

Kulcs a véralvadás reszuscitációjához életveszélyes vérzésekben

A természetes modell

Babik Barna

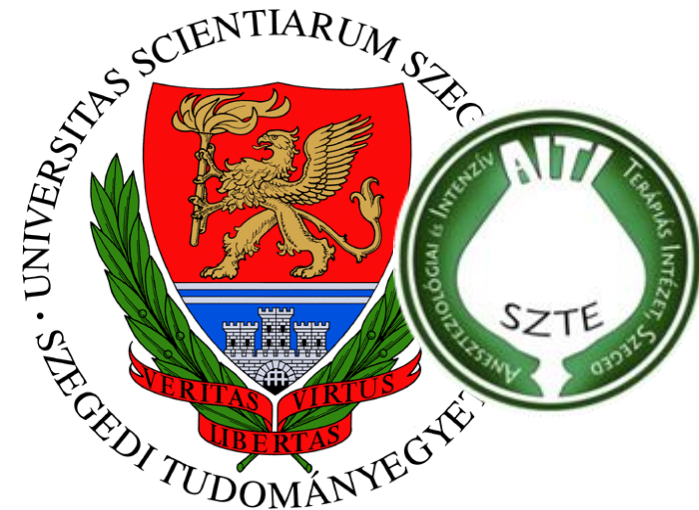
Szegedi Tudományegyetem,

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

SZTE, SZAOK,

Transzfúziológiai tanfolyam

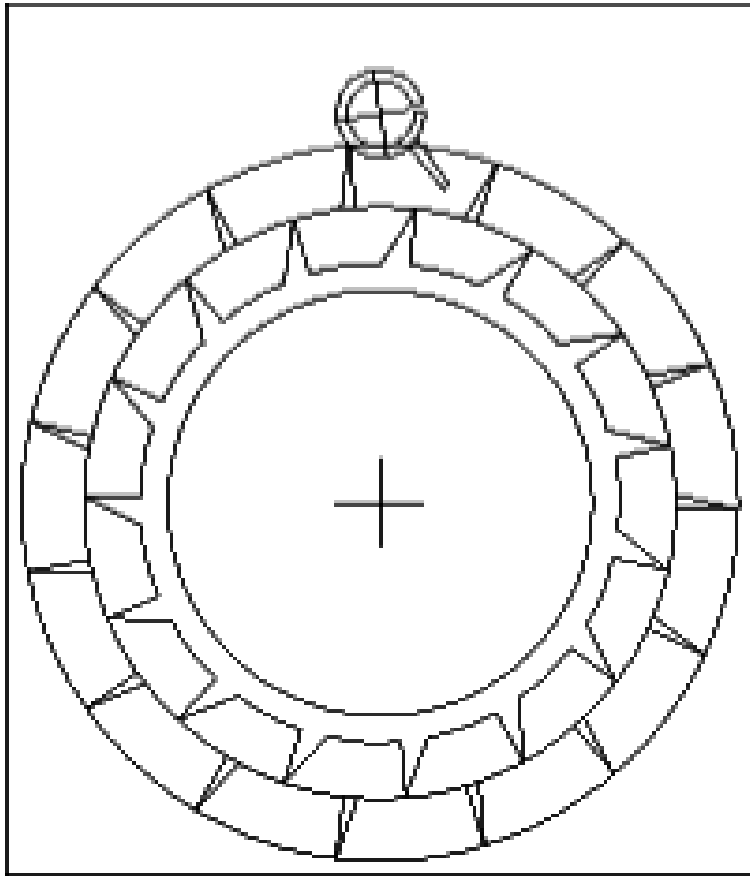
Szeged, 2023



Mi segít a gyógyításban?

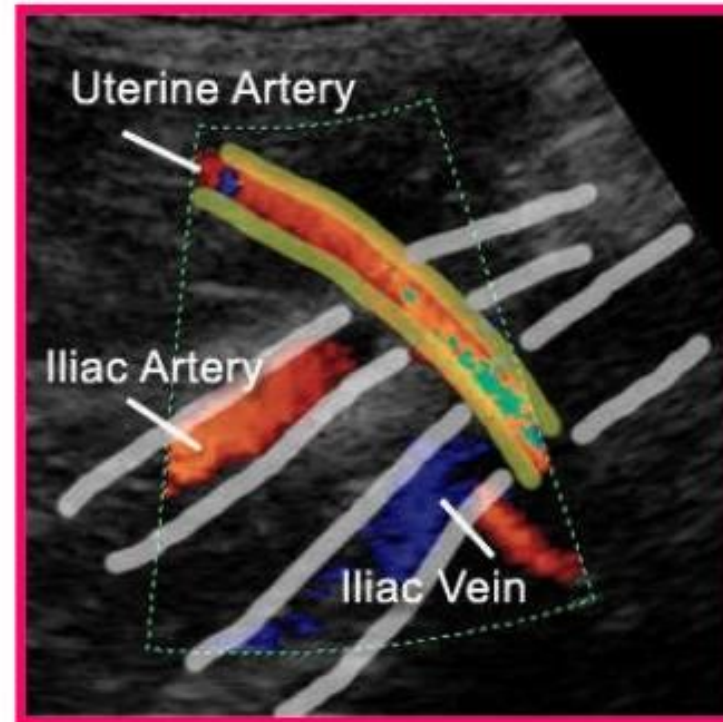
- Megértés alapú, **nem** megjegyzés alapú oktatás
- Megértés **és** megjegyzés alapú tanulás

A hemosztázis változásai terhességben



Globális terhességi hemosztázis eltolódások:

- Természetes, programozott, súlyos szöveti sérülés morbiditásának csökkentése
- Természetes, programozott, összetett hemosztatikus védekezés kialakítása
- Szerv-, és időspecifikus komplex adaptációs változásokkal



Aggregációs-antiaggregációs folyamatok

- Benignus gestációs thrombocytopenia a terhesek 6-15%-ban (thr. szám $<150 \times 10^9/l$)¹
 - Hígulás ²
 - Fogyas az utero-placentáris egységben ³
 - Kismértékben emelkedett termelés kompenzálhat ⁴



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



-
- Az aggregációs és antiaggregációs folyamatok **kiegyensúlyozottak**
 - **Megnőtt aggregációs tartalék / potenciál**



Koagulációs-antikoagulációs folyamatok

- Legnagyobb mértékben a VII-faktor nő, $\sim 3x^{1-7}$ (többszörösére is van adat)
- A fibrinogén plazmaszintje 1,5x, mennyisége 2x nő ^{4, 8}
- II-, V-, VIII-, X-, és XII-faktor plazma szintje: enyhe növekedés ¹



- + • Az antikoagulációs protein C és TFPI szintje nő ⁹

-
- Koagulációs-antikoagulációs folyamatok **kiegyensúlyozottak**
 - **Hatalmas prokoagulációs potenciál** van felhalmozva (extrinsic és közös út)



Fibrinolyticus-antifibrinolyticus tényezők

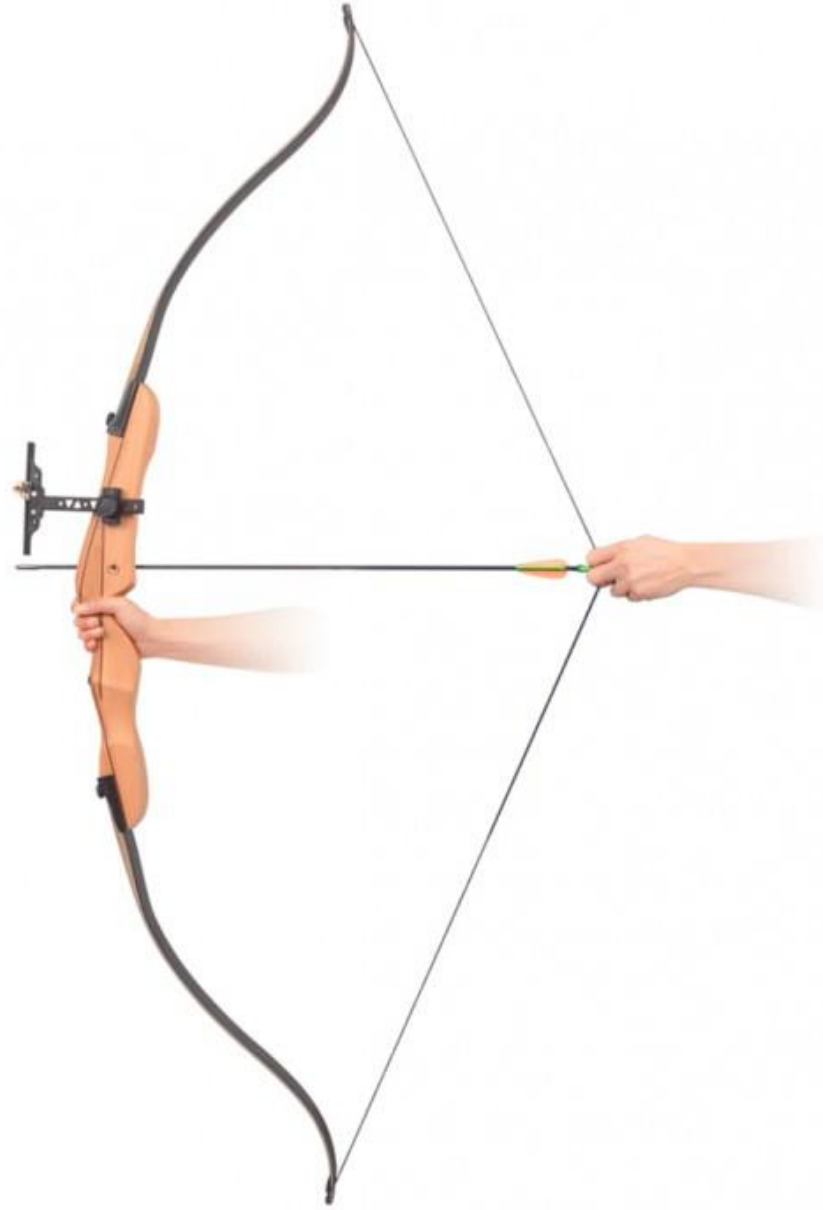
- t-PA expresszió lecsökken, de a szülés után 1 órával már helyreáll ¹⁻²
- PAI-1 a harmadik trimeszter végére 3x értékre nő ³
- A csak terhességre jellemző PAI-2 szintézise is jelentős ²
- Emelkedett az α_2 antiplasmin és a TAFI is ²



- + • A plasminogen plazmaszintje viszont megnő
-
- A szülés végére **antifibrinolyticus túlsúly**
 - **De „háttérben” fibrinolytikus tartalék nő**







A hemosztázis változásai terhességben

- Készenléti állapot igen *gyors* és *nagy kapacitású* válaszra a nagy szöveti sérülésre

A hemosztázis változásai terhességben

- Készenléti állapot igen *gyors* és *nagy kapacitású* válaszra a nagy szöveti sérülésre
- Markánsan emelkednek a hemosztatikus folyamatsorok
 - *Első válasz-elemei*

Primér hemosztázis

Kollagén



von-Willebrandt faktor

Szekunder hemosztázis

Szöveti faktor



VII faktor

Tercier hemosztázis

Alvadék



PAI-1

A hemosztázis változásai terhességben

- Készenléti állapot igen **gyors** és **nagy kapacitású** válaszra a nagy szöveti sérülésre
- Markánsan emelkednek a hemosztatikus folyamatsorok
 - **Első válasz-elemei**
 - **A folyamat kapacitás-elemei**

Primér hemosztázis

Kollagén



von-Willebrandt faktor

~Thrombocyta + vWF + fibrinogén

Szekunder hemosztázis

Szöveti faktor



VII faktor

Fibrinogén

Tercier hemosztázis

Alvadék

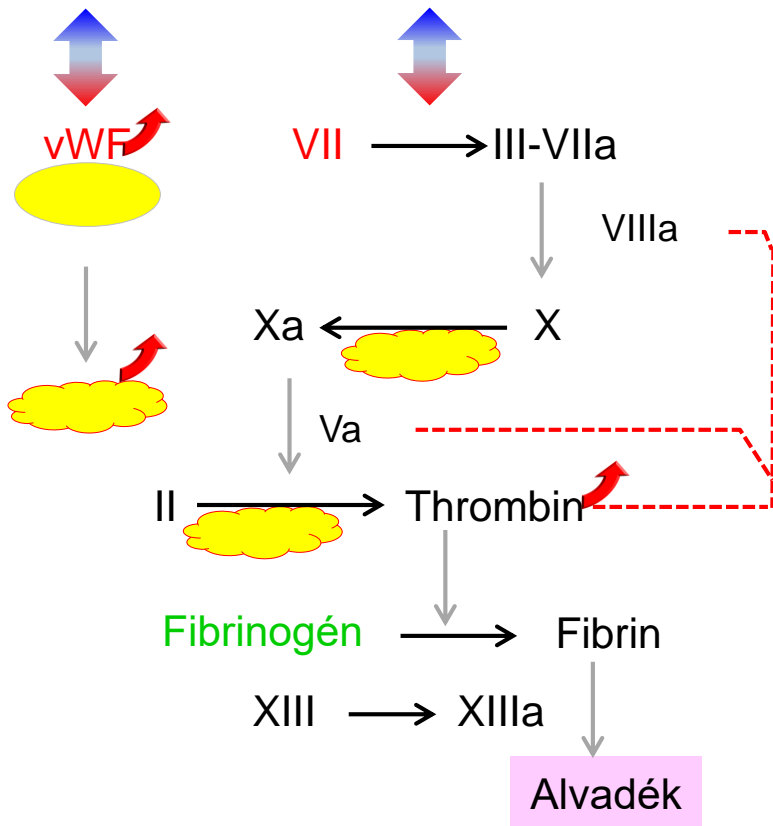


PAI-1

Plasminogén

Fiziológias hemosztázis: azonnali, komplex válasz nagyobb szöveti sérülés esetén

KOLLAGÉN ÉS SZÖVETI FAKTOR



Folyamat kontroll érdekében

Első válasz-elemek aktivitása

- vWF
- FVII
- TM-PCR

Az egyes szabályozó lépések
effektivitása

Folyamat kapacitás érdekében

„Burst” effektusok

Pozitív feedback mech.

Kapacitás-elemek

- Aktivált thrombocytá
- Fibrinogén
- Plazminogén

„Térben határol”:
Antikoagulációs apparátus

„Időben határol”:
Fibrinolitikus apparátus

TM-PCR

Plazminogén

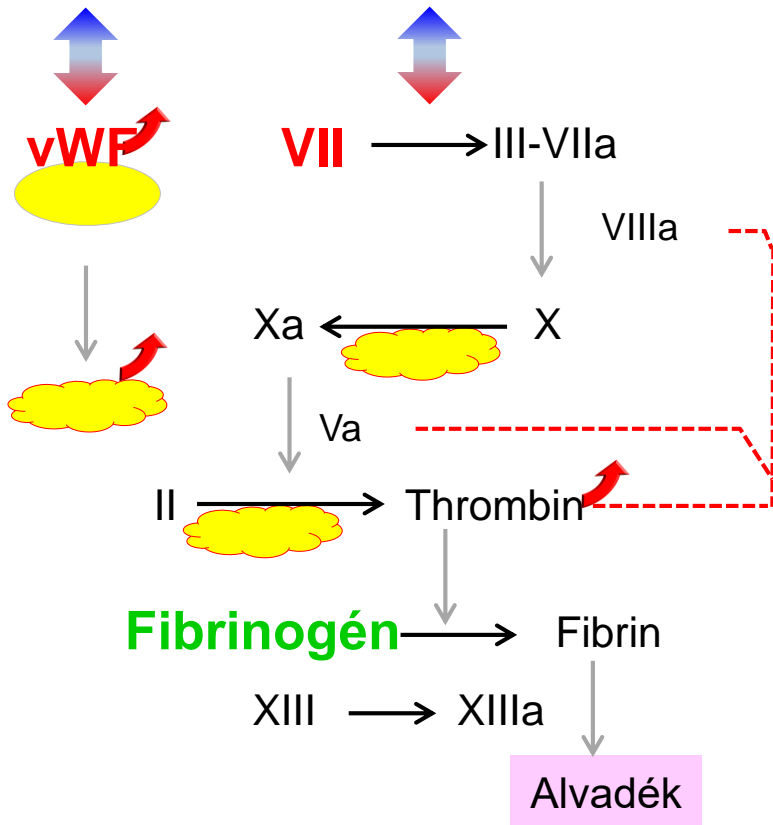
t-PA PAI-1

Termináló mech. hatásossága

Peripartum hemosztázis:

tartalékokat felhalmozó, nagy kapacitású, újra-egyensúlyozott véralvadási válasz, szülés *előtt* és *alatt*

KOLLAGÉN ÉS SZÖVETI FAKTOR



Folyamat kontroll érdekében:

Első válasz-elemek aktivitása

- **vWF**
- **FVII**
- **TM-PCR**

Az egyes szabályozó lépések
effektivitása

Folyamat kapacitás érdekében:

„Burst” effektusok

Pozitív feedback mech.

Kapacitás-elemek

- **Aktivált thrombocyta**
- **Fibrinogén**
- **Plazminogén**

„Térben határol”:

Antikoagulációs apparátus

TM-PCR

„Időben határol”:

Fibrinolitikus apparátus

Plazminogén

t-PA **PAI-1**

Termináló mech. hatásossága

Görlinger-piramis

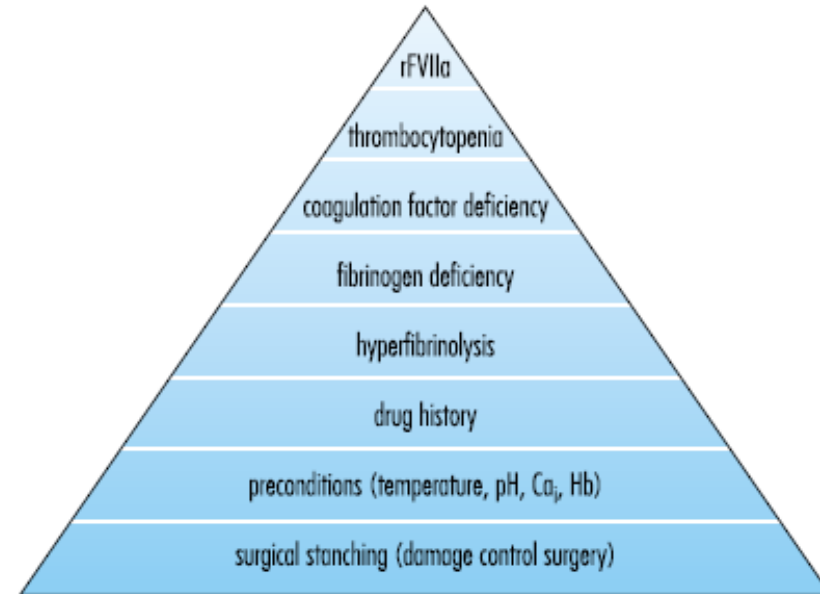
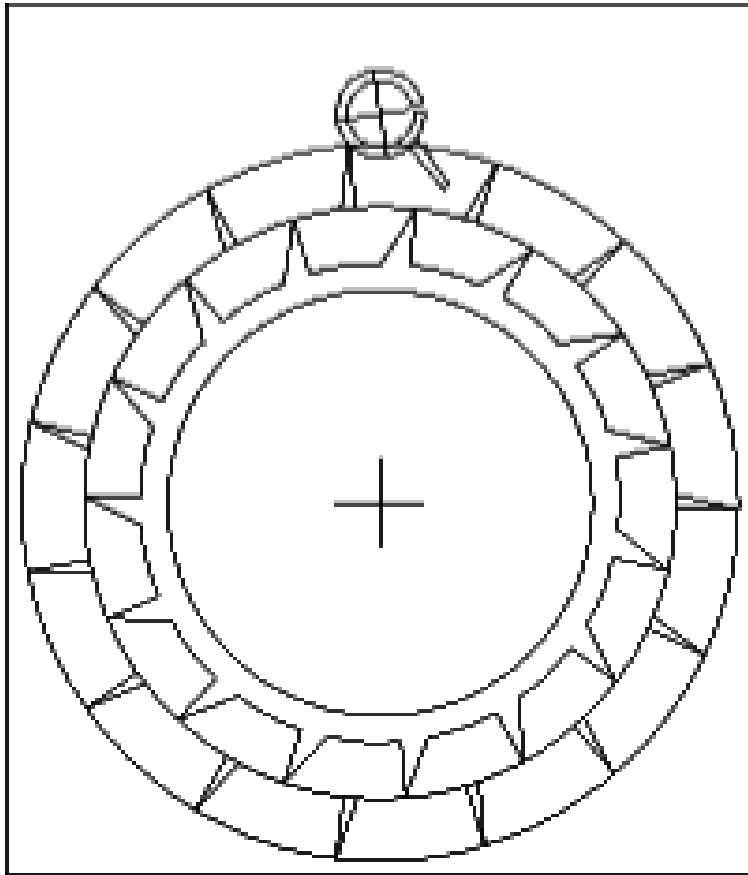


Fig. 11
Pyramid of therapy of
coagulopathies

Görlinger-piramis

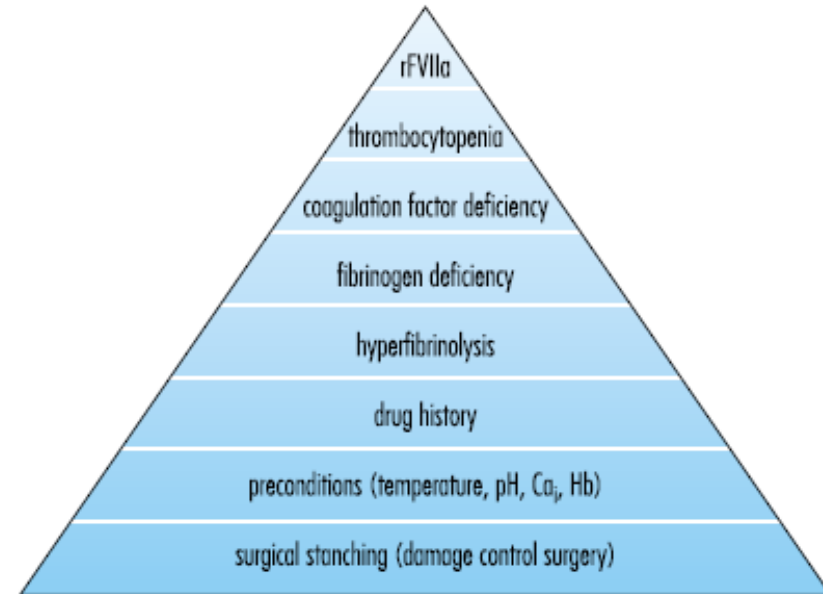
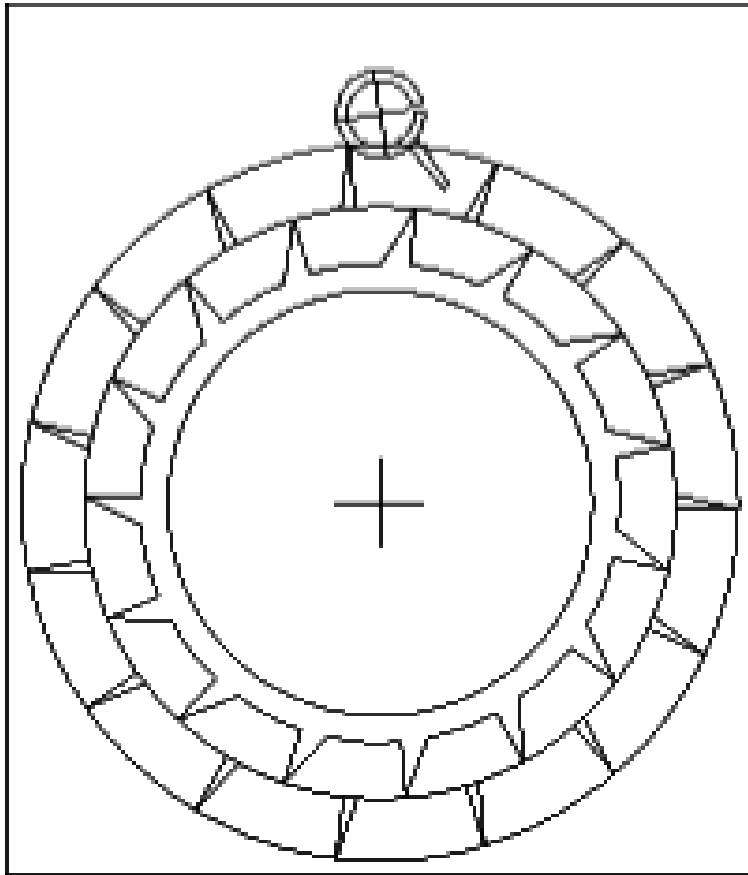
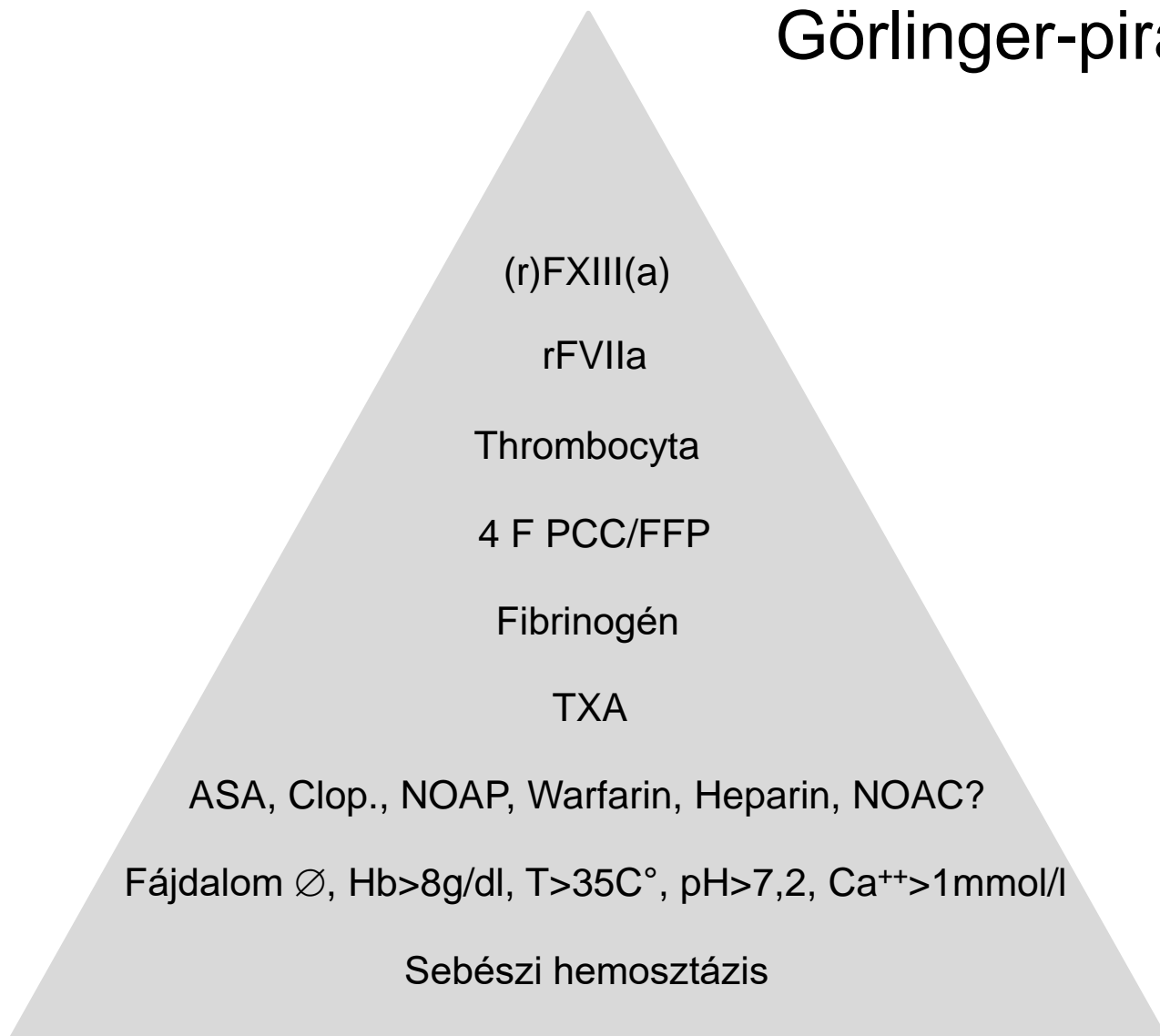


Fig. 11
Pyramid of therapy of
coagulopathies

Görlinger-piramis



- Egyszerűsített, gyorsan áttekinthető algoritmus
- Diagnosztikus és terápia -
- Élettani és klinikai elemek
- Segít a perioperatív vérzések gyors ellátásában ¹
Görlinger K. Hämostaseologie, 2006;26:S64-75.
- A periprocedurális hemosztázis reszuscitáció más szakmákban is használható általános támpontjává vált ²⁻⁴

(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyta

4 F PCC/FFP

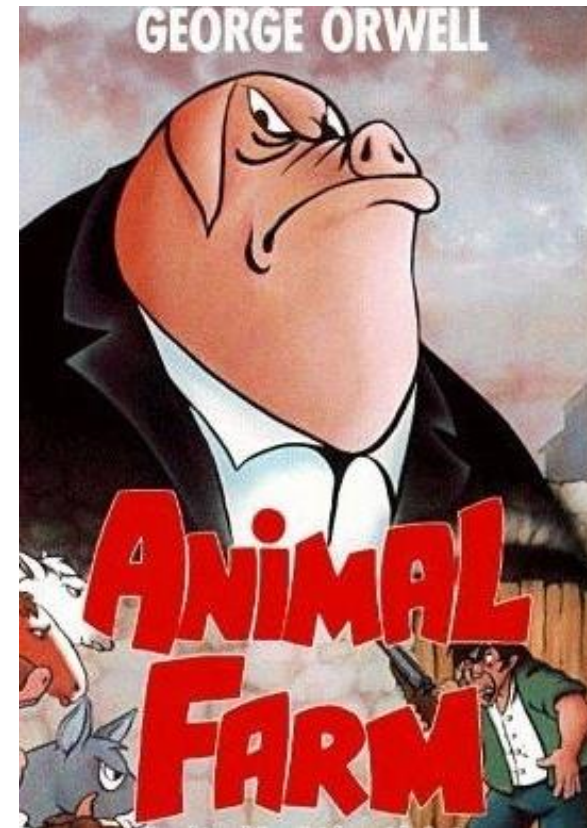
Fibrinogén

TXA

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

Fájdalom \emptyset , 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.”



Gondos, preemptív narkózisvezetés

(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyta

4 F PCC/FFP

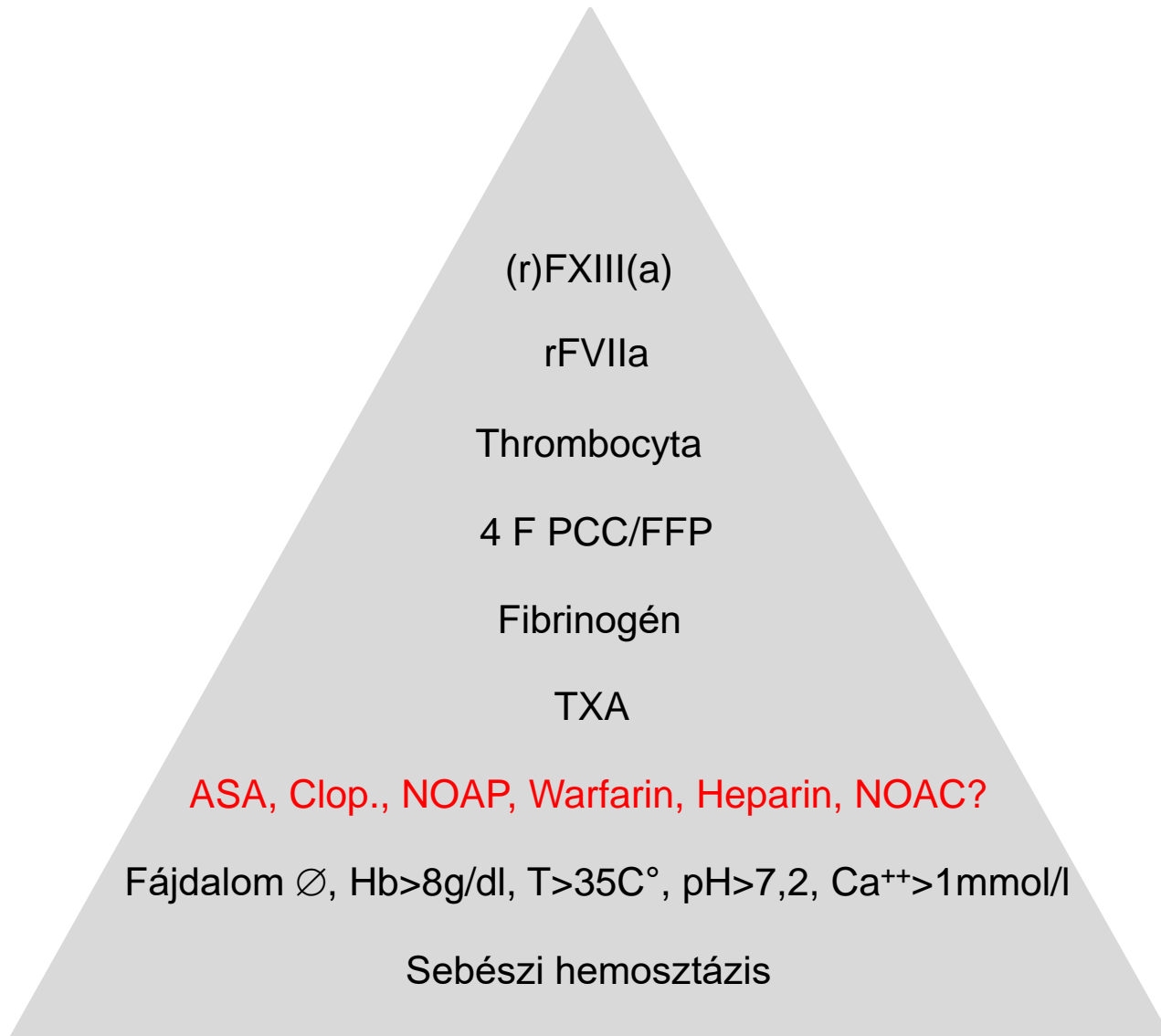
Fibrinogén

TXA

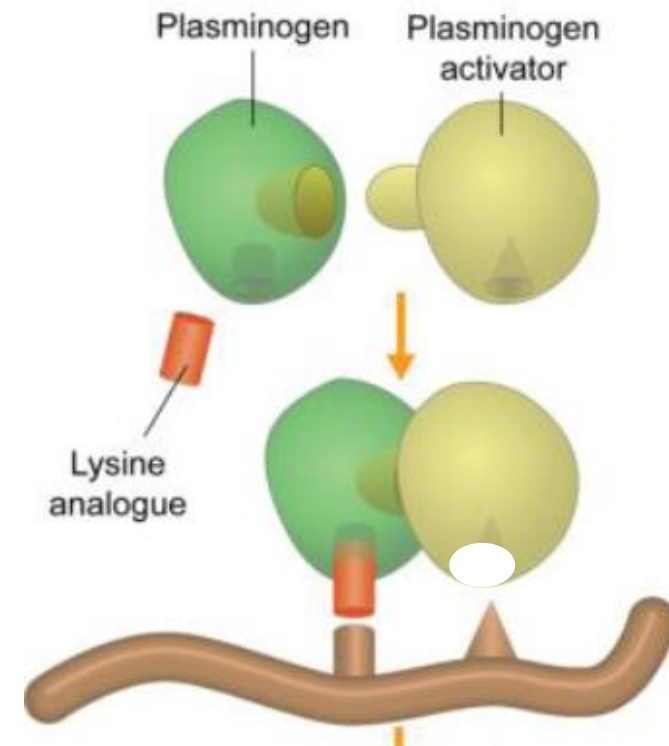
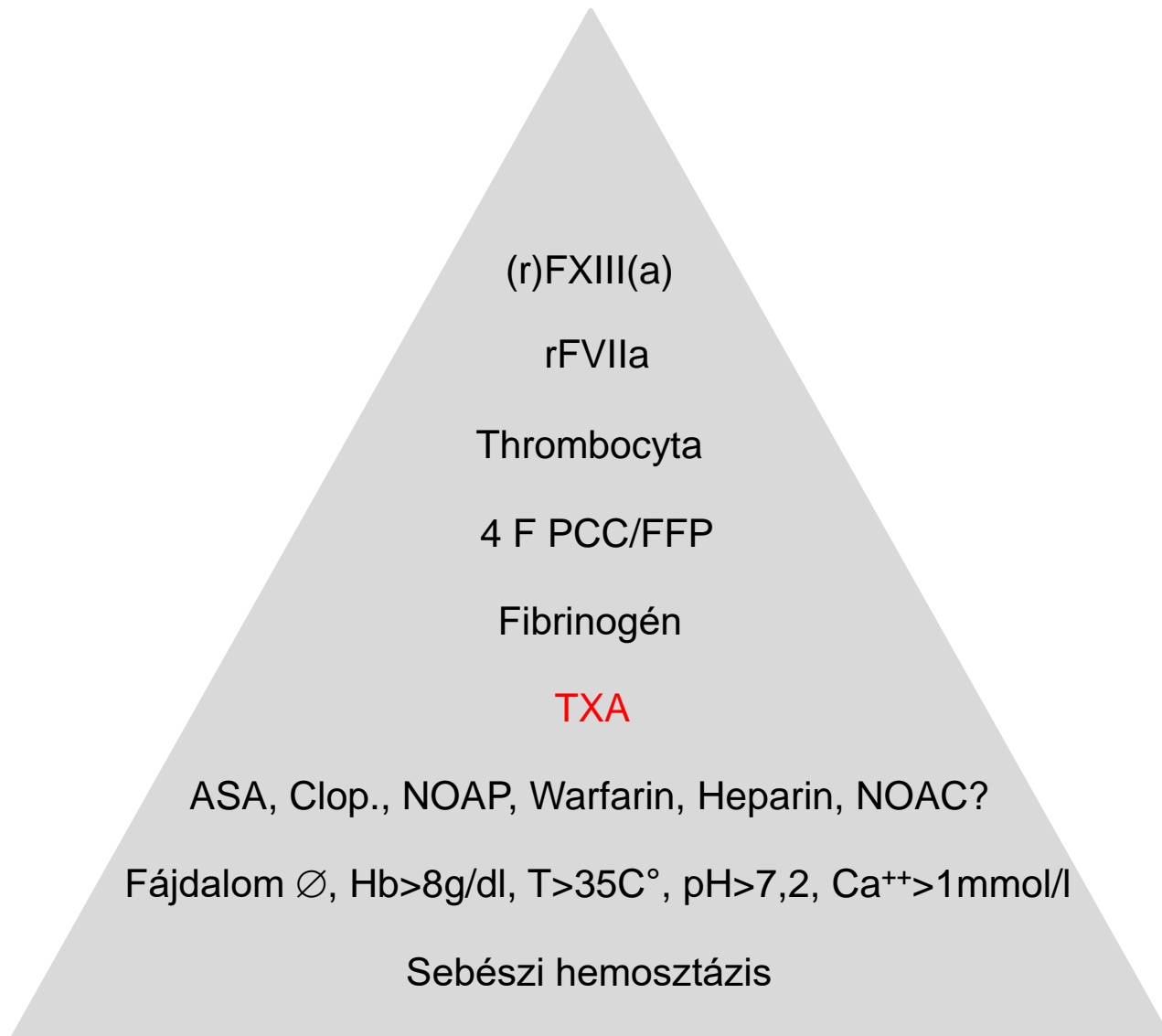
ASA, Clop., NOAP, Warfarin, Heparin, NOAC?

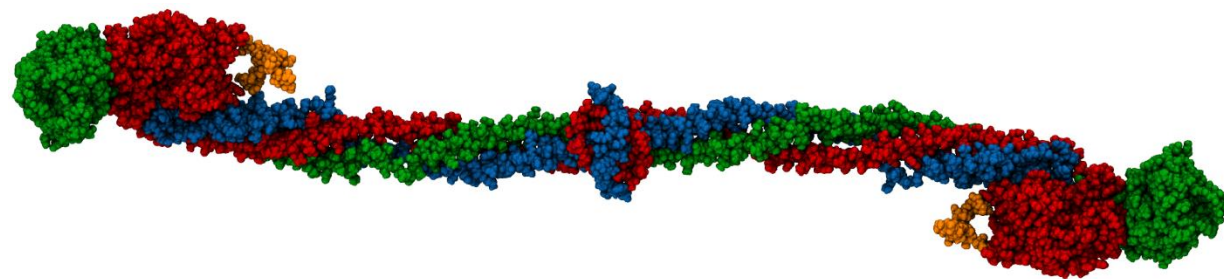
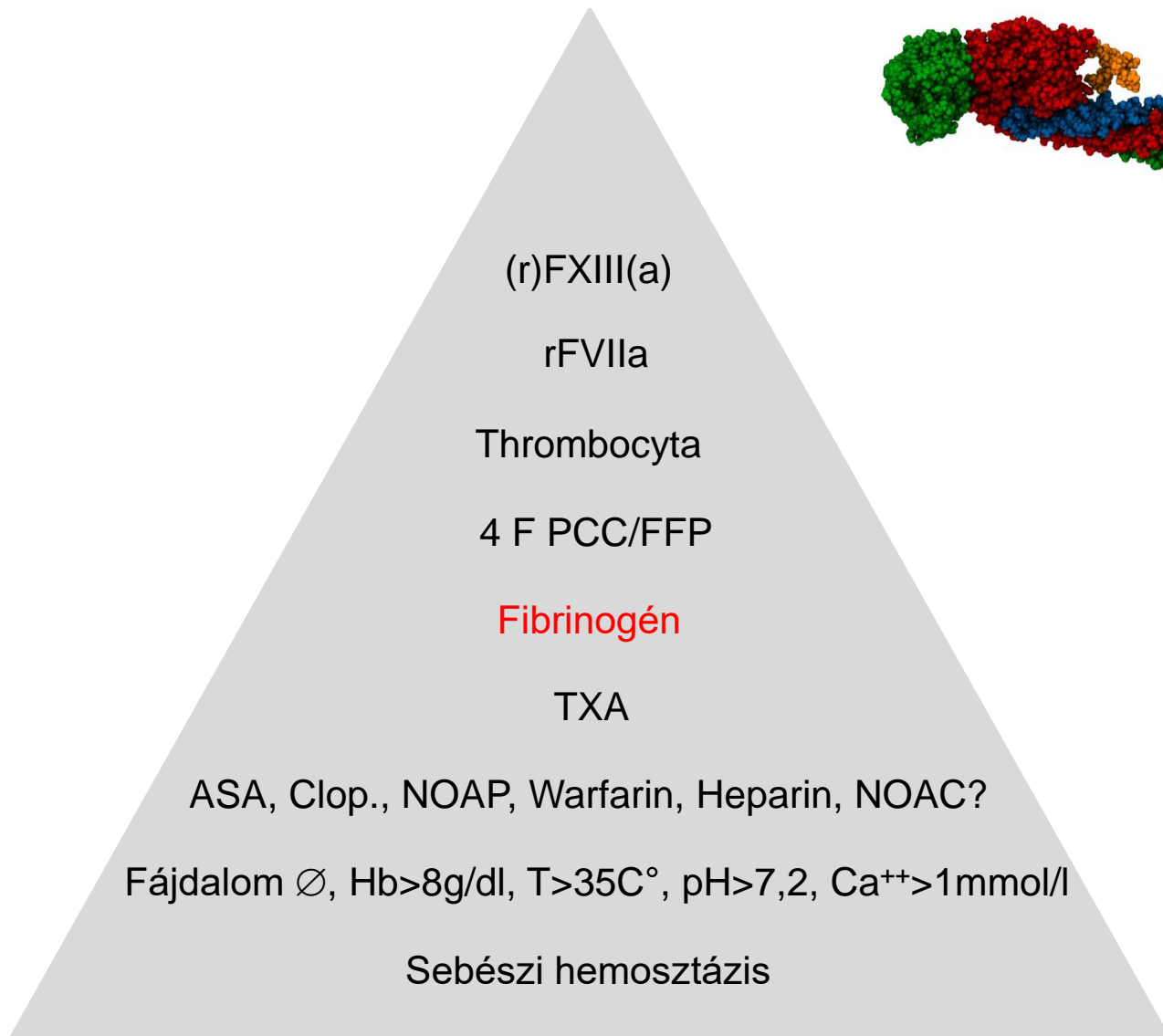
Fájdalom \emptyset , Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

Sebészi hemosztázis



Van-e medicinális vérzés?





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

Sebészi hemosztázis





(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyta

4 F PCC/FFP

Fibrinogén

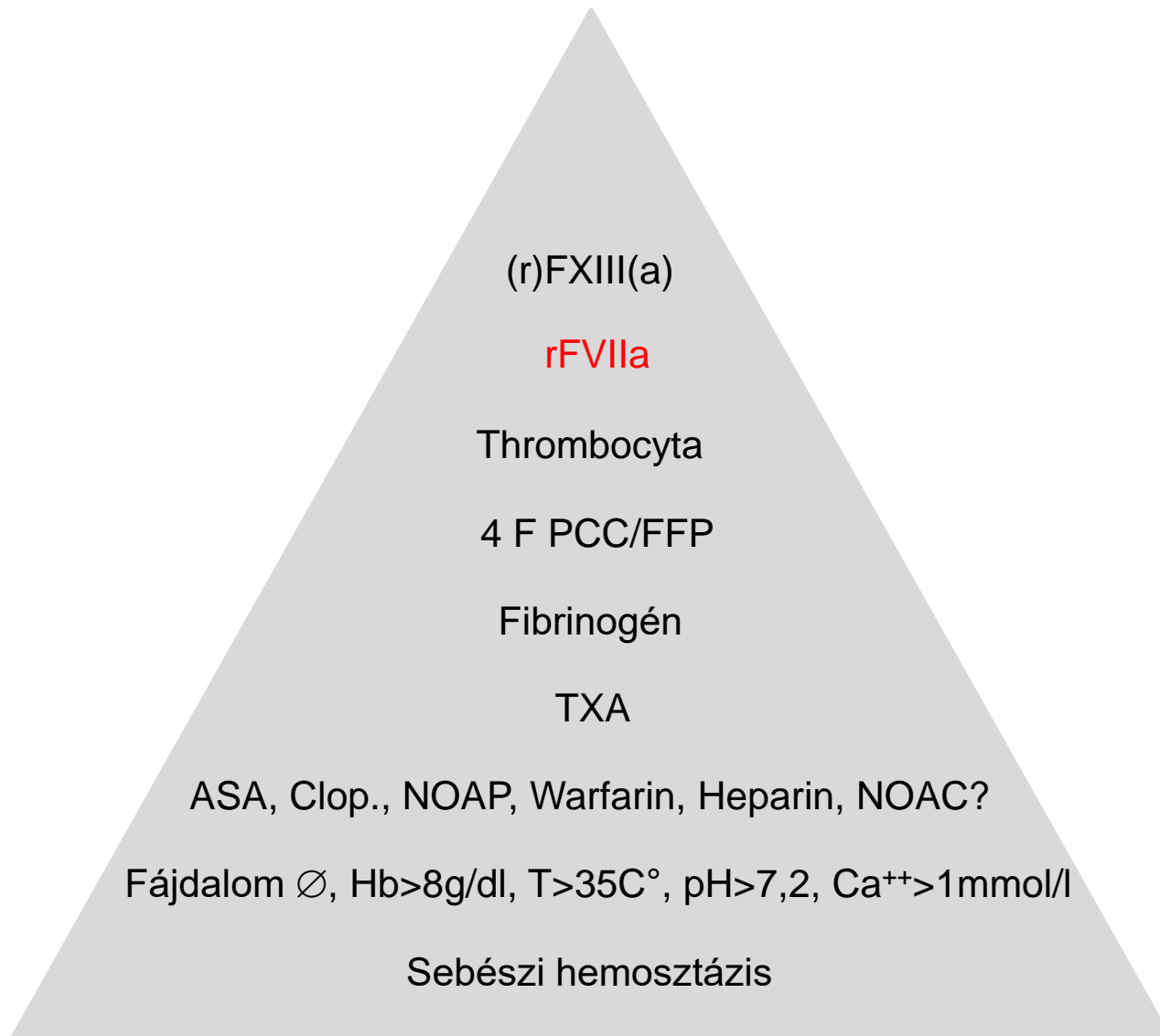
TXA

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

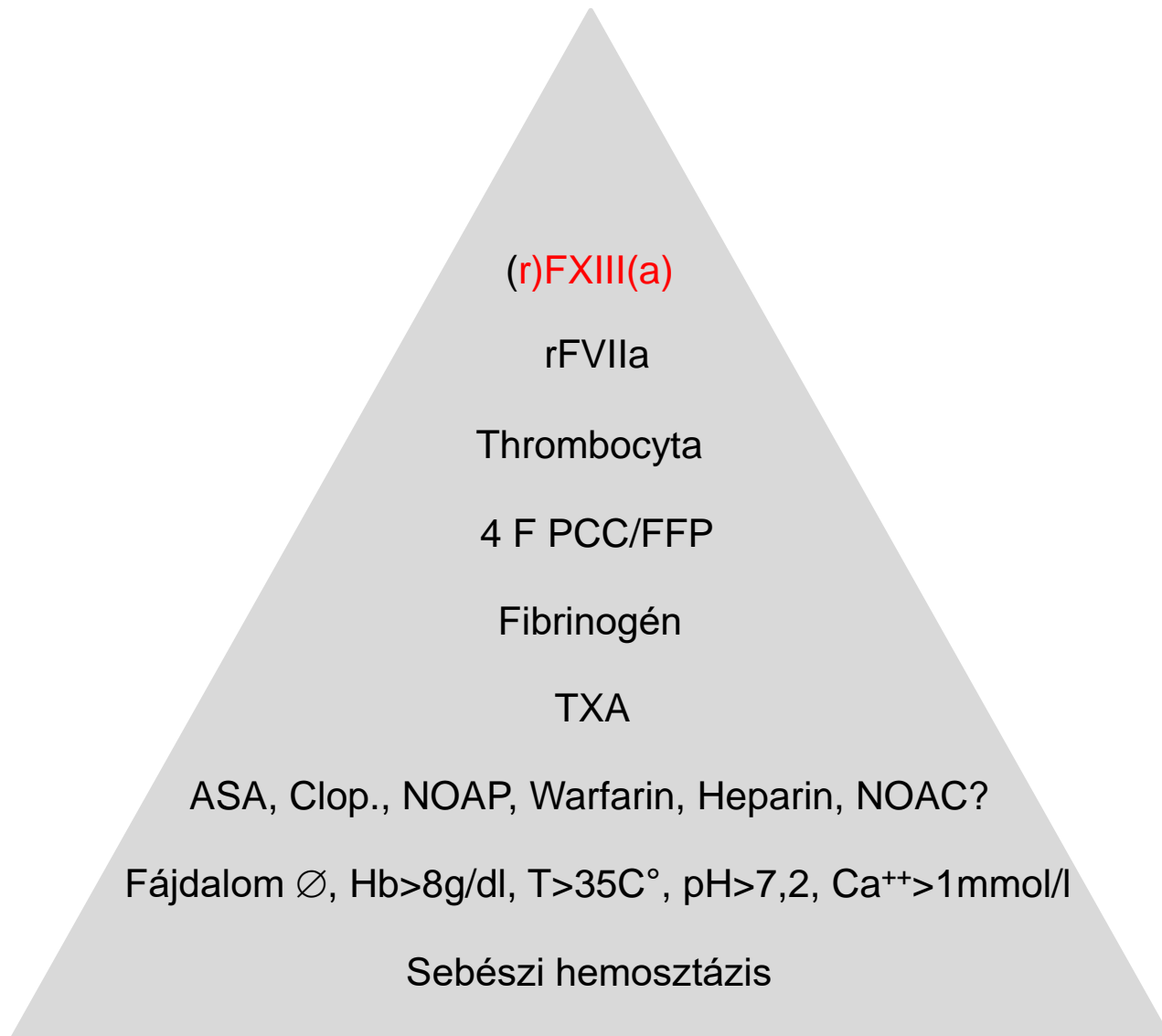
Fájdalom \emptyset , Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

Sebészi hemosztázis

- Magas fibrinogén koncentráció funkcionálisan kompenzálhatja a thrombocyta szám/funkció hiányosságát
- Legnagyobb szöveti antigén terhelés
- Relatív nagy transzfúziós fertőzésveszély



- 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



A XIII-faktor

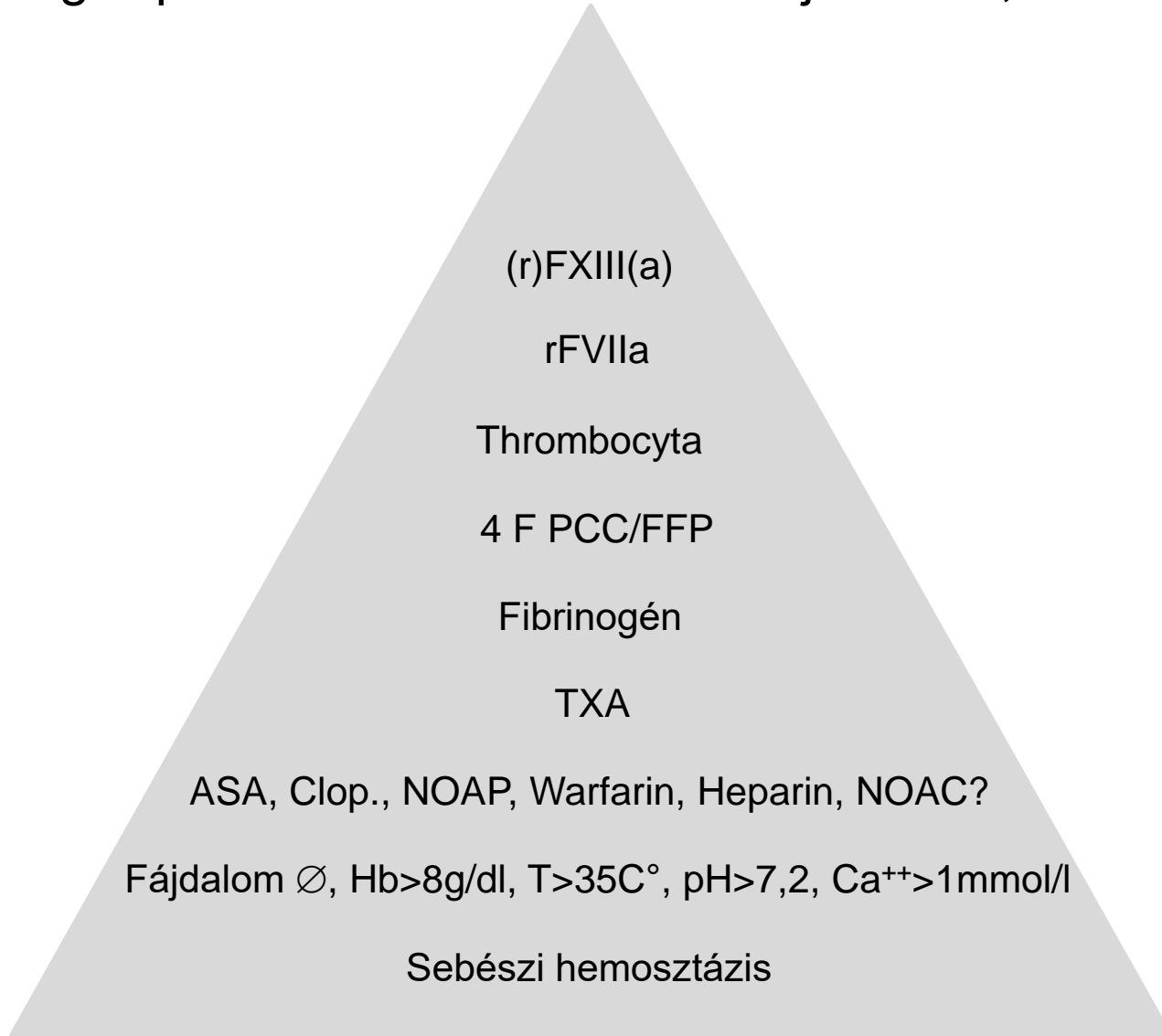
- funkciója
- ideje
- időtartama

kívül esik a POC és tradicionális vizsgálatok

- élettani fókuszpontjain
- befogott időtartományain

ezért (ismert deficiencia hiányában)
kizárásos alapon következtethetünk hiányára

Görlinger-piramis és a hemosztázis ajánlások, valamint a terhességi hemosztázis összevetése



Következtetés 1.

Globális terhességi hemosztázis elemei a harmadik trimeszterben

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

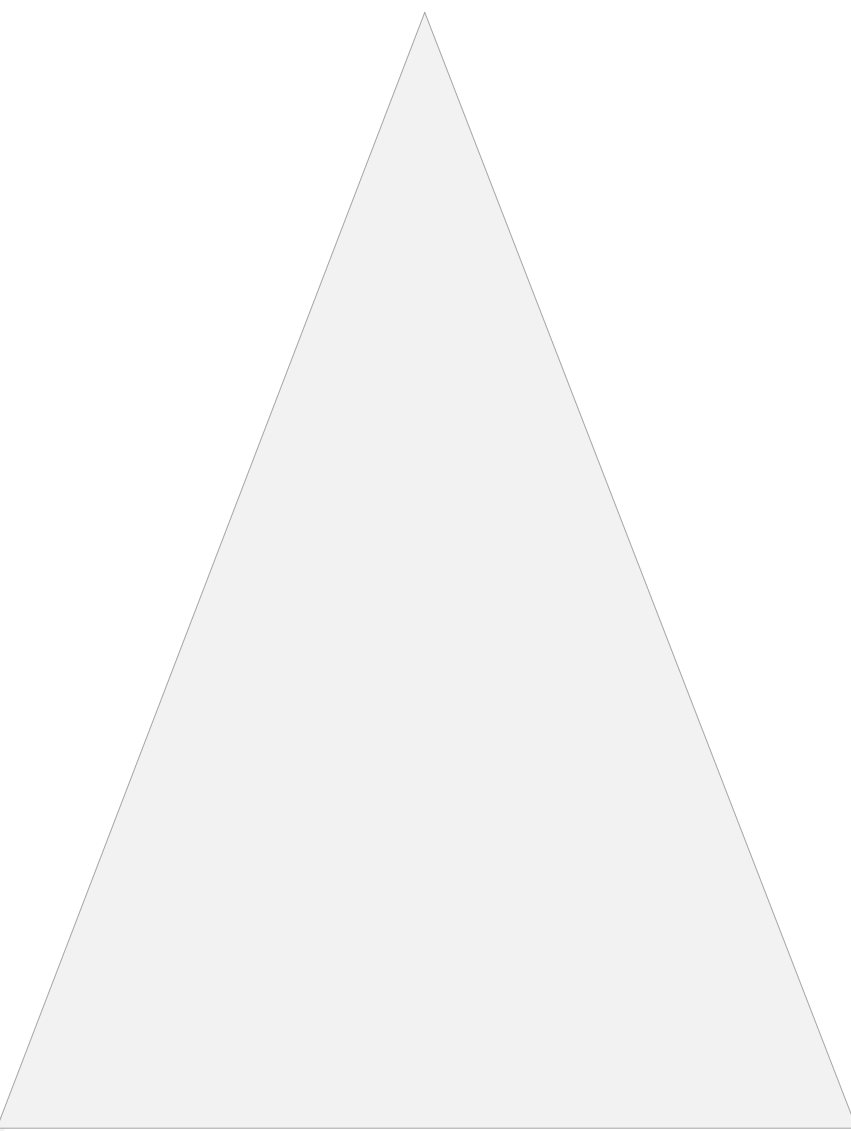
Görlinger-háromszög és a terápiás vezérfonalak elemei

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

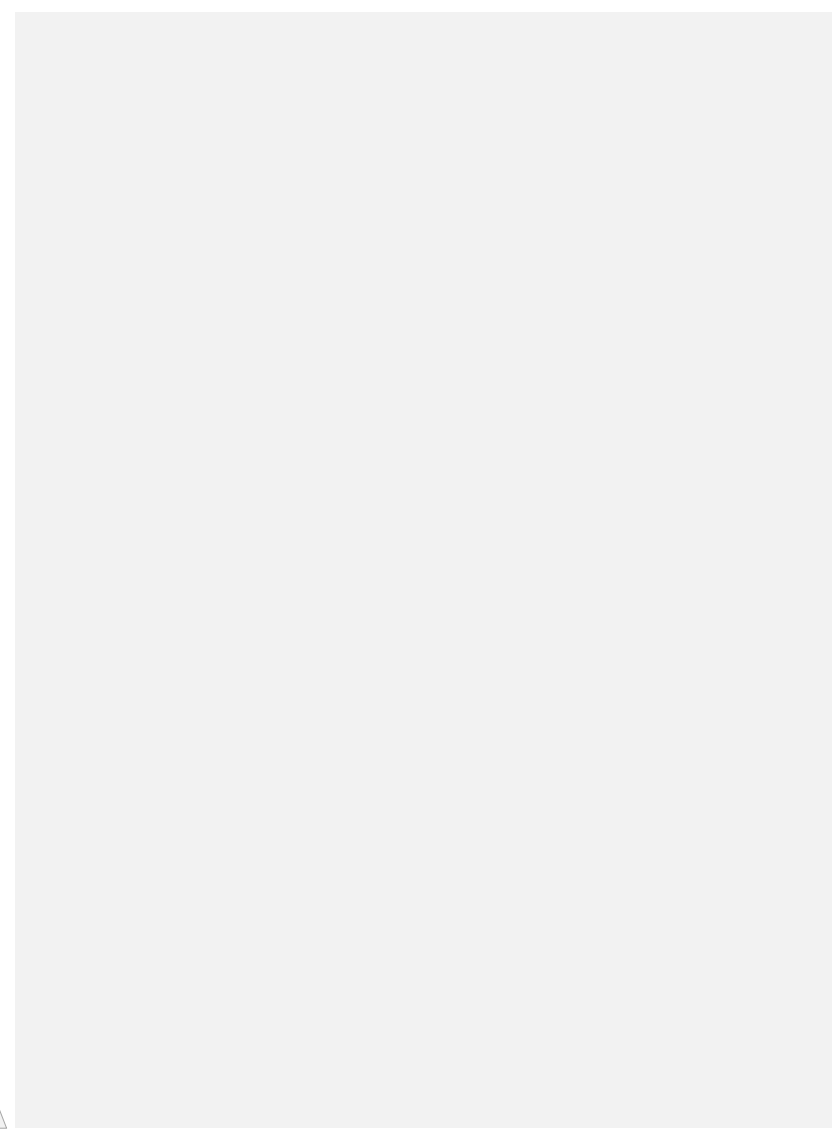
- Élettani logikájuk közös
- A terápiás algoritmus minden egyes klinikai lépése megfeleltethető a „filogenetikailag sikeres természetes megoldással”



A terhességi hemosztázis fő elemei



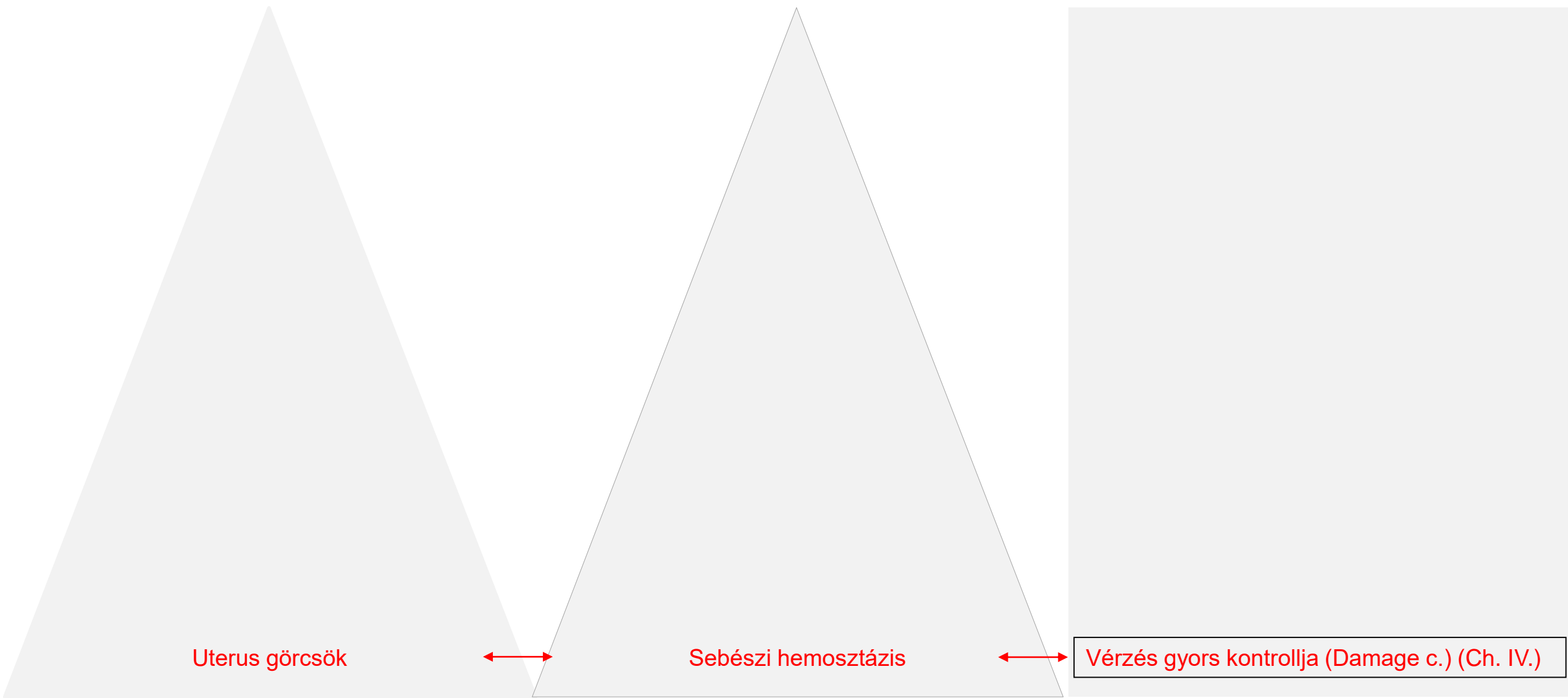
A korai cél-orientált, faktor-alapú hemosztázis reszuszcitáció fő elemei ¹



Korai, cél-vezérelt, faktor-alapú, POCT-kontrollált európai traumatológiai hemosztázis reszuszcitáció ajánlás (V6) analóg elemei ²⁻³

1. Görlinger K. *Hämostaseologie*, 2006;26:S64-75., 2. Babik B et al. Életveszélyes perioperatív vérzések ellátása. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*. 2013., 3. Spahn DR et al. *Crit Care*. 2019; 23: 98.,

Artériás okklúzió



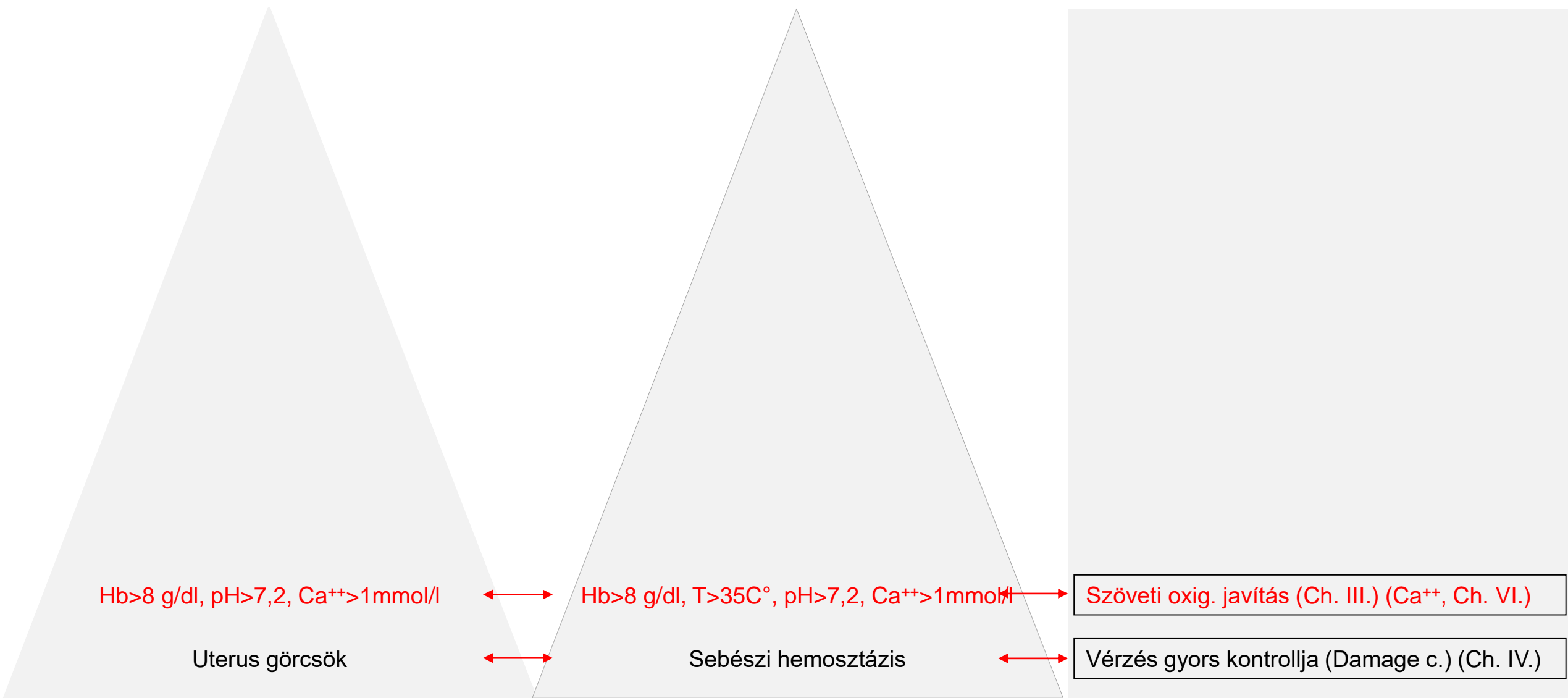
A terhességi hemosztázis fő elemei

A korai cél-orientált, faktor-alapú hemosztázis reszuszcitáció fő elemei (Görlinger)

Korai, cél-vezérelt, faktor-alapú, POCT-kontrollált európai traumatológiai hemosztázis reszuszcitáció ajánlás (V6) analóg elemei

1. Görlinger K. *Hämostaseologie*, 2006;26:S64-75., 2. Babik B et al. Életveszélyes perioperatív vérzések ellátása. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*. 2013., 3. Spahn DR et al. *Crit Care*. 2019; 23: 98.,

Hemosztázis „infrastruktúrája”

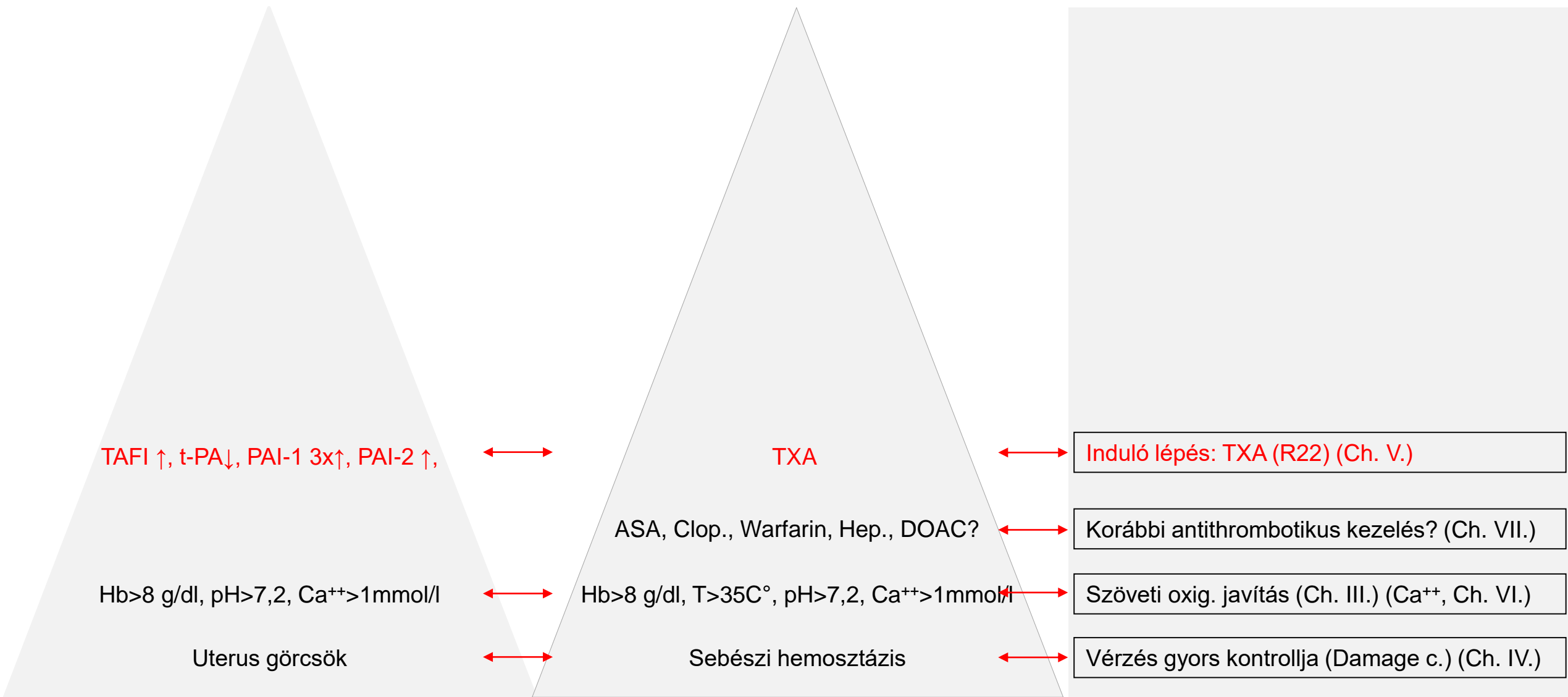


A terhességi hemosztázis fő elemei

A korai cél-orientált, faktor-alapú hemosztázis reszuszcitáció fő elemei (Görlinger)

Korai, cél-vezérelt, faktor-alapú, POCT-kontrollált európai traumatológiai hemosztázis reszuszcitáció ajánlás (V6) analóg elemei

Fibrinolízis gátlás

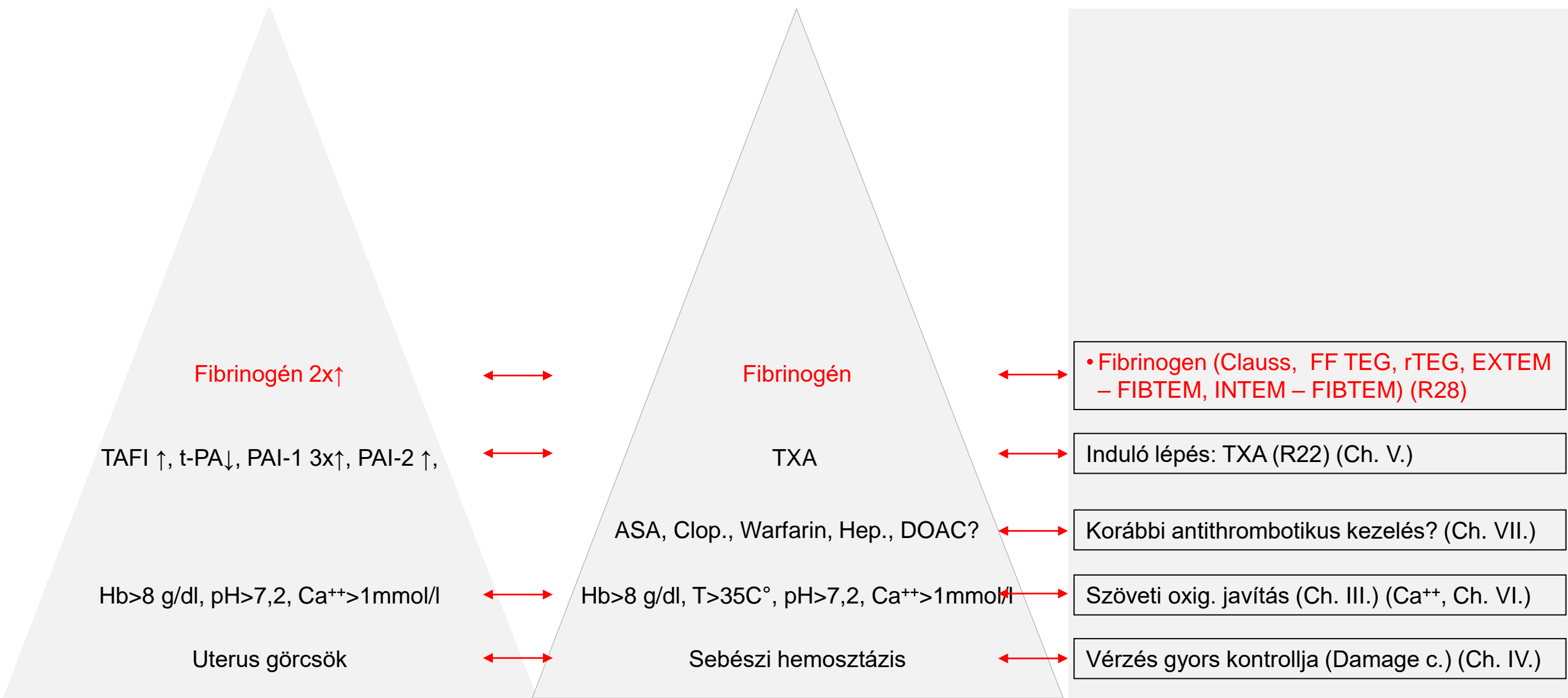


A terhességi hemosztázis fő elemei

A korai cél-orientált, faktor-alapú hemosztázis reszuszcitáció fő elemei (Görlinger)

Korai, cél-vezérelt, faktor-alapú, POCT-kontrollált európai traumatológiai hemosztázis reszuszcitáció ajánlás (V6) analóg elemei

Alapvető természetes és terápiás törekvés

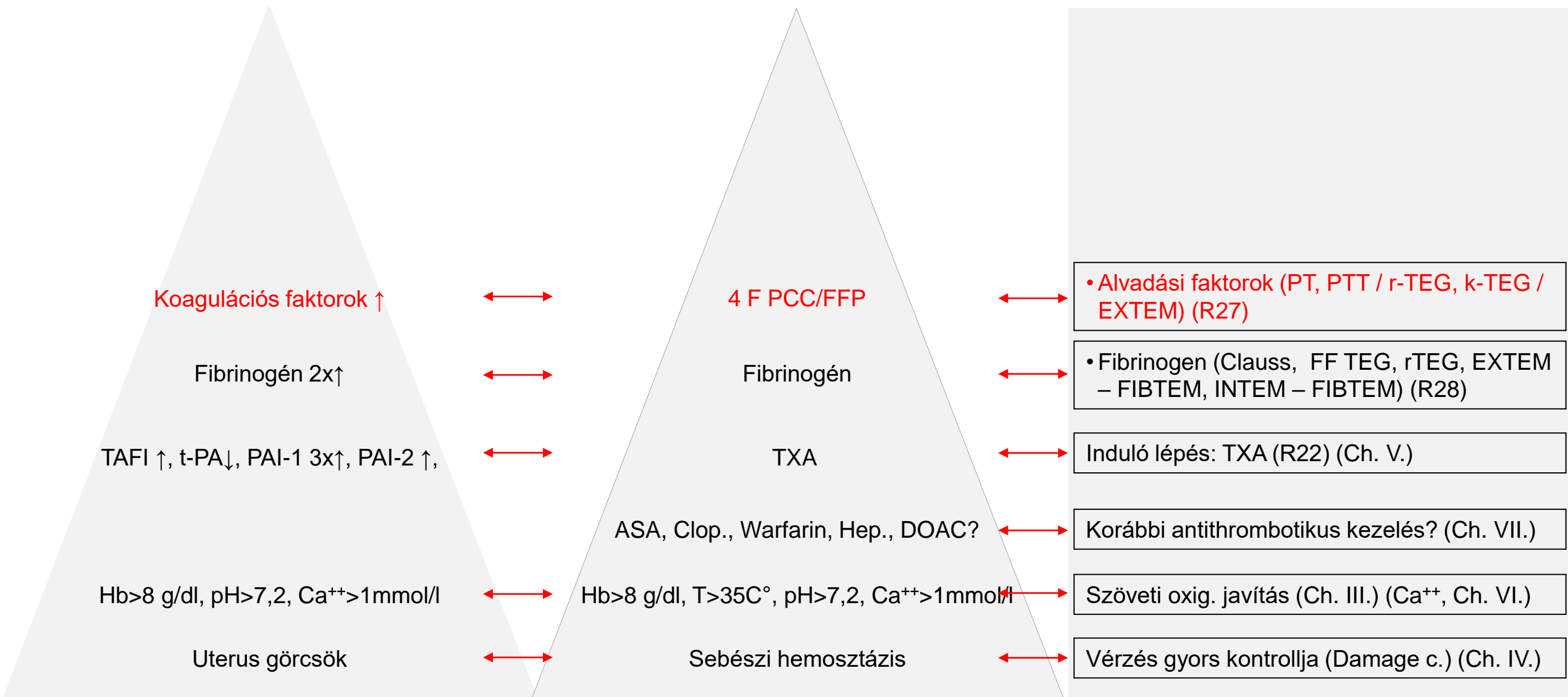


A terhességi hemosztázis fő elemei

A korai cél-orientált, faktor-alapú hemosztázis reszuszcitáció fő elemei (Görlinger)

Korai, cél-vezérelt, faktor-alapú, POCT-kontrollált európai traumatológiai hemosztázis reszuszcitáció ajánlás (V6) analóg elemei

A természetes és terápiás faktor komponensek koherens változása

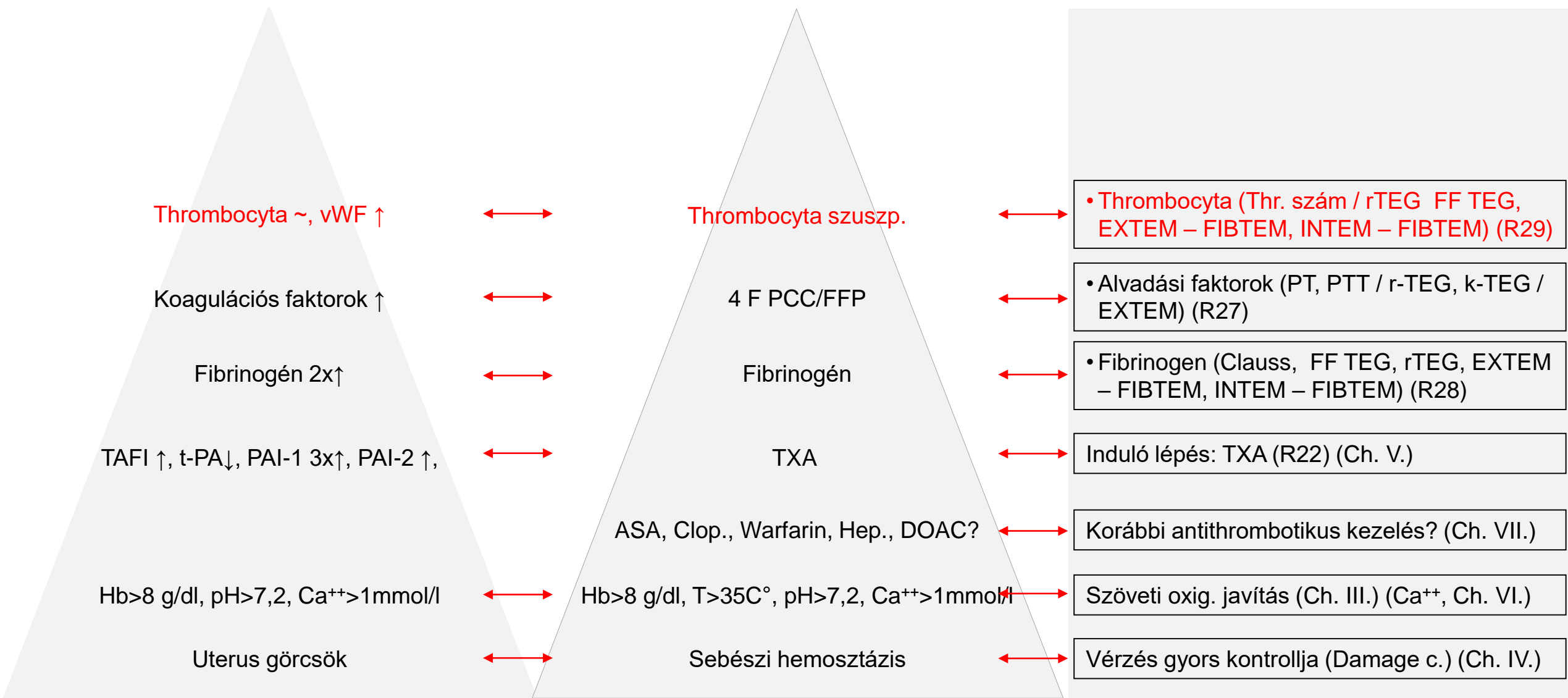


A terhességi hemosztázis fő elemei

A korai cél-orientált, faktor-alapú hemosztázis reszuscitáció fő elemei (Görlinger)

Korai, cél-vezérelt, faktor-alapú, POCT-kontrollált európai traumatológiai hemosztázis reszuscitáció ajánlás (V6) analóg elemei

Prothrombotikus folyamatok sokoldalú és nélkülözhetetlen eleme

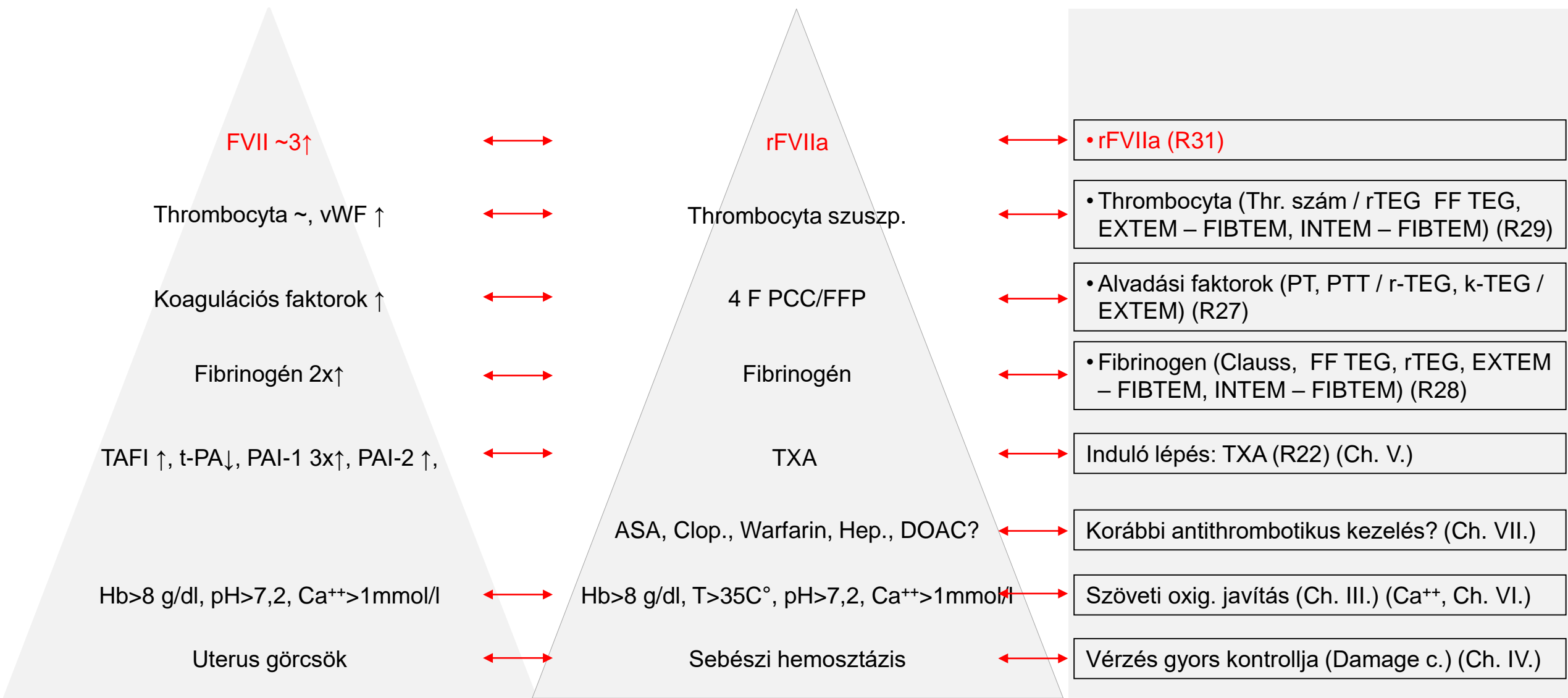


A terhességi hemosztázis fő elemei

A korai cél-orientált, faktor-alapú hemosztázis reszuszcitáció fő elemei (Görlinger)

Korai, cél-vezérelt, faktor-alapú, POCT-kontrollált európai traumatológiai hemosztázis reszuszcitáció ajánlás (V6) analóg elemei

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

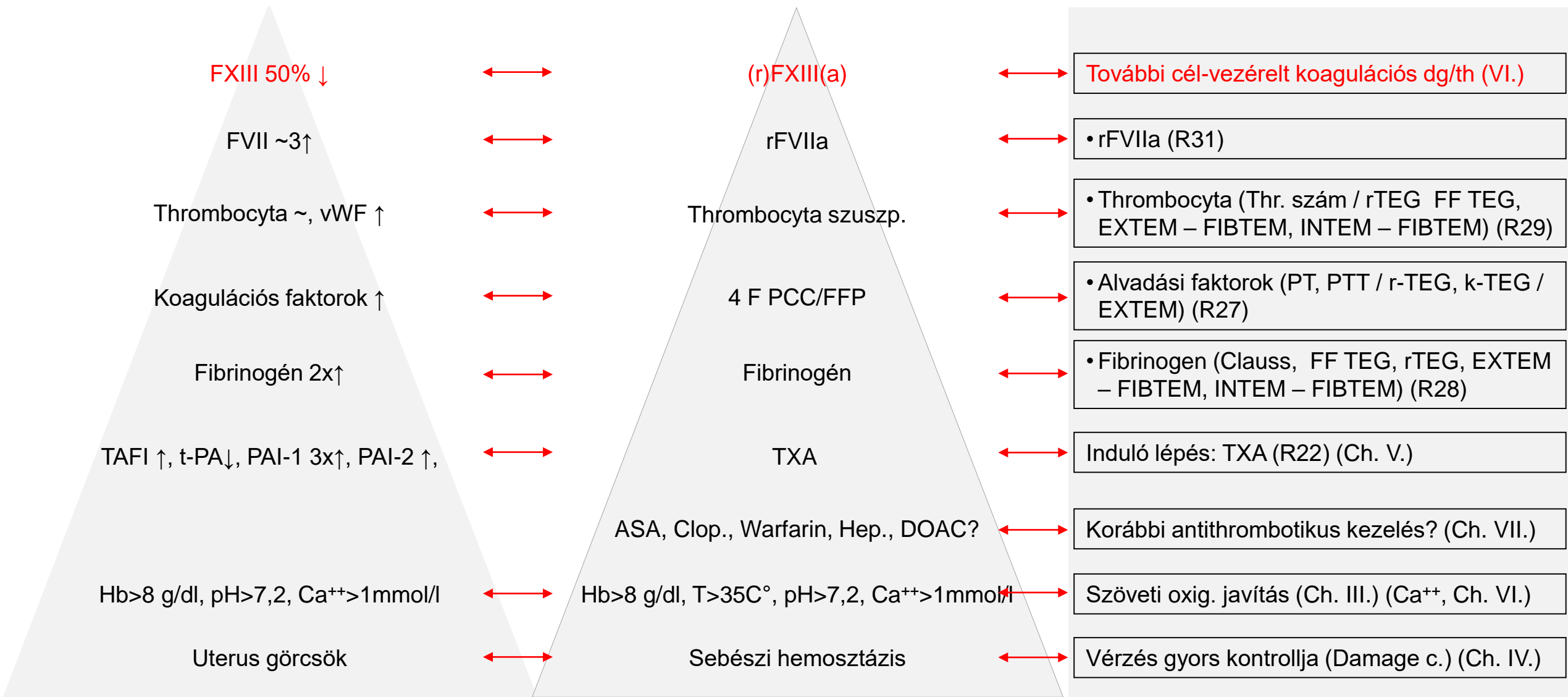


A terhességi hemosztázis fő elemei

A korai cél-orientált, faktor-alapú hemosztázis reszuscitáció fő elemei (Görlinger)

Korai, cél-vezérelt, faktor-alapú, POCT-kontrollált európai traumatológiai hemosztázis reszuscitáció ajánlás (V6) analóg elemei

~ Itt tartunk terápiában is



A terhességi hemosztázis fő elemei

A korai cél-orientált, faktor-alapú hemosztázis reszuszcitáció fő elemei (Görlinger)

Korai, cél-vezérelt, faktor-alapú, POCT-kontrollált európai traumatológiai hemosztázis reszuszcitáció ajánlás (V6) analóg elemei

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 *terhességi hemosztázis* profilaktikus **protrombotikus tartalékképzése**:

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

Klinikai üzenet:

- ha lehet, adjuk meg a lumenális vérzések ellátása után **rögtön** a becsült hiánynak megfelelő szubsztitúciót,
- ezzel **a beteg masszív vérzését megelőzzük, és nem hosszú órákon át kezeljük!** („szekunder,- primér prevenció”)
- 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 fiziológias hemosztatikus eszköze a fenyegető súlyos vérzéssel szemben
- **Megkerülhetetlen a klinikai 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 ~**3x-ra**, így hatalmas mennyiség tud hirtelen

- a szöveti faktorra 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

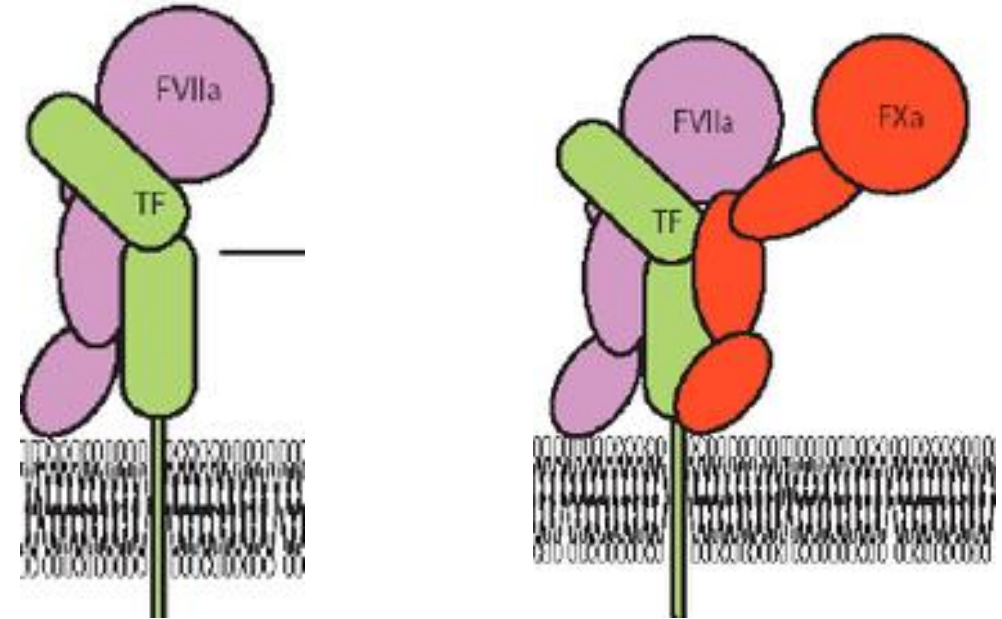


A TF-FVIIa bináris komplex viszont **1000-szer** hatékonyabb X-s faktor aktiválásában, mint az aktivált VII-s faktor (FVIIa) egyedül

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

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

Roberts H. Hematology, McGraw-Hill; 2006.



Szöveti faktor viszont a vérzésben (az „élettani kórélettanban”) csak ott van, ahol a sebzés!

De vigyázat:

- Idős, arteriosclerotikus beteg: a plakkos endothel a sebtől távol is bocsáthat ki lokálisan szöveti faktort
- Szepszis: *blood born tissue factor*



Klinikai üzenet:

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

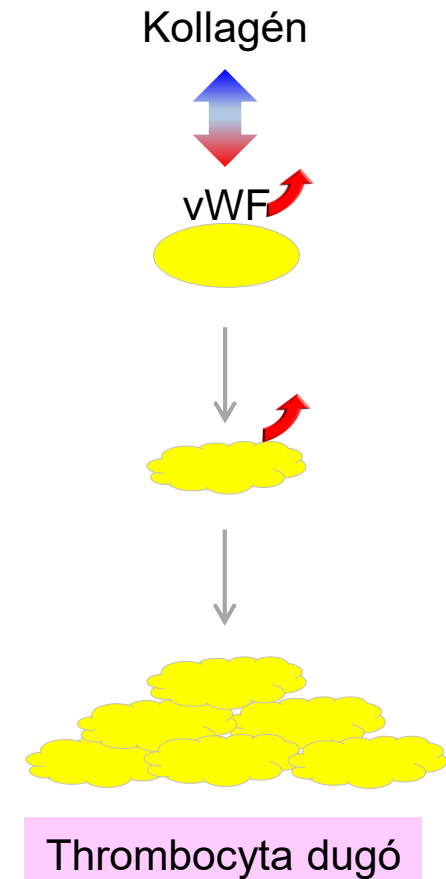
A rVIIa faktor perioperatív használatáról **további vizsgálatok és lépések** szükségesek!

Következtetés 5.

Vérzés mértékétől függően a természetes hemosztázis 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

Kis sebzés:
Primér hemosztázis válasz



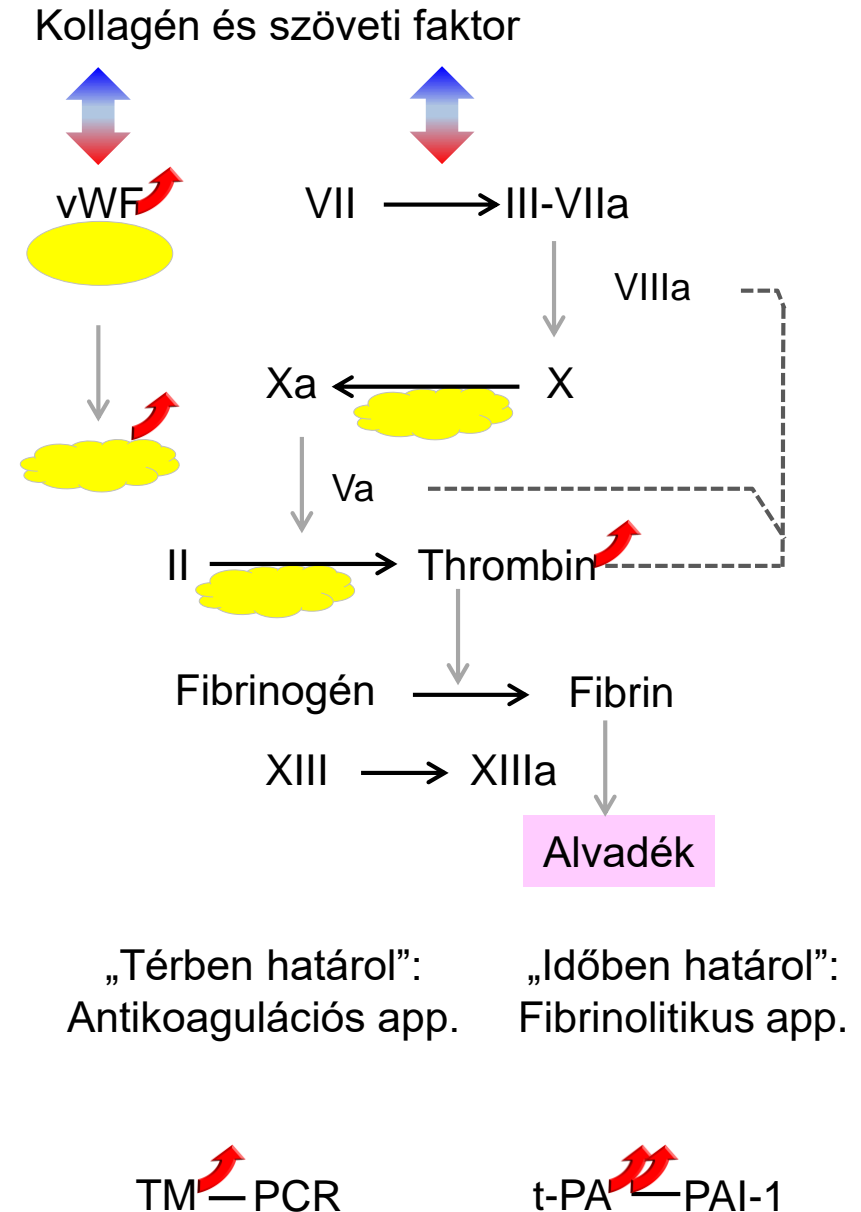
„Térben/időben határol”:
Antiaggregációs app.

Következtetés 5.

Vérzés mértékétől függően a természetes hemosztázis 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

Nagyobb szöveti sérülés:
Komplex hemosztázis válasz (élettani)

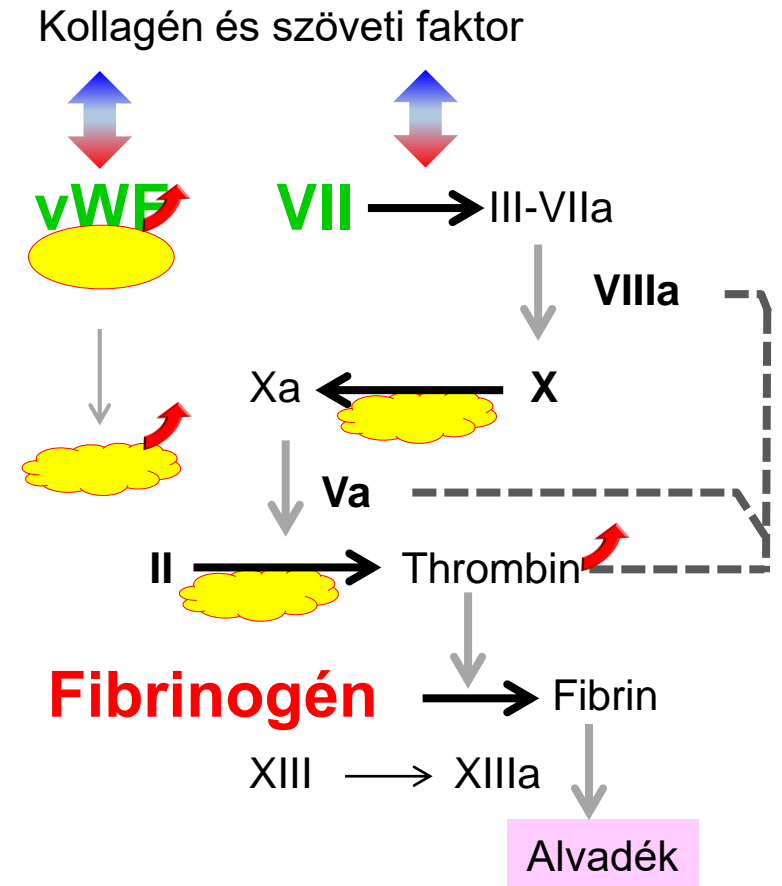


Peripartum hemosztázis: tartalékokat felhalmozó, nagy kapacitású, újra-egyensúlyozott véralvadási válasz

Következtetés 5.

Vérzés mértékétől függően a természetes hemosztázis 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**



„Térben határol”:
Antikoagulációs app.

„Időben határol”:
Fibrinolitikus app.

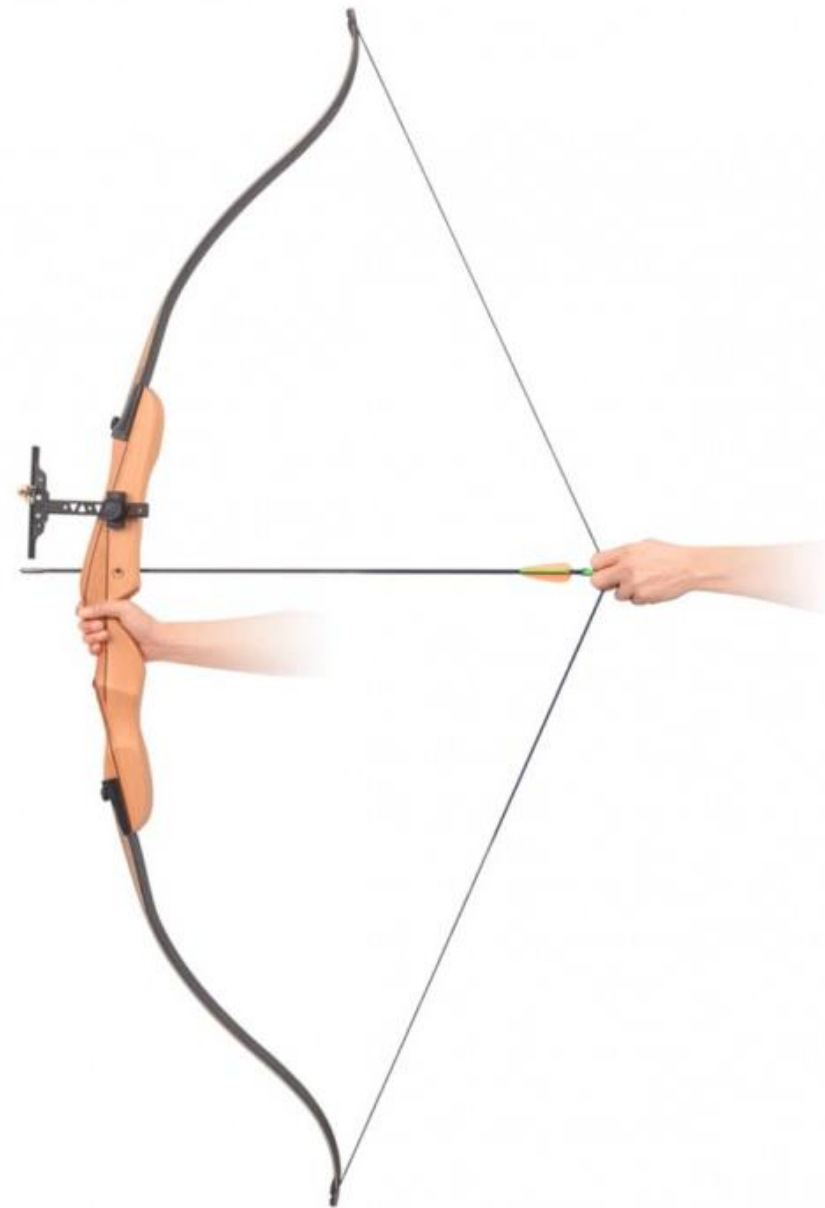
TM — PCR

Plazminogén
t-PA — PAI-1

Nagyobb szöveti sérülés:
Komplex hemosztázis válasz (élettani)



Peripartum hemosztázis: tartalékokat felhalmozó, nagy kapacitású, újra-egyensúlyozott véralvadási válasz



Következtetés 5.

Klinikai üzenet:

- A nagyságrendi lépcsőket a betegágy 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 kezelni lehet, de ellátni nem!**



Következtetés 6.

Terhességi hemosztázis: a **masszív vérzés - masszív transzfúzió** kuplungot szétkapcsolja:

- Hemosztázis reszuszcitáció **lehetséges nagy tömegű allogén vérkészítmény nélkül is,**
- Tartalékokat képző,
- „Időre auto-szubsztituált” hemosztatikus rendszerrel

Klinikai üzenet:

MAITT irányelv:

- Hemosztázis reszuszcitáció: faktorkészítménnyel, vagy azzal kiegészített „**csak**” **1:2** arányú vörösvérsejt : FFP aránnyal
- 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

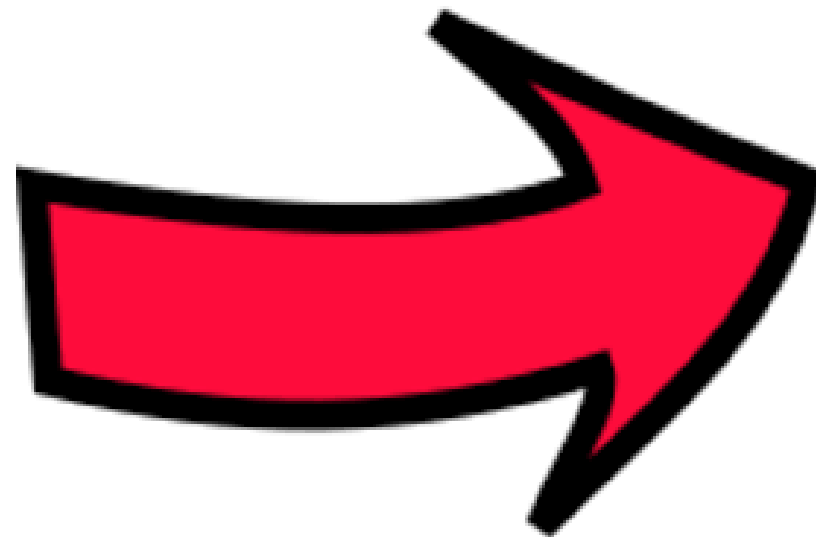
Következtetés 7.

A perioperatív masszív vérzések ellátása a terhességi hemosztázis folyamatok adaptálásával

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

Válhat

És ez előremutató...



Hemosztázis, természetesen

Hemosztázis természetesen,

Mi más...