

1. dia: Üdvözlök mindenkit, Névery Kitti vagyok, az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet szakorvosjelöltje.
2. dia: A viszkoeasztikus, ágy mellett elvégezhető, point of care tesztek tették lehetővé, hogy a mérési eredmények kiértékelésével a haemoszubsztitúció célvezérelté váljon. Nagyon fontos azonban figyelembe venni, amire ez a 2014-es New England Journal of Medicine cikk is felhívja a figyelmet, hogy önmagában a kóros mérési eredmények korrekciója még nem szükséges, az akkor válik indokolttá, ha klinikai tüneteket okoz, sebészi beavatkozás szükséges, vagy esetleg mindkettő egyszerre fennáll. Tehát maga a döntés, hogy készítményeket adjunk vagy ne, már egy modern szemléletet igényel.
3. dia: A viszkoeasztikus tesztek használata komplex gondolkodást igényel, a középpontban pedig az idő áll-illetve annak hiánya. Gondoljunk csak egy polytraumatizált betegre, vagy szülés után lévő nőre akinél súlyos vérzés jelentkezik. Ezeket a betegeket azonnal műtőbe kell vinni, és az aneszteziológusnak azonnal meg kell kezdeni a beteg haemosztázisának korrekcióját. Ezért a behelyezett kanülökből vérmintát vesznek, elindítják a TEG/ROTEM méréseket, melynek eredménye pár percen belül már elérhető, azt az aneszteziológus kiértékeli, és ott a műtőasztalon korrigálni is kezdi, miközben a sebész a definitív vérzéscsillapításra törekszik. A visszajelzés a sebésztől, illetve magától a betegtől, az állapotától érkezik, melynek függvényében ismételt mérés történik, és a kör folytatódik tovább. Nehéz azt elképzelni, hogy van idő a konvencionális laboreredményekre várni egy ilyen helyzetben, bár jelentősége nem elhanyagolható, hiszen jó kontrollja lehet az általunk elvégzett méréseknek, vagy éppen rámutathat arra, hogy milyen különböző döntések születhetnek a klinikus fejében a két különböző mérési eredményeket látva (erről majd később).
4. dia: Az előző dián már hoztam példát arra, milyen helyzetekben jön jól az ilyen tesztek elvégzése a klinikusnak. Súlyos vérzések, illetve az ennek következtében, vagy egyéb módon kialakult szerzett véralvadási zavarok korrekciójára, például az intenzív osztályon. Aktualitás például, hogy a COVID-19 fertőzött betegek között- a súlyos állapotú, intenzív osztályos kezelésre szoruló- nagy százalékban alakul ki DIC (disszeminált intravasculáris coagulopathia). Belátható, hogy a gyors beavatkozás, és a korrekció hatékonyságának gyors kontrollja milyen fontos ezeknél a betegeknél is.
5. dia: A következő diákon az akut, súlyos vérzésről fogok beszélni. A felvetített képekkel azt szerettem volna illusztrálni, hogy egy vérző beteg ellátásánál-csak a műtéti ellátás végéig-mennyi vérkészítmény beadására kerülhet sor. Ezt lehet ész nélkül/érzésből/ezer éves szabályok (2 vér után 1 plazma) alapján csinálni, ami indokolatlanul sok vagy éppen kevés, vagy nem megfelelően megválasztott készítmény adásához vezethet. Mérésekkel azonban a megfelelő mennyiségű és minőségű készítményt kaphatja beteg
6. dia: Definíció szerint akkor beszélünk súlyos vérzésről, ha a beteg a teljes vérmennyiségének megfelelő mennyiségű vért veszít el 24 óra alatt, vagy több, mint 50%-ának megfelelőt kevesebb mint 3 óra alatt, vagy 150 ml-t percenként. Súlyos vérzésre utal ha több, mint 4 egység vér adására van szükség kevesebb, mint 4 óra alatt, illetve ha sok klinikai jeleit látjuk, például hogy a systolés vérnyomás 90 Hgmm alá csökken, a pulzus 110/min fölé emelkedik.
7. dia: Az ilyen betegek ellátására dolgozták ki a masszív transzfúziós protokollt, melyből az OVSZ honlapján egy 12 évvel ezelőtt kidolgozott verzió található. Ennek minden lépése helyén való és szükséges, azonban nélküli a viszkoeasztikus tesztek, melyek nélkül modern haemoszubsztitúció nem képzelhető el. Felhívja a figyelmet az élettani paraméterek

helyreállítására való törekvésre, azonban az ilyenkor fontos és szem előtt tartandó paraméterek listája ebben a táblázatban nem teljes.

A masszív transfúzió egy team munka, amely nem csak az aneszteziológus és a transfuziológus konzultációjából áll, abba be kell vonni a laborosokat és a sebészeket is, nem beszélve a vérszállítók/műtősiúk/asszisztensek munkájáról

8. dia: Ebben a protokollban jobb oldalon kiemelve rendkívül jól össze van szedve, mire törekszünk masszív transfúzió során és az értesítési lánc, a társszakmák közötti konzultáció is jobban érthető ezen az ábrán.
9. dia: Ez a 2017-es ausztráliai protokoll már tartalmazza a viszkoelasztikus tesztek elvégzését, ezzel megteremtve a modern, optimalizált haemoszubsztitúció lehetőségét
10. dia: Ezen a dián pár példát sorolok fel, milyen műtéteknél lehet számítani súlyos vérzésre. Az ilyen típusú műtéteknél már a mindennapi gyakorlat része a viszkoelasztikus tesztek elvégzése a beavatkozás előtt, alatt és után.
11. dia: Fontos látni a súlyos vérzés okozta kórélettani folyamatokat. A súlyosan vérző beteg oxigénadósságba kerül, hiszen a Hb vesztéssel az oxigénkínálat jelentősen lecsökken.
12. dia: Nem olyan régóta használt fogalom a vérelégtelenség, ami a vérzés során jelentkező oxigénadósság következtében kialakult koagulációs zavarokat jelenti. Részleteiben ez endothel sérülést, thrombocita diszfunkciót, autoantikoagulációt és hyperfibrinolízist foglal magába.

A hypoxiás állapot következtében kialakult anaerob metabolizmus laktát felhalmozódáshoz és reaktív oxigéngyökök keletkezéséhez vezet. A lokális acidózis, a felszabaduló katekolaminok hatására az endothel permeabilitás megváltozik, áteresztővé válik. Ezen kívül az endothel receptorok aktiválódnak a gyulladásos mediátorok és növekedési faktorok hatására és thrombocytákat, fehérvérsejteket, vörösvérsejteket, és koagulációs faktorokat kötnek meg. A lokális acidózis hatására csökken az endothel NO termelése és fokozódik PGI₂ termelés, ami vazokonstrikcióhoz és thrombocyták kitapadásához vezet. A glycocalix sérülése következtében antithrombotikus hatású syndecanok szabadulnak fel. A felszabadított endogén heparin antithromboticus hatású. Összességében elmondható, hogy a sérülés következtében mind pro-, mind antithromboticus folyamatok aktiválódnak, de végeredményben antithromboticus túlsúly alakul, hogy a sokkos állapotban a szervezet megőrizze a vér folyékonyságát.

Ehhez hozzájárul az elsődleges válaszok egyikeként a szöveti plazminogén aktivátor (tPA) felszabadulása, ami a fibrinolízist aktiválja. Emellett megemelkedik az aktivált Protein C szint, de ez önmagában még mindig nem elég a jelen lévő prokoagulációs folyamatok ellensúlyozására. Vérelégtelenség állapotában különböző proteázok szabadulnak fel, többek között plazmin is, ami egy sor koagulációs faktort inaktivál.

Mindezen felül a thrombocyták, amik többek között a felületet biztosítják a koagulációs folyamatokhoz, diszfunkcionálissá válnak.

Összességében elmondható, hogy vérzésem sokkban a kezdeti prokoagulációs fenotípust gyorsan egy eltúlzott antikoagulációs válasz követi.

13. dia: Súlyosan kivérzett betegeknél az egyre súlyosbodó acidózis, hypothermia és consumptios és dilutios coagulopathia hármását hívjuk letális triáznak. A bal oldali ábrán látható, hogy ahogy mélyül az acidózis, úgy a koagulációs faktorok mind kevesebb százaléka lesz működőképes. A hypothermia súlyosbodásával szintén kevesebb koagulációs faktor

tudja betölteni funkcióját. A consumptios coagulopathia az előzőekben ismertetett kezdeti prokoagulációs állapotnak köszönhető, a dilutios coagulopathia pedig iatrogén, az ellátóktól kapott, kívülről bevitt folyadék kihígítja az egyébként is alacsonyabb számú rendelkezésre álló koagulációs faktort

14. dia: Ezen az összefoglaló ábrán jól látható, hogy milyen kórélettani állapotok húzódnak meg a vérelégtelenség hátterében, és hogy ezeket milyen külső tényezők, vagy egyéb betegségek, kórállapotok súlyosbíthatják.

15. dia: Most, hogy tisztában vagyunk a folyamatokkal, amik vérelégtelenség állapotában zajlanak, rátérhetünk a viszkoelasztikus tesztekre, amik számértékekben és ábrán teszik a klinikusnak mérhetővé azok súlyosságát.

A konvencionális tesztek alatt a laboratóriumokban, klinikai kémikusok által elvégzett vizsgálatokat értjük, a bedside tesztek alatt pedig az ágy mellett elvégezhető, a klinikus keze közelében lévő, relatíve gyorsan elvégezhető teszteket értjük. Ahogy korábban elmondtam, ezeknek a betegeknek az ellátásában kulcsfontosságú az idő kérdése. Az itt felvetített cikkek közül az egyik cikkben 78, a másikban 53 percet kellett várni a konvencionális tesztekre, míg a ROTEM eredményei 10 percen belül értelmezhetők voltak. 68, illetve 43 perc egy súlyosan vérző betegnél...Belátható a viszkoelasztikus tesztek jelentősége és előnye.

16. dia: Itt szeretném felhívni a figyelmet a klinikusok által gyakran elkövetett hibára, miszerint mikor betegük koagulációs státuszára kíváncsiak, a konvencionális laborvizsgálatok közül gyakran csak prothrombin időt (INR-t) kérnek, vagy ezt és aPTI-t. Ezen és a következő ábrán azt szeretném szemléltetni, hogy a teljes véralvadási folyamat mely részéről ad információt ez a két érték. Azt leszögezhetjük, hogy még együtt a kettő sem ad közel sem teljes képet a beteg koagulációs státuszáról.

17. dia: Lásd előző dia.

18. dia: Ezen az ábrán egy TEG görbe látható. A rövidítések figyelembe vétele nélkül (amelyekről később lesz szó) látható, hogy a TEG információt ad nekünk a pro-és antikoagulációs faktorok egyensúlyáról ami a rögzépződéshez vezet, a thrombocyták és a fibrin rögzépző képességéről és erősségéről, a pro-és antifibrinolitikus egyensúlyról, ami a rög feloldódásához szükséges. Felhívnam a figyelmet az alsó sorra, ami azt részletezi, hogy konvencionális laborban milyen paraméterek mutatják meg ugyanezt.

19. dia: Térjünk át a gyakorlati alkalmazására ezeknek az eszközöknek.

A bal oldalon egy TEG, a jobb oldalon egy ROTEM eszköz látható.

TEG-et Budapesten, például a Transzplantáció Klinikán használnak, ROTEM-et több helyen, például Szegeden is használunk. Ezeknek a készülékeknek a helyét lassan azonban átveszi egy új eszköz, melyről az előadás végén fogok beszélni.

20. dia: Pár szó a történelmi háttérrel. A thromboelasztográfiát Hartert professzor fejtette ki a II. világháború alatt. Könnyen belátható hogy miért volt szükség egy ilyen eszközre, mikor halomra érkeztek a súlyosan sérült, vérző, sokkos betegek, akiknek azonnali ellátásra volt szükségük. Ezt követően széles körben alkalmazták az 50-es, 60-as években, de sajnos a 70-es években csökkent az érdeklődés, és elmaradozott az eszköz használata. 10 év elteltével ismét elkezdték alkalmazni, főként az USA-ban. 1995 és 1997 között Münchenben Calatzis és társai fejlesztették ki a ROTEM készüléket, amit itt Szegeden is használunk. A thrombocytafunkció megítélésére Multiplate rendszert használunk.

21. dia: A mérési módszerről egy pár szót. A betegtől származó vérmintát egy küvetta helyezzük, amibe egy hengeres tű merül. Ezek között 1 mm-es rés van. A tű elkezdi jobbra-

balra forogni. Amíg a vér folyékony állapotban van, a tű szabadon tud mozogni, az alvadás megkezdődésével ez azonban mindinkább akadályba ütközik. A tű forgásának „könnyedsége” fordítottan arányos az alvadék szilárdságával. Ennek kimutatása optikai úton történik, a számítógép pedig kiszámítja a görbét és a numerikus paramétereit.

A TEG ugyanezen a működési elven alapul, azzal a különbséggel, hogy ott a tű helyett a küvetta forog, így az érzékenyebb a mechanikai rázkódásra.

22. dia: Ezen az ábrán a ROTEM által mért paraméterek rövidítéseit láthatjátok, a kék mezőben pedig a rövidítések mellett a magyarázatot, hogy a véralvadás mely részfolyamataira utalnak.

23. dia: Ezen a dián az látható, hogy a ROTEM által mért paraméterek változásainál milyen kórélettani folyamatokra következtethetünk.

24. dia: Ezen a dián egy TEG görbét láthattok, illetve egy összehasonlító táblázatot a két mérőeszköz nomenklatúrájáról.

25. dia: A ROTEM tesztek elvégzéséhez szükségünk van a betegtől levett vérmintára kék kupakos (citrátos) mintavevő csőbe és reagensre, attól függően, hogy mire vagyunk kíváncsiak.

26. dia: Az általunk mindennapi gyakorlatban használt tesztek pirossal bekeretezve láthatók. Az EXTEM vizsgálat az „extrinsic út”-on aktiválódó alvadási folyamatról ad nekünk információt.

A FIBTEM a fibrin polimerizációt mutatja meg, a rög vastagságához való hozzájárulást a thrombocyták nélkül. A thrombocytákat chytocalasin D-vel inaktíválják.

Az APTM teszt igazolhatja az antifibrinolitikus szerek hatékonyságát, ez aprotinint vagy tranexámsavat tartalmaz.

Az INTEM teszt az „intrinsic úton” aktiválódó alvadási folyamatokat mutatja, kombinációban HEPTM vizsgálattal heparin/protamin hatás monitorozható.

27. dia: Ezen az ábrán normál ROTEM görbéket láthattok.

28. dia: Thrombocytá hiány vagy diszfunkció esetén látható, hogy a rögzépződéshez szükséges idő jelentősen megnyúlik és a rögvastagság sem elégséges. Az EXTEM-mel párhuzamosan elvégzett FIBTEM teszt hívja fel a figyelmet, hogy a rögvastagság elégtelensége nem fibrinhiányból adódik, hiszen a FIBTEM görbe normál vastagságú.

29. dia: A szintén kóros EXTEM görbén ezen az ábrán látható, hogy annak oka ez esetben fibrinogén hiány.

30. dia: Ezen a dián a a polytraumatizált, haemorrhagias sokkban lévő betegek „Death Diamond”-nak nevezett ROTEM görbéi láthatóak. Ezeknél a betegeknél súlyos hyperfibrinolízis észlelhető, ami a görbét orsó alakúvá teszi. Az APTM mutatja az antifibrinolitikus szerek várhatóan pozitív hatását.

31. dia: Heparin hatás kimutatása INTEM és HEPTM tesztek párhuzamos elvégzésével lehetséges. Látható hogy az INTEM-en még kórosan megnyúlt alvadási idő heparinált tartalmazó HEPTM teszten normál tartományba esik vissza.

32. dia: Ezen a dián a ROTEM vizsgálatok előnyeit és korlátait foglaltam össze. A korlátok felsorolását követően áttérnék az ezeket áthidaló kiegészítő vizsgálatokra, melyek a thrombocytá funkcióról fognak nekünk információt adni.

33. dia: A thrombocytá funkció kimutatására jelenleg a ROTEM platelet rendszer és a Multiplate rendszer használatos, mi az utóbbit használjuk.

A thrombocytá aggregáció az elektromos impedancia elvén keresztül mérhető. A mérés során vért pipettázunk egy speciális elektródákat tartalmazó küvetta, amit feszültség alá helyezünk. A gerjesztés előtt impedancia alapvonal kerül meghatározásra. Ezt követően

hozzáadjuk az aktiváló anyagokat a mintához, a thrombocyta pedig aggregálódni kezdenek. Ezzel párhuzamosan elektromos impedancia növekedés mérhető, melyet szoftver dolgoz fel, és készít ábrát illetve számadatokat.

34. dia: Ezen a dián a thrombocytán elhelyezkedő receptorokat láthatjátok, illetve azt hogy melyik reagens melyik receptort hivatott aktiválni.
Az ábra feltüntet különböző, a klinikumban használatos gyógyszereket, amik ezeket a receptorokat legátolják. Ezekkel a tesztekkel gyógyszerhatást is tudunk igazolni, mely nem elektív műtétek előtt rendkívül fontos információt nyújt nekünk, hiszen a műtét alatt bekövetkező nem kívánatos vérzés elkerülése érdekében thrombocytát tudunk adni, vagy amennyiben az lehetséges, a műtét halasztását kérhetjük a gyógyszerhatás lecsengéséig.
35. dia: Láthatjuk, normál thrombocyta funkció esetén normális görbe alatti terület ábrázolódik, valamilyen gyógyszerhatás esetén az annak kimutatására alkalmazott teszten a görbe „fekszik”.
36. dia: Ezen a dián a legmodernebb, viszkoelasztikus tesztek elvégzésére alkalmas eszközt látjuk. Legfontosabb tulajdonságait pontokba szedve soroltam fel.
37. dia: A bal oldalon felsorolt sztenderd paramétereket a ROTEM készülék is el tudta végezni, a Clot Pro azonban három teszttel többet tud. Az RVV teszt az új típusú orális antikoagulánsok, a Xa faktor antagonisták kimutatására alkalmas. Az ECA teszt dabigatran kimutatására alkalmas, ami egy direkt thrombin inhibitor. A TPA a vérben jelen lévő antifibrinolitikus szerek kimutatására alkalmas.
38. dia: Végezetül ejtsünk néhány szót a masszív vérzés ellátásáról.
Az első és legfontosabb, hogy törekedjünk az élettani paraméterek visszaállítására. Az oxigénadósság mértékére a vérgázból nyert pH és laktát értékekből következtethetünk, a vérgáz a haematocritot is megmutatja nekünk. Kezdeti normál vagy ahhoz közeli értékek azonban nem zárják ki a súlyos vérzést, a vizsgálatot ismételni kell! Polytraumatizált betegnél, amennyiben az Injury Severity Score (ISS) 16 feletti, a hyperfibrinolízis fennállását alapvetőnek kell tekinteni és korrekcióját még a helyszíni ellátásnál ajánlott megkezdeni tranexámsavval.
Viszkoelasztikus teszt elvégzése után, a probléma ismeretében megkezdhető a specifikus terápia. Fibrinogén hiány esetén fibrinogén komplexet alkalmazunk (Haemocomplettan). A thrombingeneráció zavara esetén faktor készítményt alkalmazunk, pl. Beriplexet. Ebben az esetben adható FFP is, hátránya azonban hogy volumenterhelést jelent, immunizálhat, és faktortartalma is igen csak változó. Thrombocyta hiány esetén thrombocyta készítményt adunk, diszfunkciója esetén pedig adhatunk dezmozpresszint (DDAVP)-t, ami az endothel V1 receptorain keresztül fokozza a von Willebrand faktor és aVIII-as faktor mennyiségét.
39. dia: A klinikusnak javasolt gondolkodási sémát rendkívül jól összefoglalta Görlinger, aki egy piramisban összesítette az alapvető tennivalókat és rendezendő paramétereket egészen a legkritikábban előforduló állapotokig. Mindig ezt a sémát kell követni, hiszen gyakran a piramis alapján elhelyezkedők rendezésével a beteg haemosztázisa rendezhető.
40. dia: A modern haemoszubsztitúció tehát valójában egy dinamikus koagulációs menedzsmentet takar, amiben a mérés-értékelés-kezelés lépéseiben rója a köröket a klinikus. Ez a megközelítés lehetővé teszi a vérző betegek gyorsabb, szakszerűbb ellátását és nem elhanyagolható a vérkészítmény megtakarító hatása sem.
41. dia: Take home message: „The best thing about modern living is anaesthesia” Meg Ryan ☺