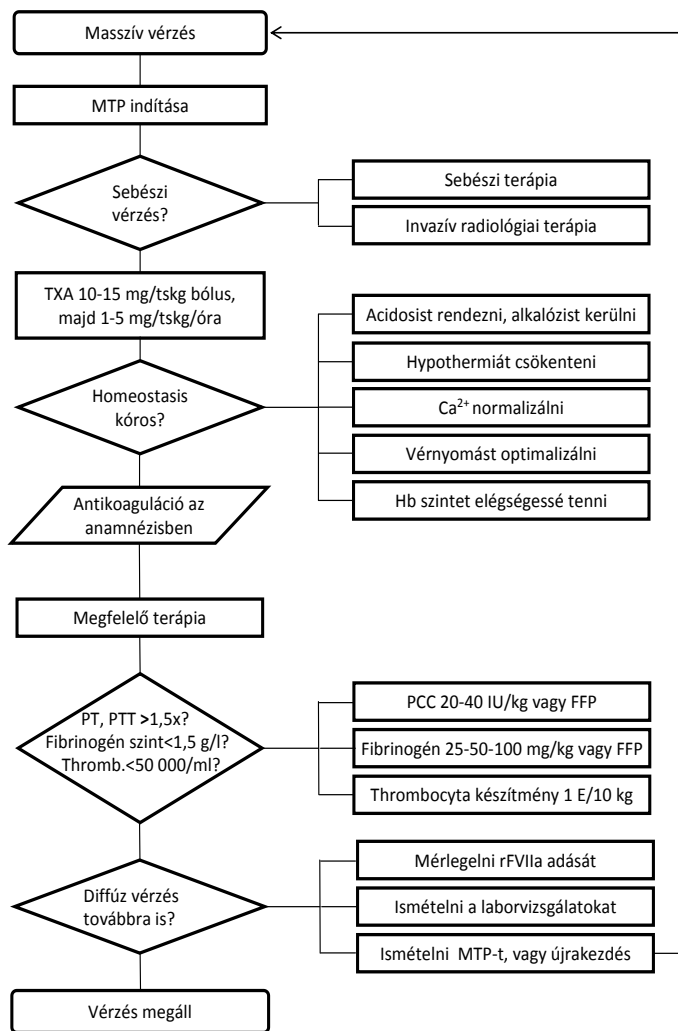
SZAKMAI KOLLÉGIUM

AZ ÉLETVESZÉLYES PERIOPERATÍV VÉRZÉSEK ELLÁTÁSA

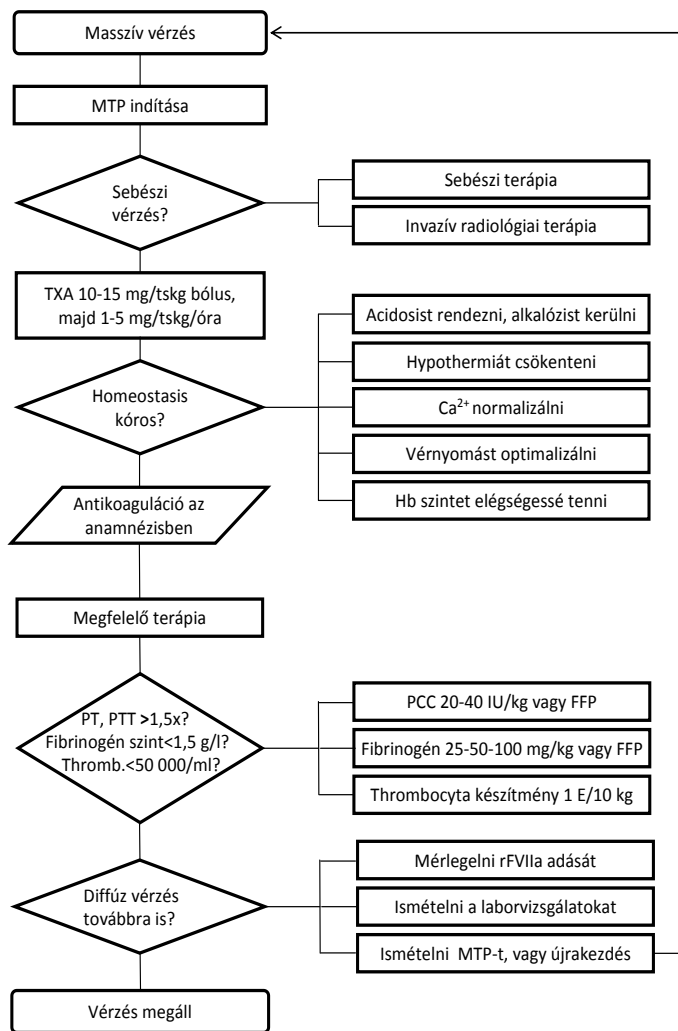
SZAKMAI IRÁNYELV

A1 verzió

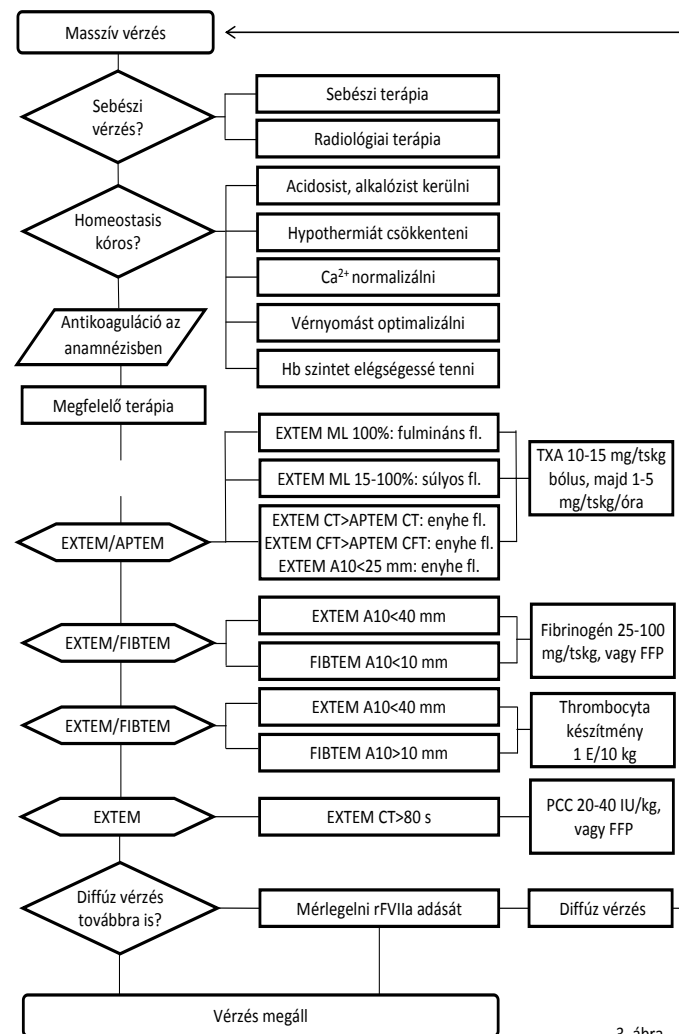
2013. 02. 21.



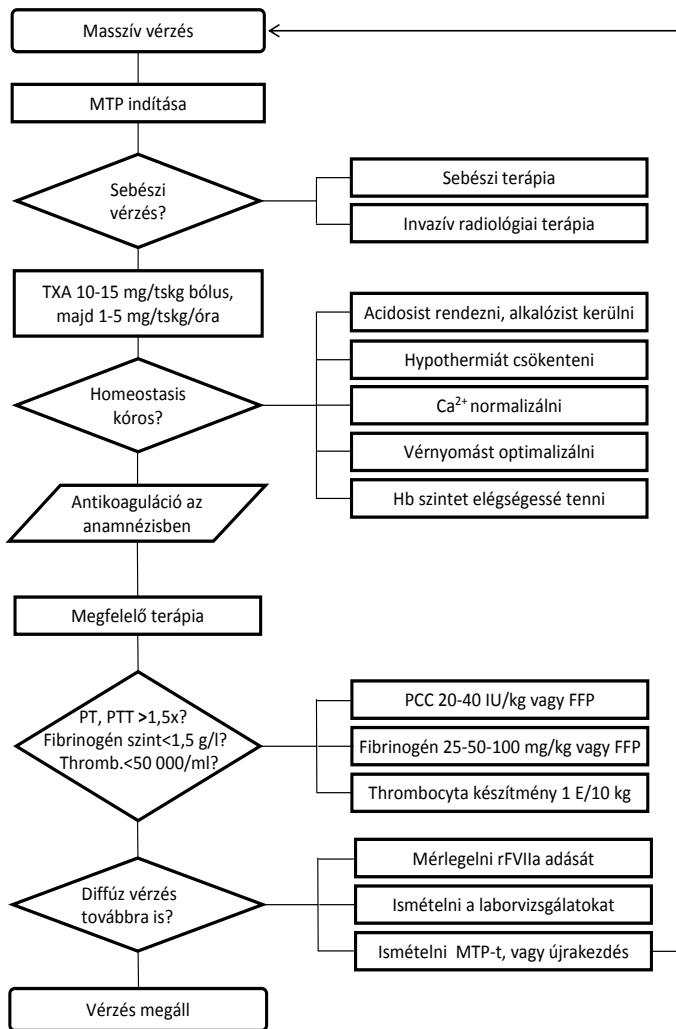
2. ábra



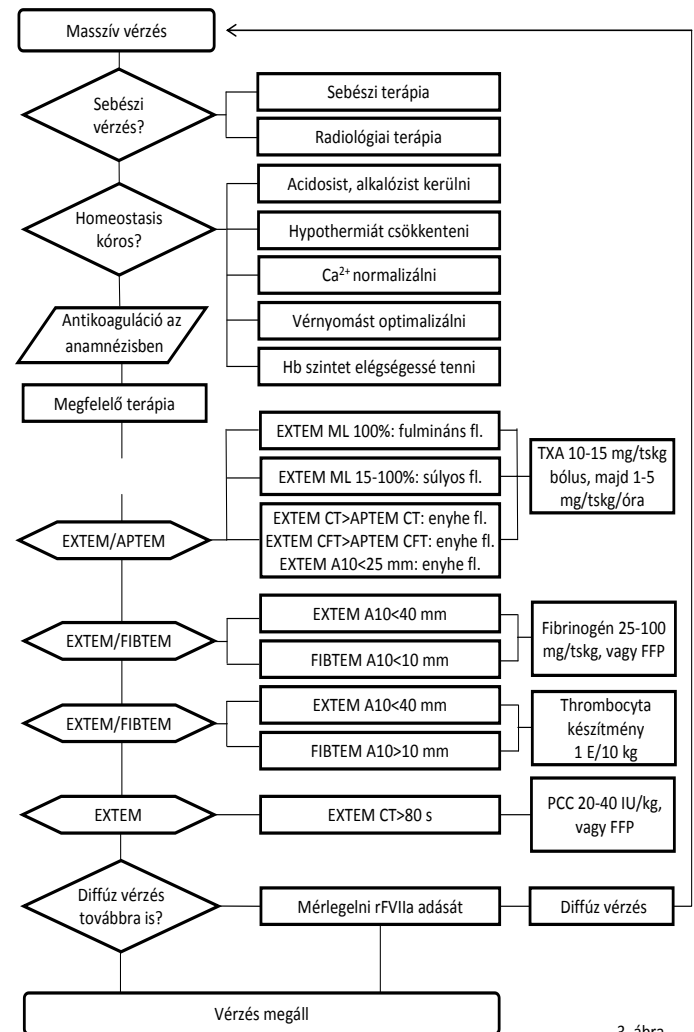
2. ábra



3. ábra



2. ábra

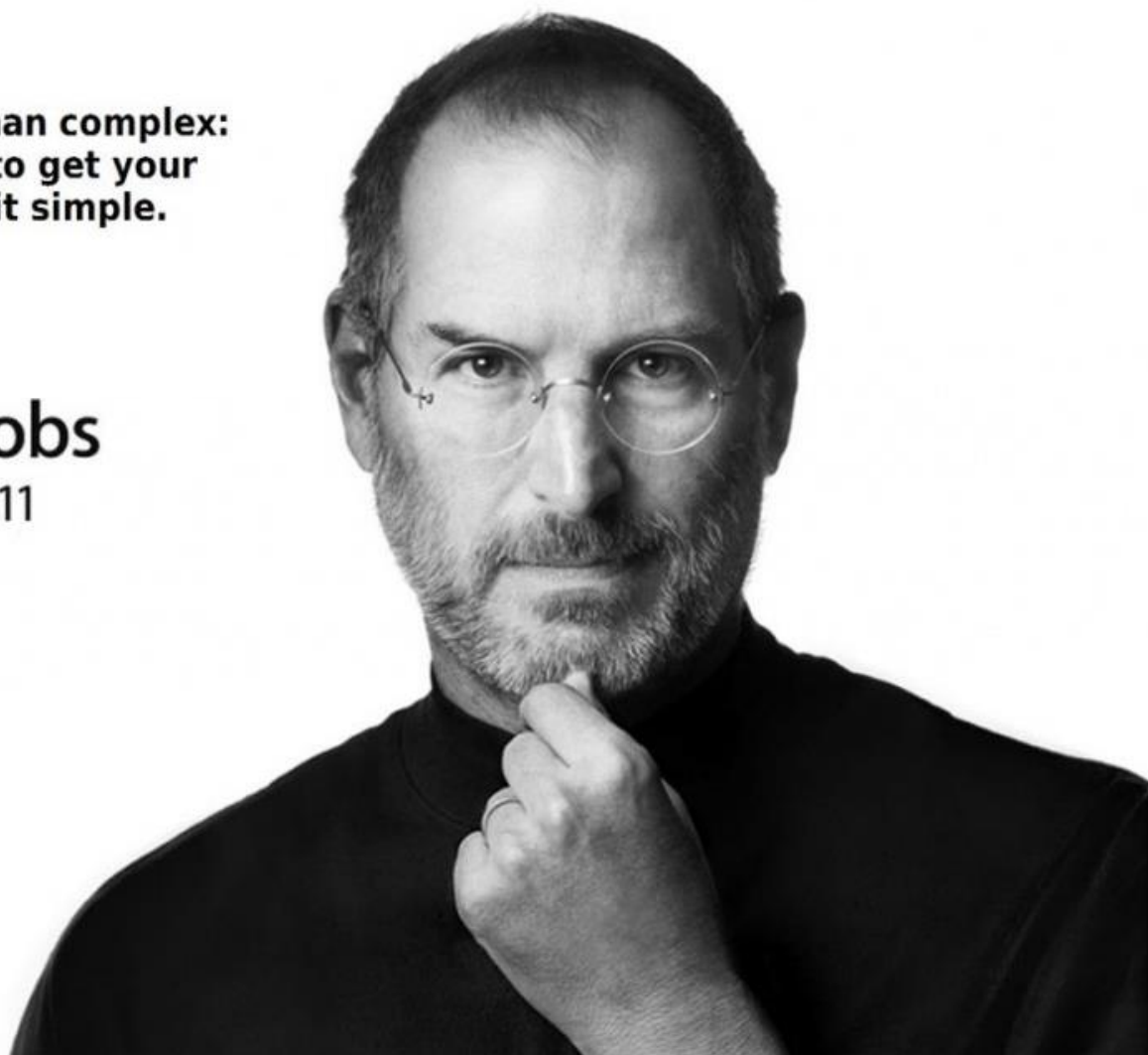


3. ábra

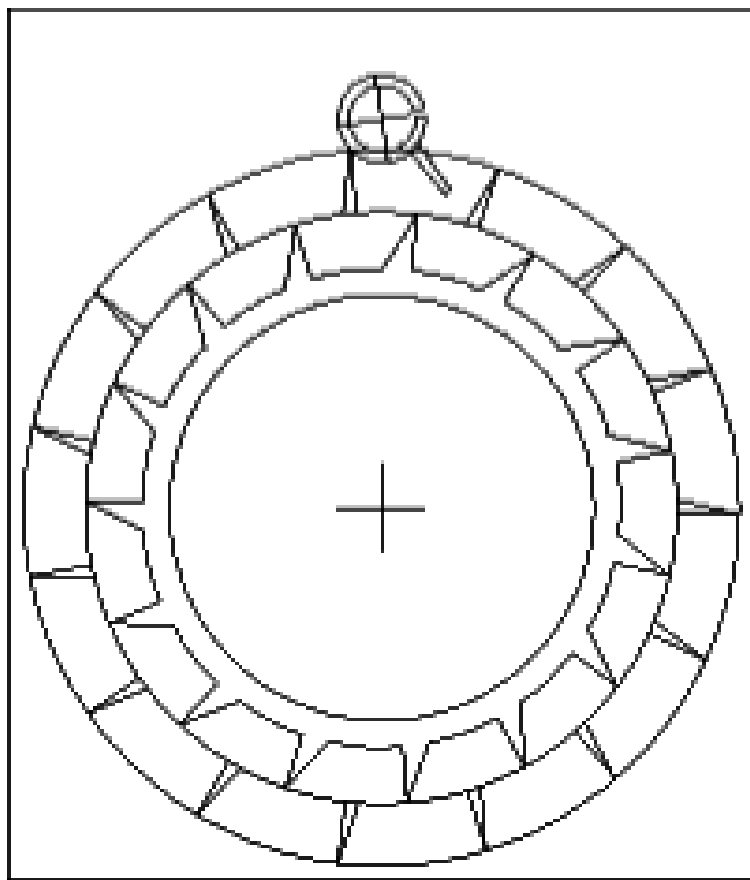
Hm, „bonyi”

Simple can be harder than complex:
You have to work hard to get your
thinking clean to make it simple.

Steve Jobs
1955-2011



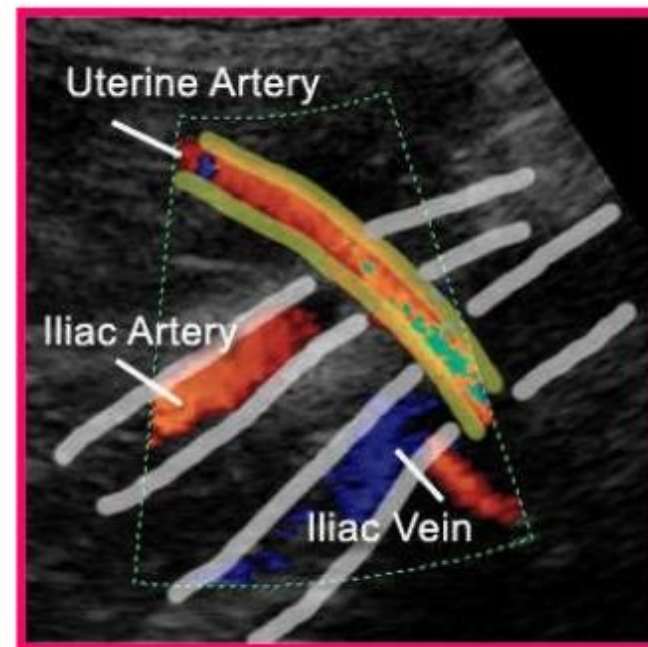
A hemosztázis változásai terhességben



A hemosztázis változásai terhességben

A globális terhességi hemosztázis eltolódások: idő-specifikus változások

- Természetes, programozott, súlyos szöveti sérülés morbiditásának csökkentése
- Természetes, programozott, összetett hemosztatikus védekezés kialakítása



Aggregációs-antiaggregációs folyamatok: **kiegyensúlyozottak**

- Benignus gestációs thrombocytopenia a terhesek 6-15%-ban (thr. szám $<150 \times 10^9/l$)

Valera MC et al. Platelets. 2010;21:587-95.

- Hígulás

Carlin A et al. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008;22:801-23.

- Fogyás az utero-placentáris egységben

Cerneca F et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1997;73:31-6.

- Kismértékben emelkedett termelés kompenzálhat

Bremme KA et al. 2003;16:153-68.



- von-Willebrandt faktor és a fibrinogén szintje a harmadik trimeszter végére megduplázódik



Koagulációs-antikoagulációs folyamatok: **kiegyensúlyozottak, de a „háttérben” a koagulációs tartalék nő**

- Legnagyobb mértékben a VII-faktor nő, akár tízszeresére

Bremme KA. Haematol. 2003;16:153-68.

Dalaker K et al. 1984; 56:233-41.

Uchikova EH et al. 2005;119:185-8.

Stirling Y et al. Thromb Haemost. 1984;52:176-82.

Beller FK et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1982;13:177-97.

Thornton P et al. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2010;24:339-52.

Bonnar J. Haemostasis and thrombosis. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1987; 570-84.

- A fibrinogén plazmaszintje 1,5x, mennyisége 2x nő

Stirling Y et al. Thromb Haemost. 1984 31;52:176-82.

Greer I. Haemostasis and thrombosis. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994. p. 985-1015.

- A II-, V-, VIII-, X-, és XII-faktor plazma szintje: enyhe növekedés

Bremme KA. Haematol. 2003;16:153-68.

- Az antikoagulációs protein C szintje enyhén nő

Faught W et al. Am J Obstet Gynecol. 1995;172:147-50.





Fibrinolyticus-antifibrinolyticus tényezők: a szülés végéig **antifibrinolyticus túlsúly**, de „háttérben” fibrinolytikus tartalék nő

- t-PA expresszió lecsökken, de a szülés után 1 órával már helyreáll
Stirling Y et al. Thromb Haemost. 1984;52:176-82.
- PAI-1 a harmadik trimeszter végére 3x értékre nő
Bremme KA. Haematol. 2003;16:153-68.
- A csak terhességre jellemző PAI-2 szintézise is jelentős
Hellgren M et al. Semin Thromb Haemost. 2003;29:125-30.
- Emelkedett az α_2 antiplasmin és a TAFI is
Bouma BN et al. Semin Hematol. 2004;41:13-9.



- A plasminogen plazmaszintje viszont megnő
Hellgren M et al. Semin Thromb Haemost. 2003;29:125-30.



Lokális terhességi hemosztázis elváltozások: szerv- és idő-specifikus változások

Cél:

A gyorsan növekvő foetomaternalis keringés biztosítása

- Throphoblastok
 - PAI-2-t termelnek
 - Fibrin lerakódik a spirális artériák falába: felgyorsult, de kontrollált érfal degeneráció
 - A nagyvérköri nyomás hatására kitágulnak, bennük az áramlás fokozatosan nő

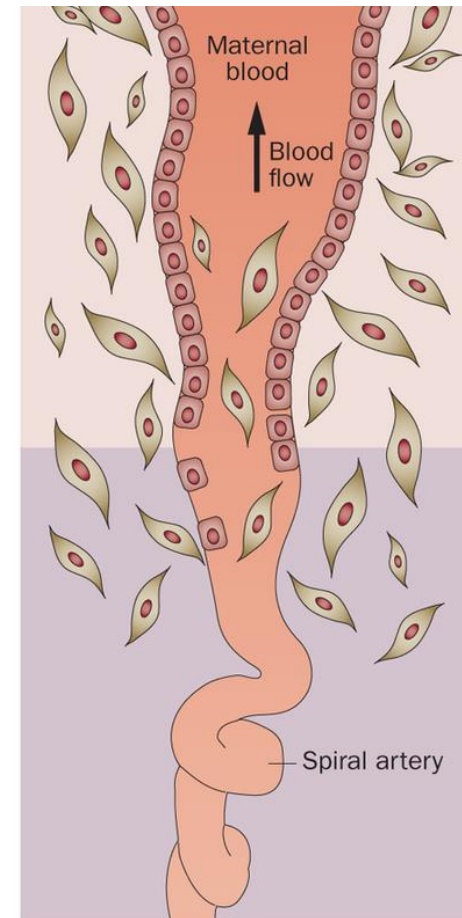
Astedt B et al. Thromb Haemost. 1986;56:63-5.

Sheppard BL et al. Semin Thromb Haemost. 1999;25:443-6.



- Endothel: lokális antikoagulációs környezet magas, helyi thrombomodulin-PC-receptor szint kialakításával

Bremme KA. Haematol. 2003;16:153-68.



Görlinger-piramis

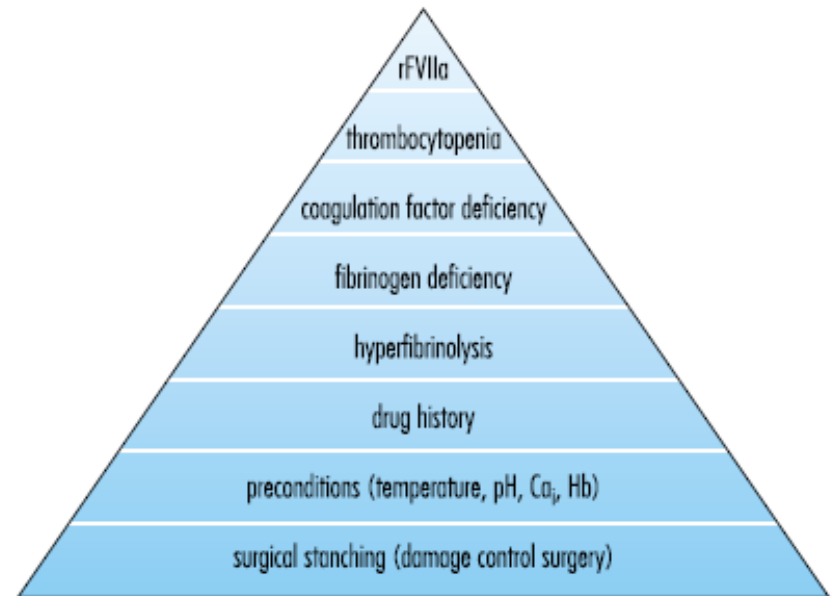
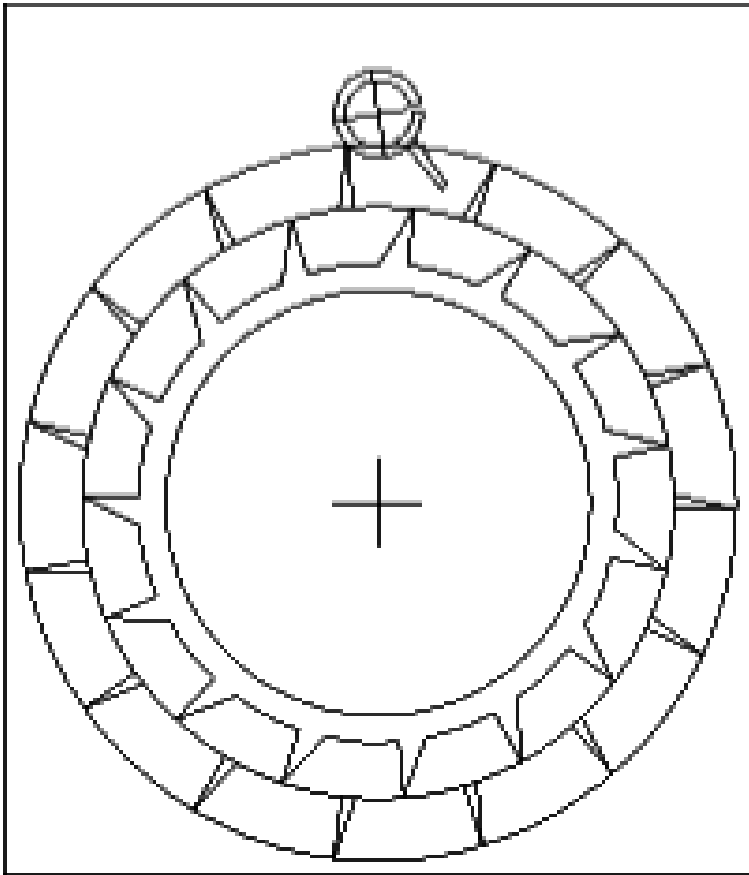


Fig. 11
Pyramid of therapy of
coagulopathies

Görlinger K. Hämostaseologie, 2006;26:S64-75.

Görlinger-piramis

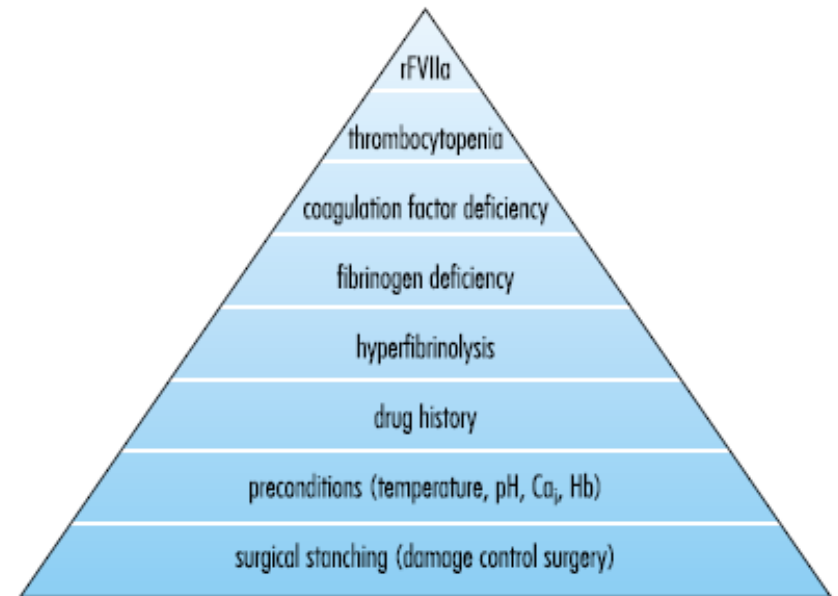
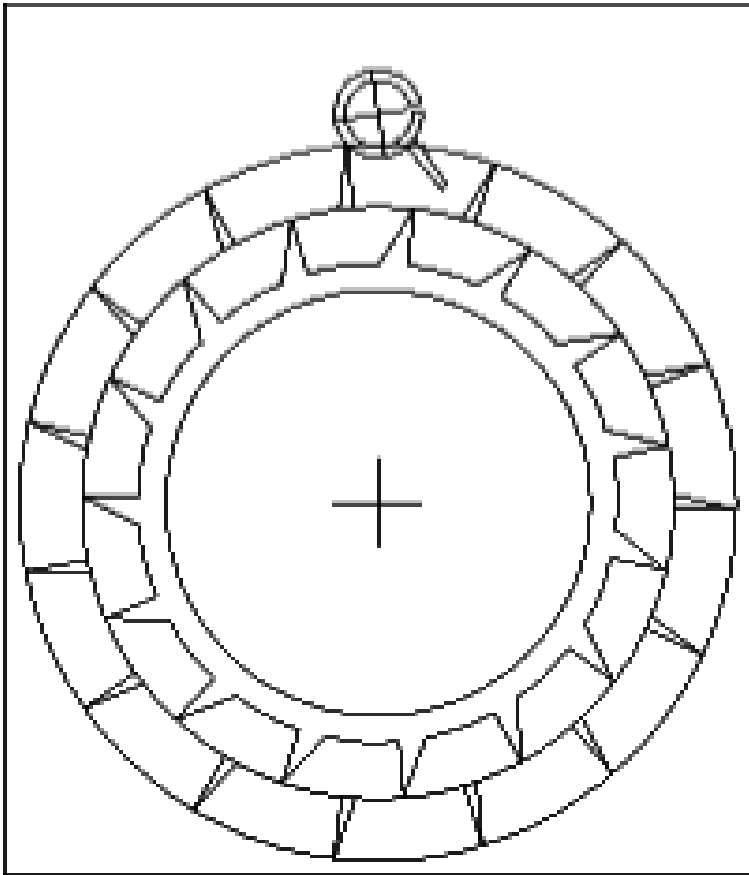


Fig. 11
Pyramid of therapy of
coagulopathies

Görlinger K. *Hämostaseologie*, 2006;26:S64-75.

Görlinger-piramis

- Egyszerűsített, gyorsan áttekinthető algoritmus
- Diagnosztikus és terápia -
- Élettani és klinikai elemeket egyaránt tartalmaz
- Segít a perioperatív vérzések gyors ellátásában

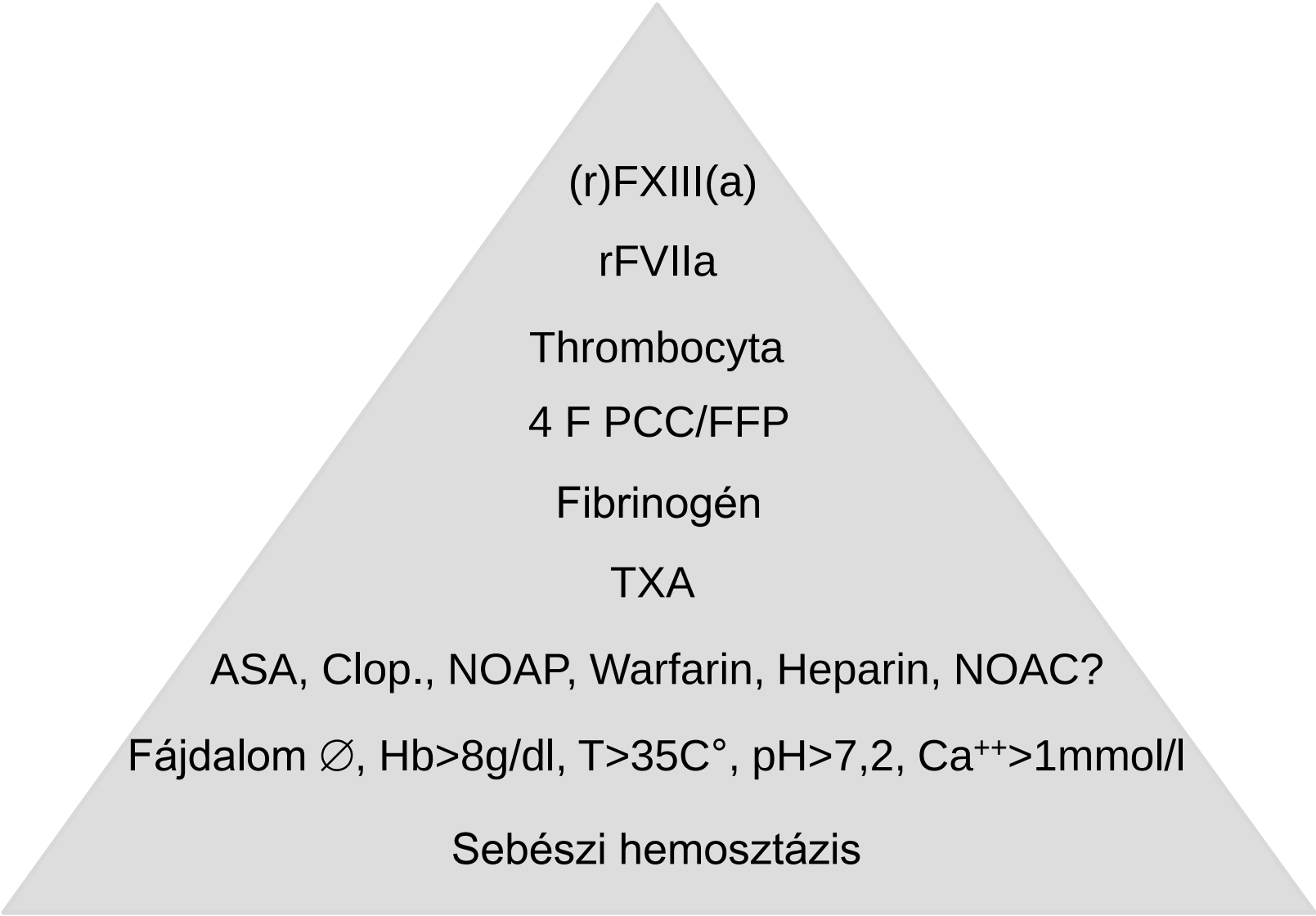
Görlinger K. Hämostaseologie, 2006;26:S64-75.

- A periprocedurális hemosztázis reszuszcitáció más szakmákban is használható általános támpontjává vált

Babik B et al. Életveszélyes perioperatív vérzések ellátása. Aneszteziológia és Intenzív Terápia. 2013.

Rossaint R et al. Crit Care. 2016;20:100.

Kozek-Langenecker SA. Curr Opin Crit Care. 2014;20:460-6.



(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyta

4 F PCC/FFP

Fibrinogén

TXA

ASA, Clop., NOAP, Warfarin, Heparin, NOAC?

Fájdalom Ø, Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

Sebészi hemosztázis

(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyta

4 F PCC/FFP

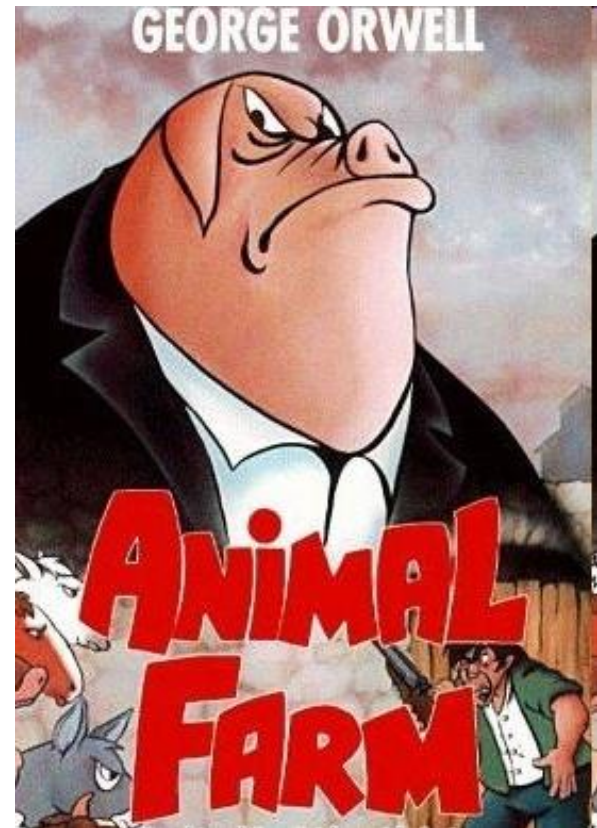
Fibrinogén

TXA

ASA, Clop., NOAP, Warfarin, Heparin, NOAC?

Fájdalom Ø, Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

Sebészi hemosztázis



„All *doctors* are equal,
but some *doctors* are
more equal than others.”

(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyta

4 F PCC/FFP

Fibrinogén

TXA

ASA, Clop., NOAP, Warfarin, Heparin, NOAC?

Fájdalom Ø, Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

Sebészi hemosztázis



Gondos, preemptív narkózisvezetés

(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyta

4 F PCC/FFP

Fibrinogén

TXA

ASA, Clop., NOAP, Warfarin, Heparin, NOAC?

Fájdalom Ø, Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

Sebészi hemosztázis



Van-e medicinális vérzés?

(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyta

4 F PCC/FFP

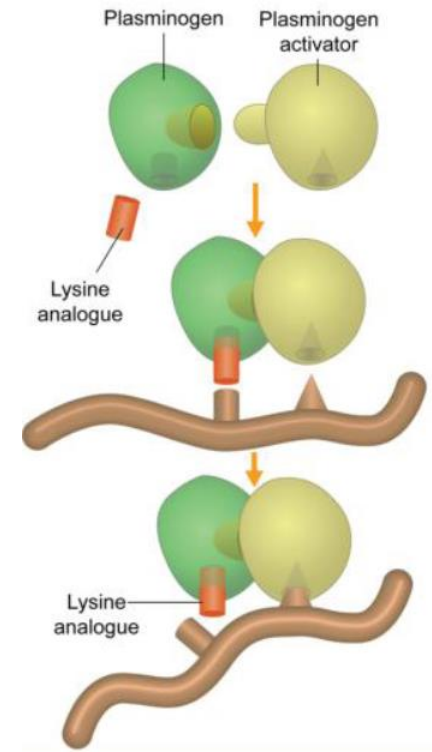
Fibrinogén

TXA

ASA, Clop., NOAP, Warfarin, Heparin, NOAC?

Fájdalom Ø, Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

Sebészi hemosztázis



- Fibrinogén: *primus inter pares* helyzet
- Görlinger-háromszög első valódi szubsztitúciós lépése

(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyta

4 F PCC/FFP

Fibrinogén

TXA

ASA, Clop., NOAP, Warfarin, Heparin, NOAC?

Fájdalom Ø, Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

Sebészi hemosztázis

(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyta

4 F PCC/FFP

Fibrinogén

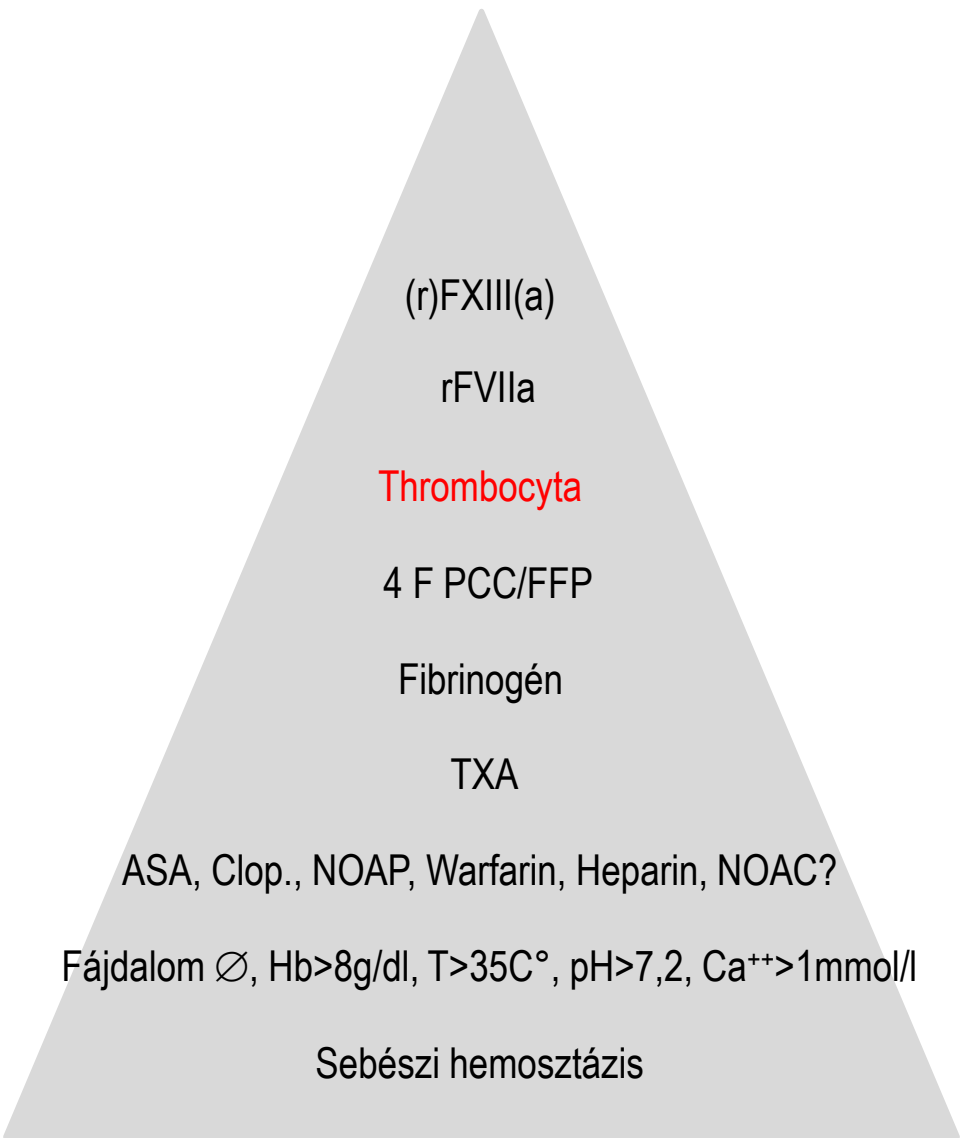
TXA

ASA, Clop., NOAP, Warfarin, Heparin, NOAC?

Fájdalom Ø, Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

Sebészi hemosztázis





(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyt

4 F PCC/FFP

Fibrinogén

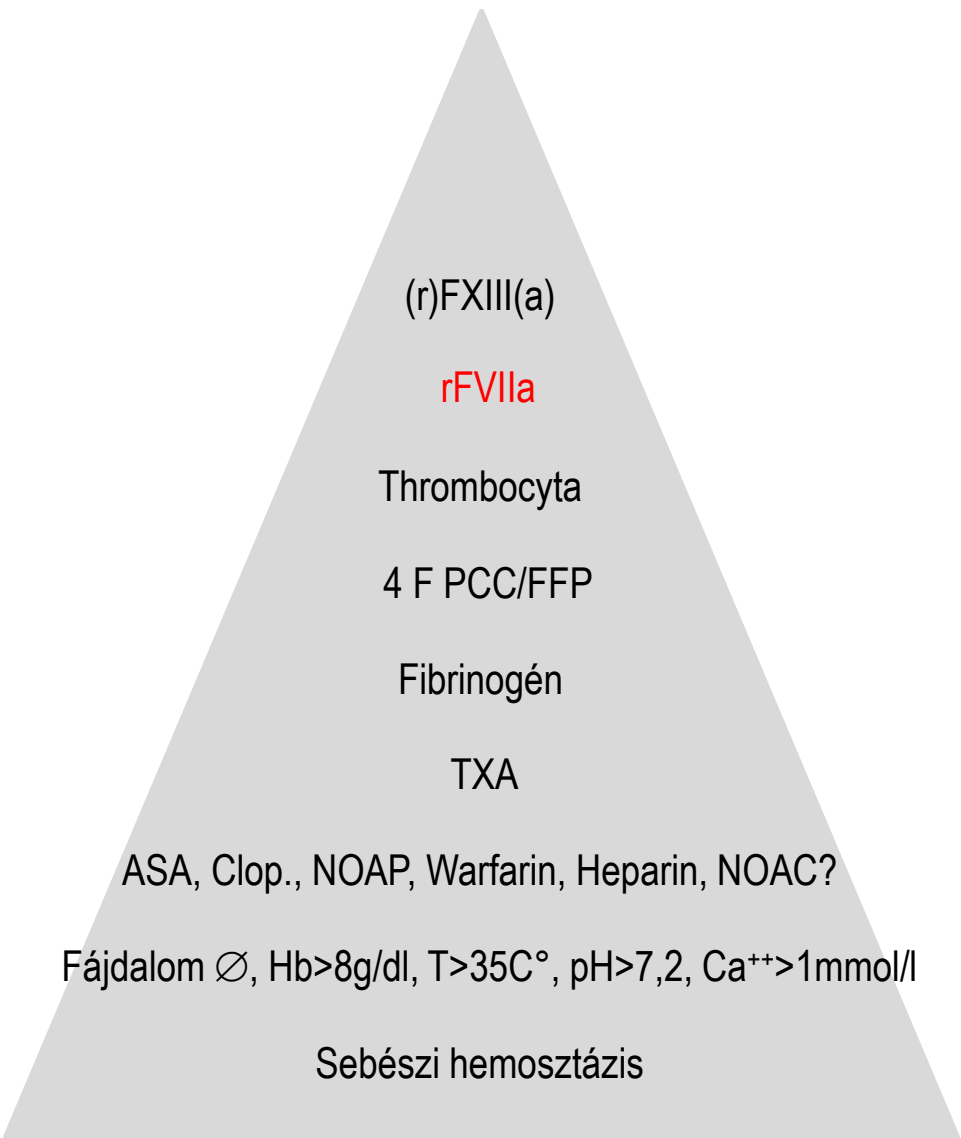
TXA

ASA, Clop., NOAP, Warfarin, Heparin, NOAC?

Fájdalom Ø, Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

Sebészi hemosztázis

- Magas fibrinogén koncentráció funkcionálisan kompenzálhatja a thrombocyt szám/funkció hiányosságát
- Legnagyobb szöveti antigén terhelés



(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyt

4 F PCC/FFP

Fibrinogén

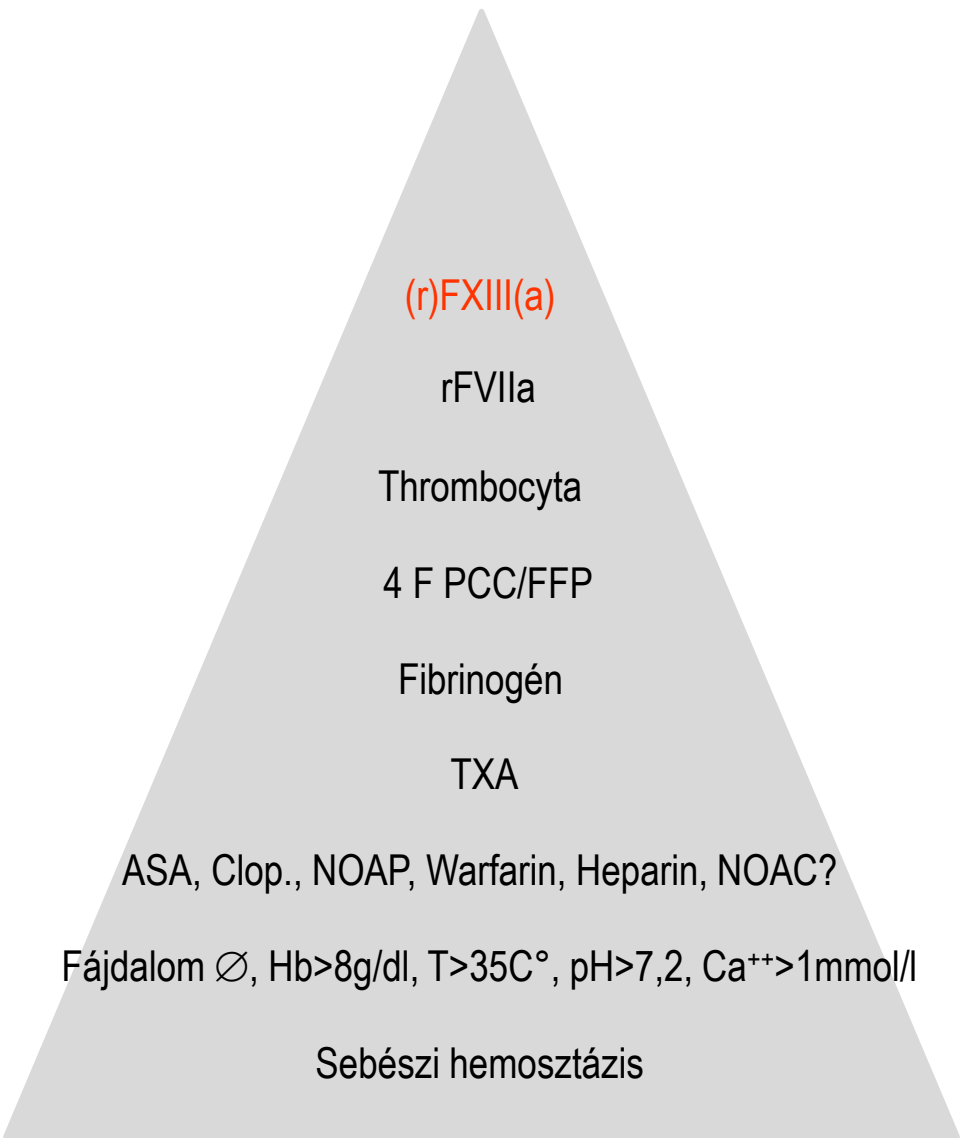
TXA

ASA, Clop., NOAP, Warfarin, Heparin, NOAC?

Fájdalom Ø, Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

Sebészi hemosztázis

- A szervezet saját, vagy már szubsztitúcióval sajátta vált alvadási útját készleti hatékony működésre
- Alkalmazása előtt biztosítani kell az alvadás élettani feltételeit
- *Off label*, de *ultima ratio* lehet
- Artériás okklúziós veszély



(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyta

4 F PCC/FFP

Fibrinogén

TXA

ASA, Clop., NOAP, Warfarin, Heparin, NOAC?

Fájdalom Ø, Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

Sebészi hemosztázis

A XIII-faktor

- funkciója
- ideje
- időtartama

kívül esik a POC és
tradicionális vizsgálatok

- élettani fókuszpontjain
- befogott időtartományain

ezért (ismert deficiencia
hiányában) kizárásos alapon
következtethetünk hiányára

Görlinger-piramis és terhességi hemosztázis összevetése

(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyta

4 F PCC/FFP

Fibrinogén

TXA

ASA, Clop., NOAP, Warfarin, Heparin, NOAC?

Fájdalom Ø, Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

Sebészi hemosztázis



Következtetés 1.

Görlinger-háromszög elemei

- A masszív vérzés kezelésében a hemosztázis reszuszcitációjára vonatkoznak
- Kezel és mesterséges

Globális terhességi hemosztázis elemei a harmadik trimeszterben

- Felkészítik az anyai szervezetet a potenciális masszív vérzés elkerülésére
- Megelőz és természetes

- Élettani logikájuk közös
- A terápiás algoritmus minden egyes klinikai lépése megfeleltethető a „filogenetikailag sikeres természetes megoldással”

(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyta

4 F PCC/FFP

Fibrinogén

TXA

ASA, Clopidogrel, Warfarin, Heparin, NOAC?

Fájdalom $\emptyset$, Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

Sebészi hemosztázis

Artériás
okklúzió

FXIII 50% ↓

FVIIa 10x↑

Thrombocyta ~, vWF ↑

Plazma faktor szintek ↑

Fibrinogén koncentráció 1,5↑

TAFI ↑, t-PA↓, PAI-1 3x↑, PAI-2 ↑,

ASA, Clopidogrel, Warfarin, Heparin, NOAC?

Fájdalom $\emptyset$, Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

Uterus görcs

(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyta

4 F PCC/FFP

Fibrinogén

TXA

ASA, Clopidogrel, Warfarin, Heparin, NOAC?

Fájdalom $\emptyset$, Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

Sebészi hemosztázis

Haemostatikus
infrastruktúra

FXIII 50% ↓

FVIIa 10x↑

Thrombocyta ~, vWF ↑

Plazma faktor szintek ↑

Fibrinogén koncentráció 1,5↑

TAFI ↑, t-PA↓, PAI-1 3x↑, PAI-2 ↑,

ASA, Clopidogrel, Warfarin, Heparin, NOAC?

Komplex adaptációs terheességi elváltozások

Uterus görcs

(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyta

4 F PCC/FFP

Fibrinogén

TXA

ASA, Clopidogrel, Warfarin, Heparin, NOAC?

Fájdalom $\emptyset$, Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

Sebészi hemosztázis

Lysis
gátlás

FXIII 50% ↓

FVIIa 10x↑

Thrombocyta ~, vWF ↑

Plazma faktor szintek ↑

Fibrinogén koncentráció 1,5↑

t-PA↓, PAI-1 3x↑, PAI-2 ↑, TAFI ↑

ASA, Clopidogrel, Warfarin, Heparin, NOAC?

Komplex adaptációs terheességi elváltozások

Uterus görcs

(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyta

4 F PCC/FFP

Fibrinogén

TXA

ASA, Clopidogrel, Warfarin, Heparin, NOAC?

Fájdalom $\emptyset$, Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

Sebészi hemosztázis

Alapvető terápia és
természetes törekvés

FXIII 50% ↓

FVIIa 10x↑

Thrombocyta ~, vWF ↑

Plazma faktor szintek ↑

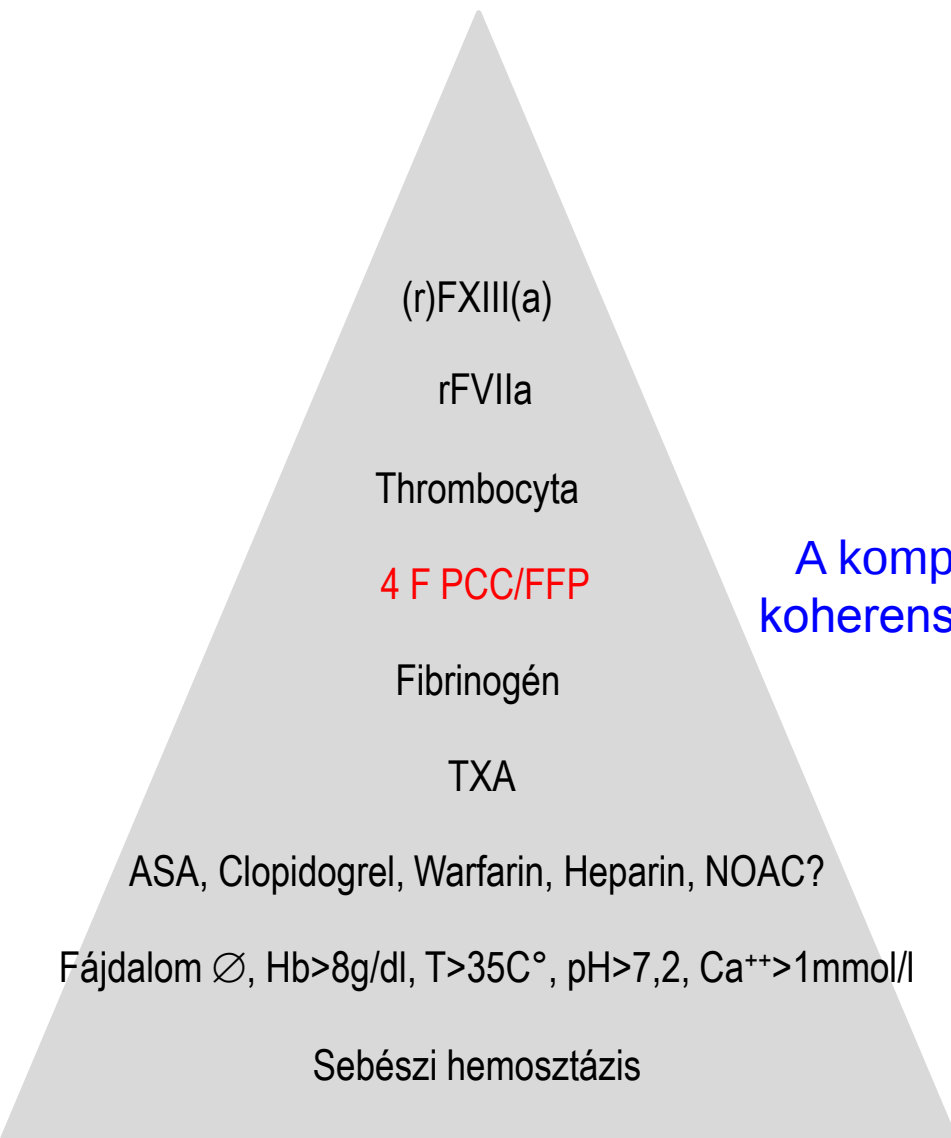
Fibrinogén koncentráció 1,5↑

t-PA↓, PAI-1 3x↑, PAI-2 ↑, TAFI ↑

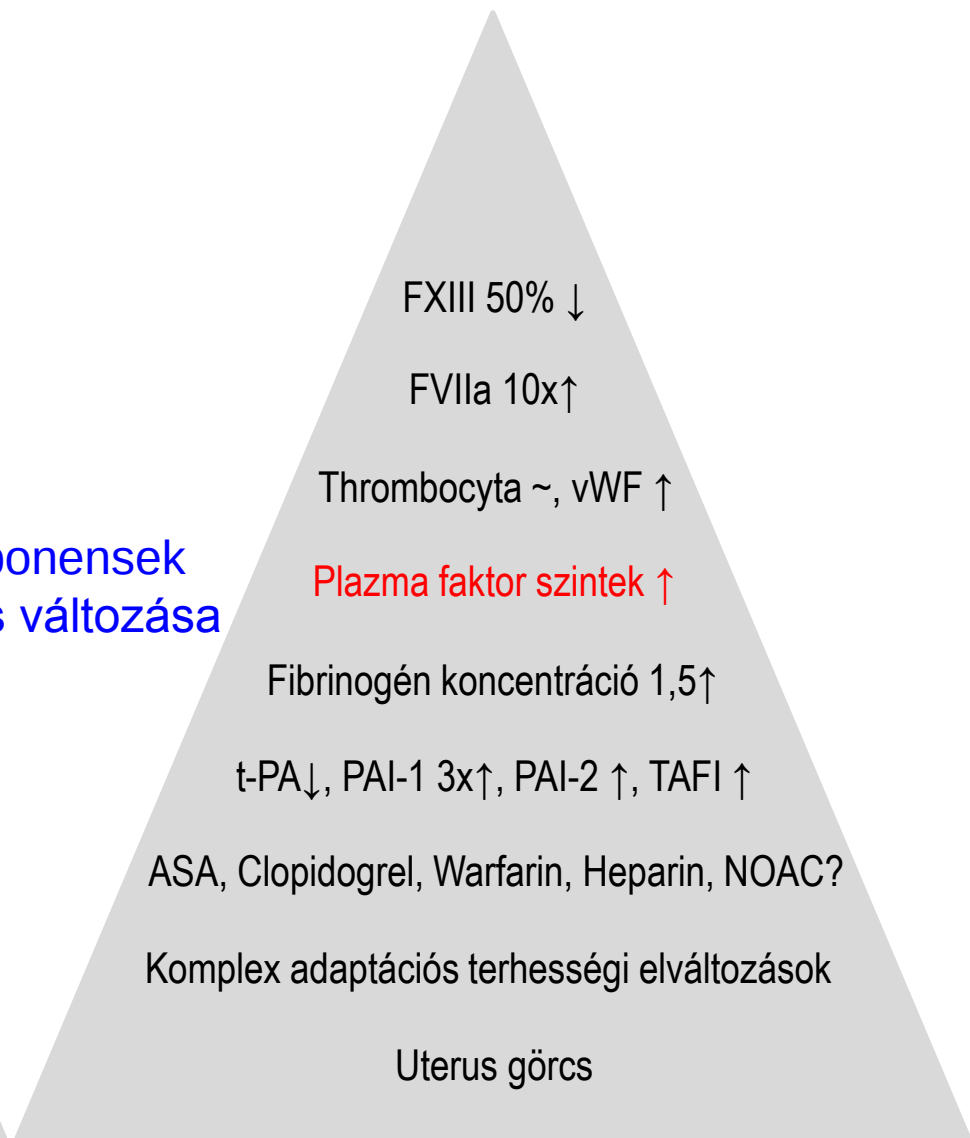
ASA, Clopidogrel, Warfarin, Heparin, NOAC?

Komplex adaptációs terhességi elváltozások

Uterus görcs



A komponensek
koherens változása



(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyta

4 F PCC/FFP

Fibrinogén

TXA

ASA, Clopidogrel, Warfarin, Heparin, NOAC?

Fájdalom $\emptyset$, Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

Sebészi hemosztázis

Prothrombotikus
folyamatok sokoldalú és
nélkülözhetetlen eleme

FXIII 50% ↓

FVIIa 10x↑

Thrombocyta ~, vWF ↑

Plazma faktor szintek ↑

Fibrinogén koncentráció 1,5↑

t-PA↓, PAI-1 3x↑, PAI-2 ↑, TAFI ↑

ASA, Clopidogrel, Warfarin, Heparin, NOAC?

Komplex adaptációs terhességi elváltozások

Uterus görcs

(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyta

4 F PCC/FFP

Fibrinogén

TXA

ASA, Clopidogrel, Warfarin, Heparin, NOAC?

Fájdalom $\emptyset$, Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

Sebészi hemosztázis

*Terápiában off label eszköz,
természetben alapvető...*

FXIII 50% ↓

FVIIa 10x↑

Thrombocyta ~, vWF ↑

Plazma faktor szintek ↑

Fibrinogén koncentráció 1,5↑

t-PA↓, PAI-1 3x↑, PAI-2 ↑, TAFI ↑

ASA, Clopidogrel, Warfarin, Heparin, NOAC?

Komplex adaptációs terhességi elváltozások

Uterus görcs

(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyta

4 F PCC/FFP

Fibrinogén

TXA

ASA, Clopidogrel, Warfarin, Heparin, NOAC?

Fájdalom $\emptyset$, Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

Sebészi hemosztázis

~ Itt tartunk terápiában is

FXIII 50% ↓

FVIIa 10x↑

Thrombocyta ~, vWF ↑

Plazma faktor szintek ↑

Fibrinogén koncentráció 1,5↑

t-PA↓, PAI-1 3x↑, PAI-2 ↑, TAFI ↑

ASA, Clopidogrel, Warfarin, Heparin, NOAC?

Komplex adaptációs terheességi elváltozások

Uterus görcs

Következtetés 2.

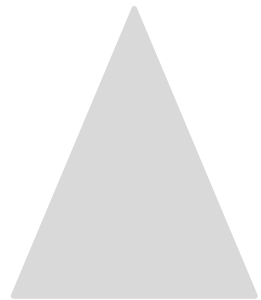
A terhességi hemosztázis prothrombotikus készenléti állapota:

Egy többkomponensű (biológiai) rendszer csak akkor lehet hatékony, ha **minden összetevője az adott pillanatban rendelkezésre áll**



Klinikai üzenet: A szükségesnek ítélt komponenseket

- egyszerre (~30 percen belül)
- ne apránként, elnyújtva adjuk,
- mert azzal nem segítünk a betegen,
- **hanem drága pénzen konzerváljuk a hiányállapotot!**



Következtetés 3.

A terhesek profilaktikus **protrombotikus tartalékképzése**:

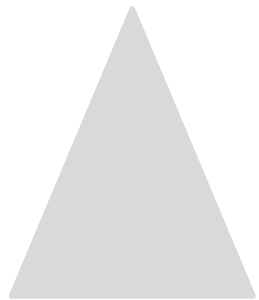
Általánosságban nem járható klinikai út, de vannak olyan helyzetek, amikor a vérzés súlyossága és időzítése jó eséllyel megjósolható



Ha lehet,

- adjuk meg a luminális vérzések ellátása után **rögtön** a becsült hiánynak megfelelő szubsztitúciót,
- ezzel **a beteg masszív vérzését megelőzzük, nem kezeljük!**

A tartalékképzés analógiája azonban él: „***in vitro* tartalék**” javasolt



Következtetés 4.

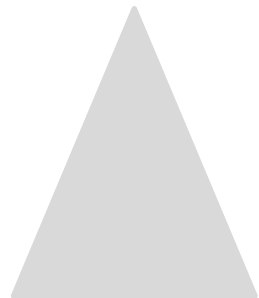
Anyai FVII-szint emelkedés *versus* rFVIIa adás életmentő helyzetben

A magas VII-faktor koncentráció az anya fontos fiziológiás hemosztatikus eszköze a fenyegető súlyos vérzéssel szemben



Megkerülhetetlen a kérdés *off label de ultimum refugium* alkalmazhatóságáról, különösen fiatal betegek életveszélyes vérzései során, amikor

- alkalmazásának kockázata esetleges artériás okklúzió lehet
- nem használatának viszont a beteg elvesztése



FVII koncentráció: normálisan 500 ng/ml, 1%-a (5 ng/ml) aktív formában

Moor E et al Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;15:655-64.

Terhesség megnöveli az inaktív formát ~**10-szeresére**, így hatalmas mennyiség tud hirtelen

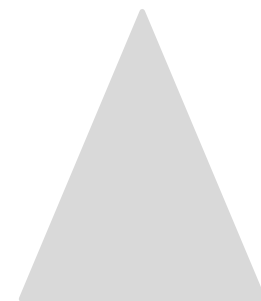
- a szöveti faktorral összekapcsolódni
- majd aktiválódni
- és indítani az extrinsic utat

Ez *így* biztonságos és *így* hatékony!



A rFVIIa 2 mg dózisban, 3-4 l átlagos térfogattal számolva 500 ng/ml-re, tehát **100-szorosára** emeli az aktív forma koncentrációját

Joggal merül fel az artériás okklúziók veszélye

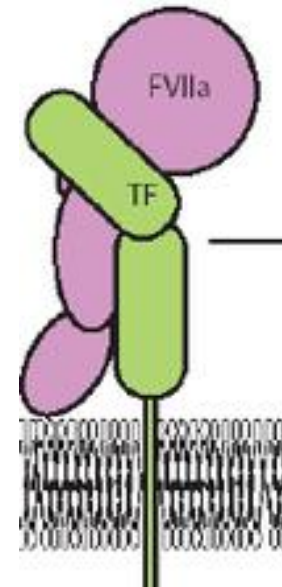


A TF-FVIIa bináris komplex 1000-szer
hatékonyabb X-s faktor aktiválásában mint az
aktivált VII-s faktor egyedül

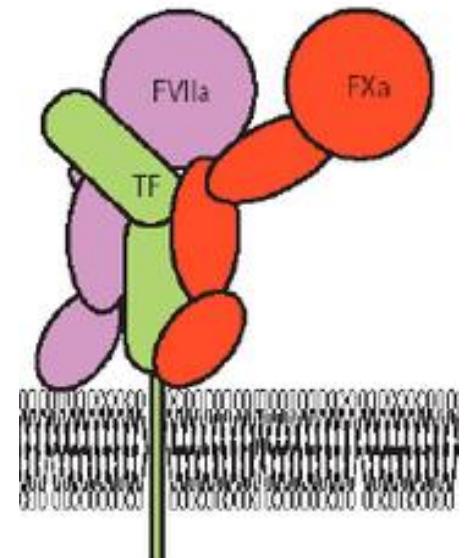
Chu AJ. Int J Inflam. 2011;267-284.

Banner DW et al. Nature. 1996;380(6569):41-6.

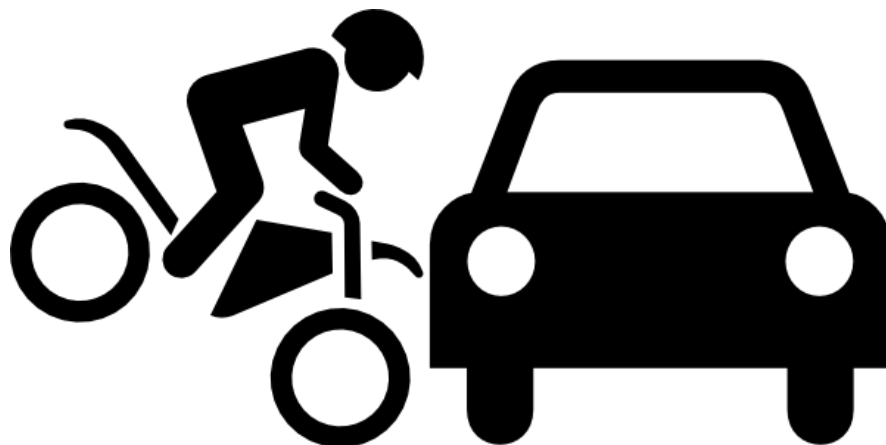
Roberts H. Hematology, McGraw-Hill; 2006.



Szöveti faktor viszont csak ott van, ahol a sebzés



Idős, arteriosclerotikus beteg: a plakkos endothel a sebtől távol is bocsáthat ki kis mennyiségű szöveti faktort



Túl sok fiatal beteget (pl. szülő anyát, traumás fiatalembert) sikerült azonban megmenteni már rFVIIa *off label* használatával, hogy elvérzéssel fenyegető helyzetben a rFVIIa-t, mint lehetőséget *ab ovo* elvessük!

A rVIIa faktor perioperatív használatáról **további vizsgálatok** szükségesek

Következtetés 5.

Vérzés mértékétől függően a természetes védekező mechanizmusok **különböző szinteket** képviselnek

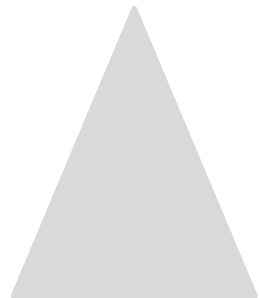
- Csak a primér hemosztázis aktiválódik
- Komplex (primér, szekunder, terciér) hemosztázis válasz
- A tartalékokat felhalmozó, nagy kapacitású, újraegyensúlyozott terhességi véralvadási rendszer új szintet képvisel



A nagyságrendi lépcsőket a betegség mellett is figyelembe kell venni

Hiányos szubsztitúciós, farmakológiai, és szupportív terápiával a véralvadás paramétereinek plazmaszintje a fiziológiást sem közelíti meg, és az esetleges hiányzó láncszemek miatt az sem működik

Mennyiségi és minőségi defektusokkal ezeket a betegeket **kezeln**i lehet, **de ellátni nem!**

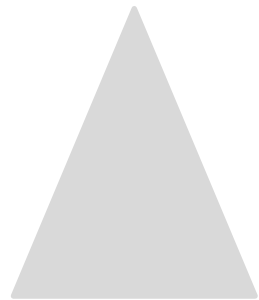


Következtetés 6.

A terhességi hemosztázis a masszív vérzés - masszív transzfúzió kuplungot szétkapcsolja:
a hemosztázis reszuszcitációja lehetséges nagytömegű allogén vérkészítmény nélkül is,
tartalékokat képző,
„időre auto-szubsztituált” hemosztatikus rendszerrel



A MAITT irányelv ezért is foglalt állást a faktorkészítménnyel kiegészített „csak” 1:2 arányú vörösvérsejt:FFP arány mellett („feljavított plazma”),
meghagyva a magasabb, 1:1 arányt context-szenzitív módon, tehát volumenstátusztól függően alkalmazni



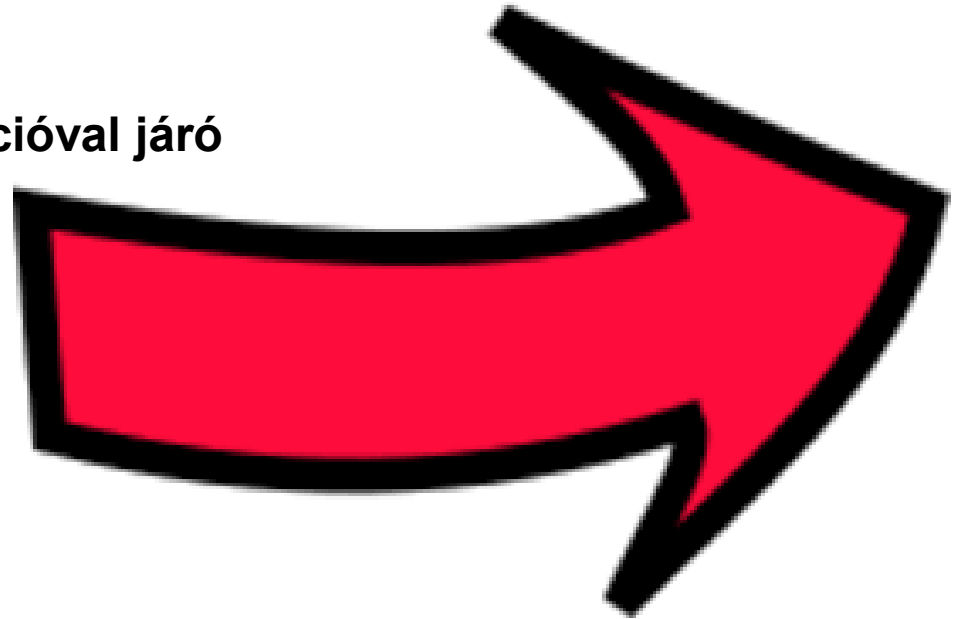
Következtetés 7.

A perioperatív masszív vérzések ellátása a terhességi hemosztázis folyamatok adaptálásával

- **Preemptív**
- **természetes mechanizmusú**
- **kevesebb szöveti transzplantációval járó**
- **„kevésbé invazív eljárássá”**

válhat

És ez előre mutat...



Haemostasis, természetesen

Haemostasis természetesen

Mi más...