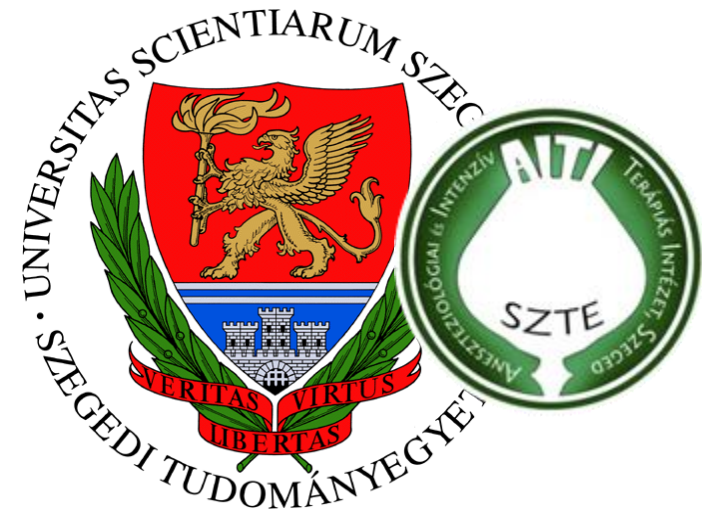


# Miért mondja az irányelv...

Babik Barna

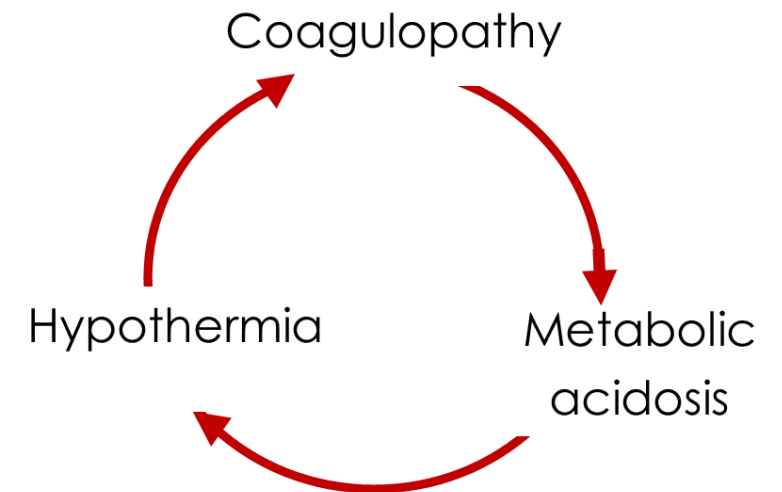
Szegedi Tudományegyetem,

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet



# Miért mondja az irányelv, hogy

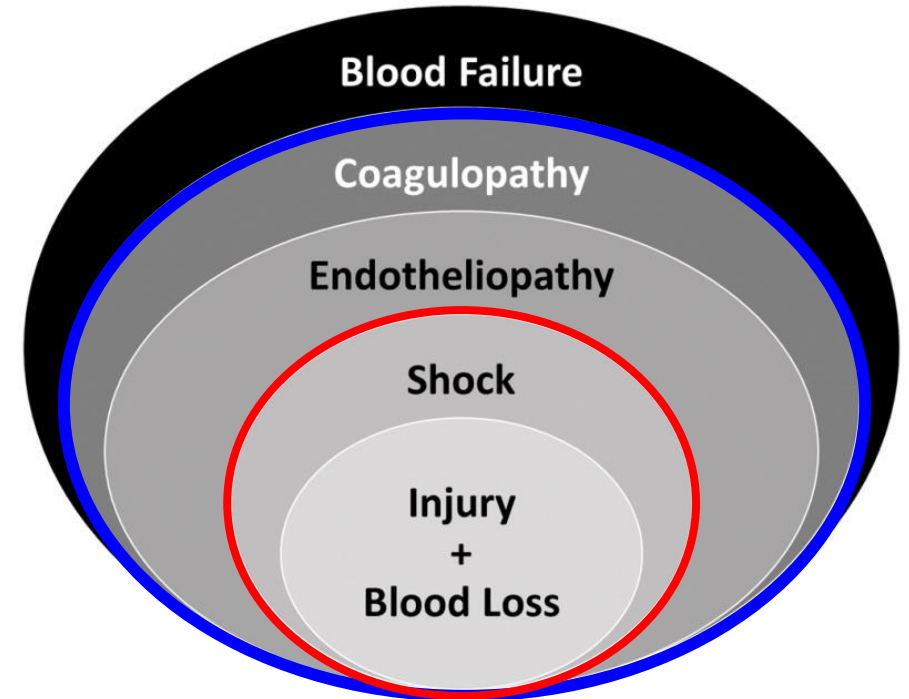
**„Súlyos perioperatív vérzések, trauma esetén a klinikai patofiziológia összetettebb, mint lethalis triad?”**



# Vérző, súlyos trauma, TISS>16

A TIC mai ismereteink szerint:

- Szöveti sérülés és vérvesztés
- Szöveti hipoperfúzió/hypoxia/acidózis
- Hipoperfúzió: károsodik a glycocalyx és az endothel
- Sokk-indukálta endothelopathia, a haemostasis hamar sérül
- Blood failure



*Curry N et al. Semin Thromb Hemost 2020;46:73-82.*

*Lier H et al. Transfus Med Hemother 2021;48:366-76.*

*Duque P et al. Anesth Analg 2020;130:654-64.*

*Fecher A et al. J Clin Med 2021;10(20).*

*Dobson GP et al. Semin Thromb Hemost 2020;46:199-214.*

*Walsh M et al. Semin Thromb Hemost 2017;43:200-12.*

*Maegle M et al. Shock 2014;41 1:21-5.*

*Spahn DR et al. Crit Care 2019;23:98.*

*Gratz J et al. Hamostaseologie 2021;41:307-15.*

*Cap A et al. Anaesthesia 2015;70 Suppl 1:96-101, e32-4.*

*Moore EE et al. Nat Rev Dis Primers 2021;7:30.*

*Frith D et al. J Thromb Haemost 2010;8:1919-25.*

*Lier H et al. Anesth Analg 2019;129:1574-84.*

*White NJ et al. J Trauma Acute Care Surg 2017;82:S41-S49.*

# Vérző, súlyos trauma, TISS>16

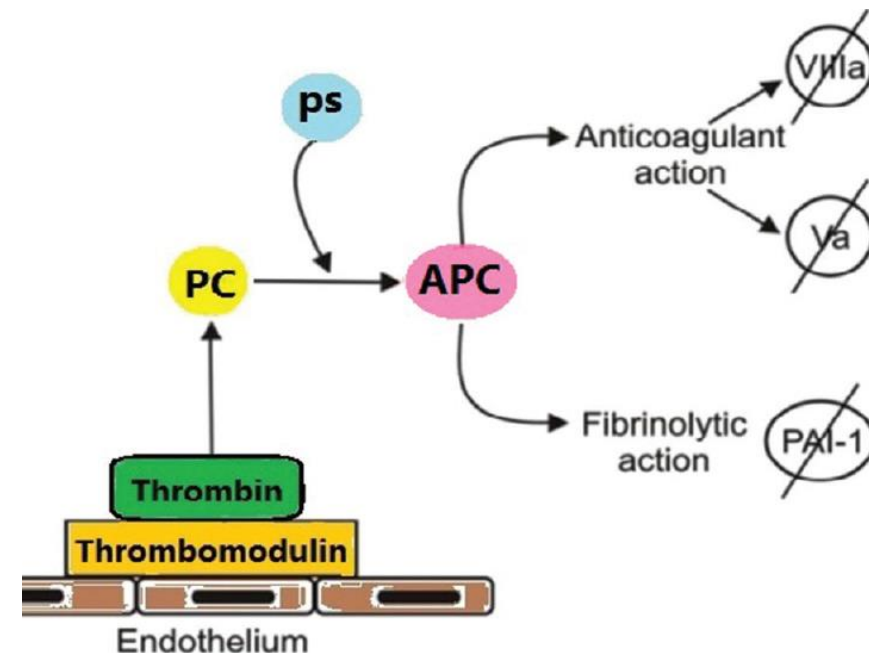
## A. Antikoaguláció ↑: sérült glycoalyxból keringésbe kerül

1. TFPI
2. ATIII és heparin („autoheparinizáció”)
3. TM robbanásszerűen
  - APC koncentrációja gyorsan nő: V-, és VIII-kofaktorok részleges degradálás

## B. Fibrinolízis

1. T-PA ↑
  - Kibocsátása ugrásszerűen ↑
  - Clearance-e a májperfúzió zavara miatt ↓
2. PAI-1 ↓ (APC)

Curry N et al. *Semin Thromb Hemost* 2020;46:73-82.  
Duque P et al. *Anesth Analg* 2020;130:654-64.  
Lier H et al. *Transfus Med Hemother* 2021;48:366-76.  
Fecher A et al. *J Clin Med* 2021;10(20).  
Kolev K et al. *Br J Haematol* 2016;175:12-23.



Dobson GP et al. *Semin Thromb Hemost* 2020;46:199-214.  
Maegele M et al. *Shock* 2014;41 1:21-5.  
Brohi K et al. *J Trauma* 2008;64:1211-7.  
Brohi K et al. *Ann Surg* 2007;245:812-8.  
Moore HB et al. *Semin Thromb Hemost* 2020;46:189-98.

# Vérző, súlyos trauma, TISS>16

## C. Fibrinolízis miatt

- Romlik a **thrombocyta aggregáció** is (fibrinogen / fibrin hidak)
- **Fibrinogen**-plazmaszint tovább csökken

## D. A véralvadást a súlyos **anémia** is lassítja

## E. Reszuszcitáció körülményei:

- Hemodilúció, hipotermia: thrombin generációt csökkenti
- Acidózis: thrombocyta PS-t gátol

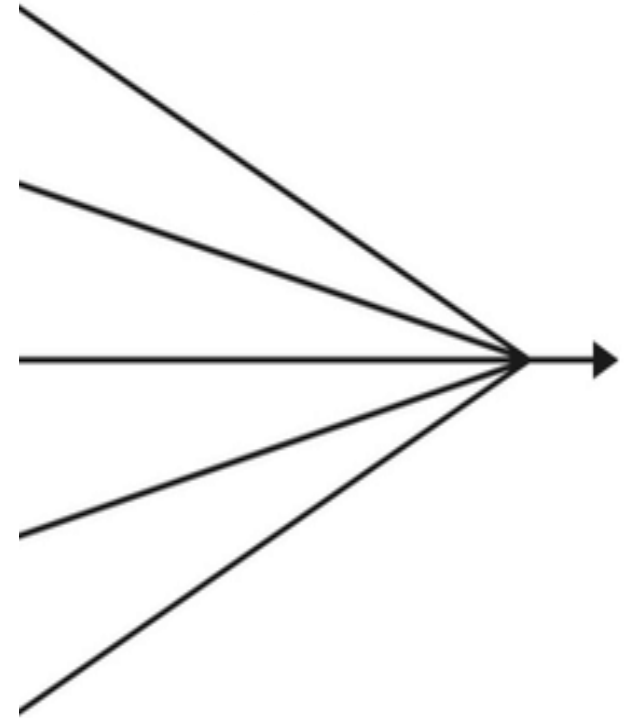
*Marinho DS. Braz J Anesthesiol 2021;71:65-75.  
Vulliamy P et al. J Trauma Acute Care Surg 2017;83:388-97.  
Girolami A et al. Semin Thromb Hemost 2015;41:359-65.  
Iwata H et al. Biochem Biophys Res Commun 2004;316:65-70.  
Kaibara M et al. Blood Coagul Fibrinolysis 2005;16:355-63.*

*Lier H et al. Transfus Med Hemother 2021;48:366-76.  
Cerny V et al. Eur J Trauma Emerg Surg 2022;48:763-74.  
Hess JR et al. J Trauma 2006;60:S12-9.  
Engstrom M et al. J Trauma 2006;61:624-8.  
Martini WZ et al. J Trauma 2009;67:202-8.*

## Miért mondja az irányelv, hogy

„Különböző perioperatív coagulopathiák: konvergáló közös mechanizmusok vannak.”

- **Speciális** szívsebészeti, szülészeti, májsebészeti körülmények, de
- **MV/MT előrehaladtával**
  - Meghatározóvá válik a szöveti sérülés és szöveti hypoxia
    - Lokális koagulációs potenciál ↓
    - Generális antikoagulációs és fibrinolitikus potenciál ↑
  - A perioperatív diagnosztika és terápia **közös mederbe terelődik**
- A vitális funkcióra és a haemostasis reszuszcitációra irányuló, viszonylag uniform lépések
  - Azonnali fibrinolízis gátlás
  - Azonnali megkezdett, célorientált, faktor alapú haemostasis reszuszcitáció



# Miért mondja az irányelv, hogy

„Tomba, súlyos trauma (TISS  $\geq 16$ ) más?”

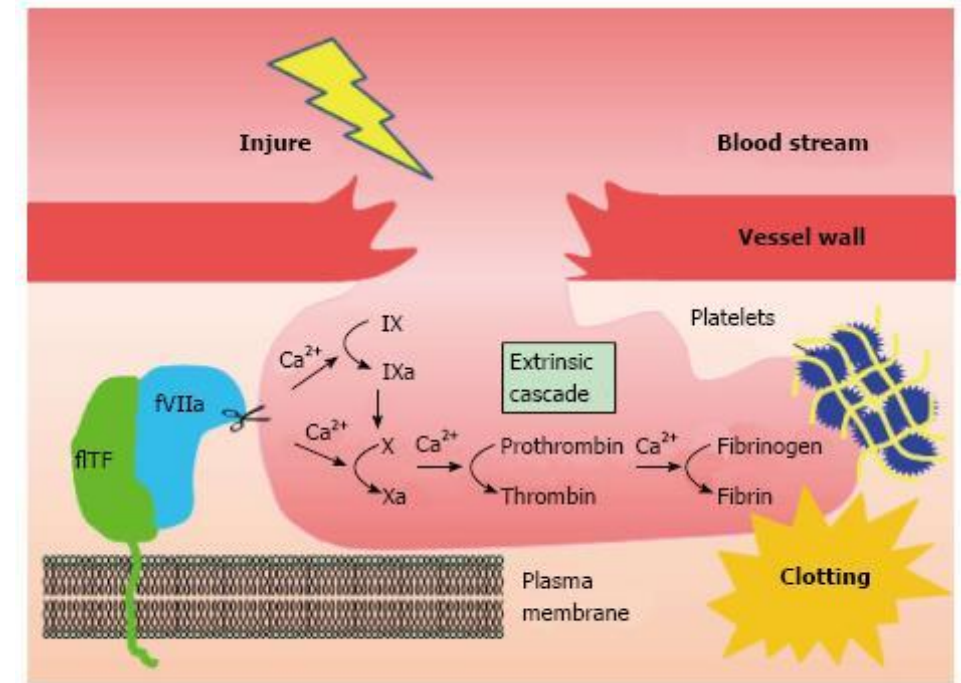


Vérzéses shock indukálta **endotheliopathia nincs**:

Az első 48 órában gyakran hiperkoagulációs állapot

- Kiterjedt szöveti (capillaris) sérülés miatt excesszív mennyiségű **szöveti faktor** kerül a vérbe
- Fokozott fibrinolízis jellemzően nincs

Monitorozás nélkül végzett prokoaguláns és antifibrinolitikus intervenciók **thromboembolia veszélyével** járnak



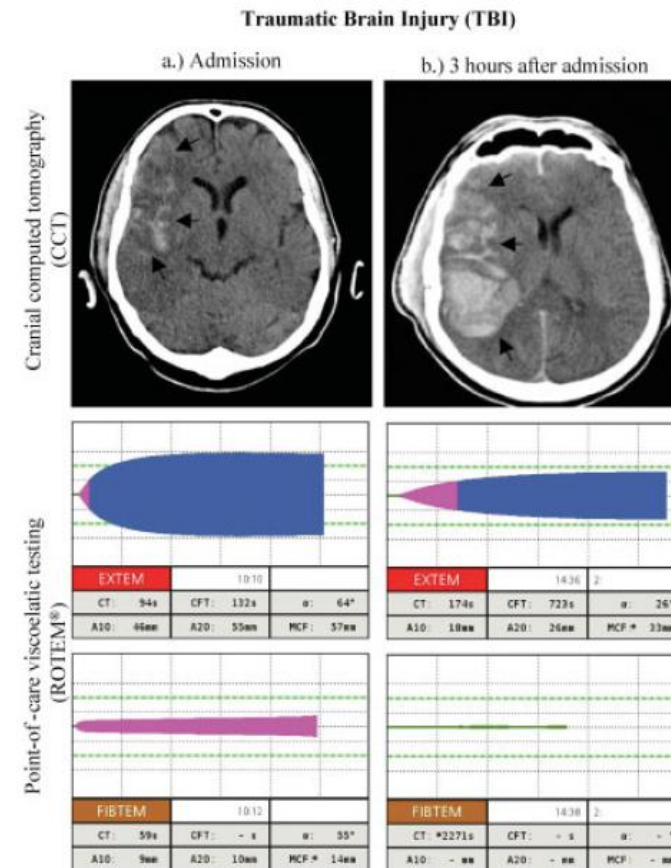
# Miért mondja az irányelv, hogy

„TBI mellett kialakuló haemostasis eltolódások különböznek?”

A központi idegrendszer érrendszerének falában **sok TF**

Nagyobb erejű koponyasérülés után

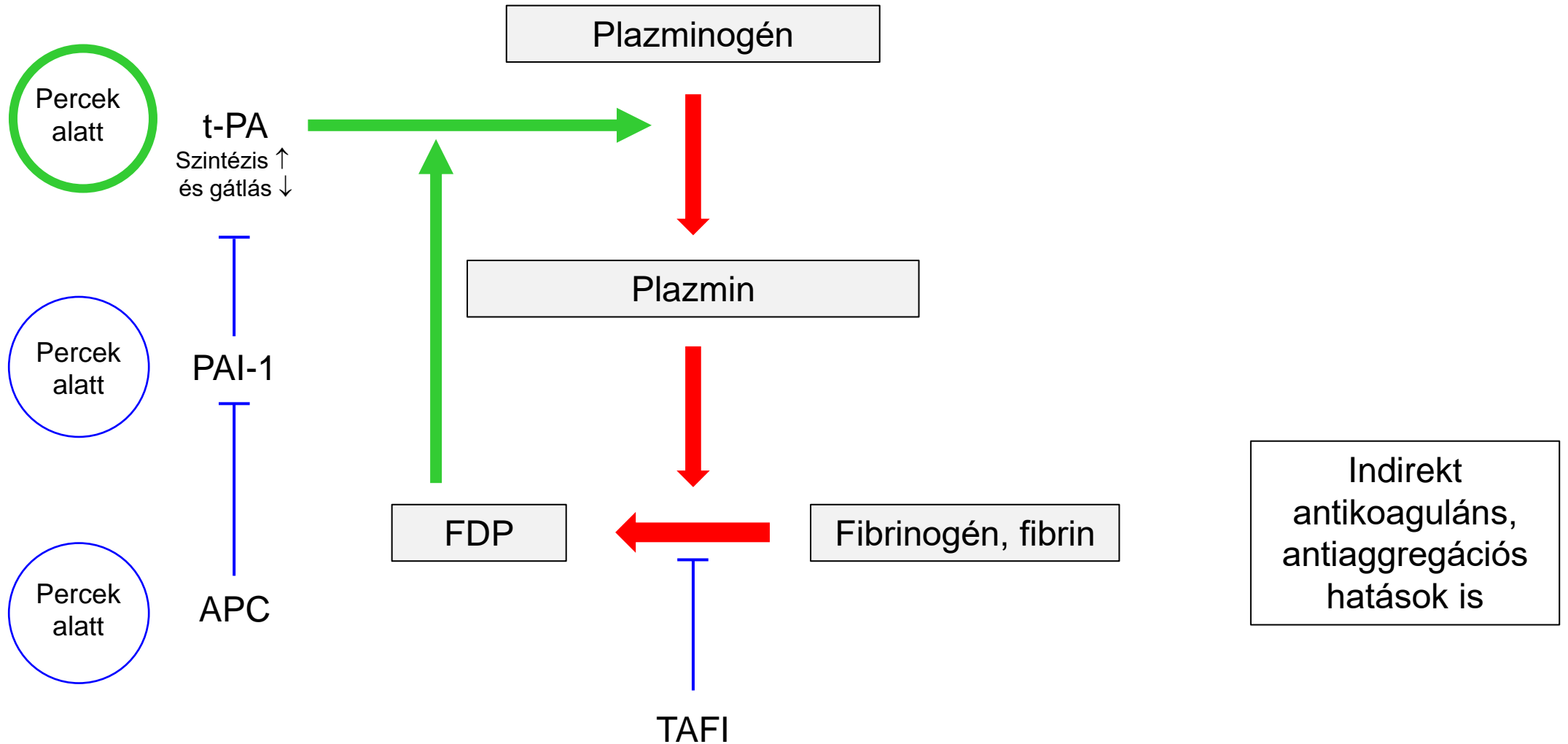
- **Epicentrum, korai fázis** (perceken belül)
  - Lokális, definitív capillaris sérülések → lokálisan sok TF
  - Lokális, majd szisztémás **prokoaguláns** állapot, fokozott lokális **lízist vált ki**
- **Penumbra, későbbi fázis** (órák múlva)
  - Vérzéses progresszív kontúzió
  - Agyi vazokonstrikció
- Generalizált hipotenzió, APC vezérelt **antithrombotikus** állapot



## Miért mondja az irányelv, hogy

- „Súlyosan **vérző, sokkos betegnél azonnal** antifibrinolitikus **terápia indítása** ajánlott, POC vagy standard laboratóriumi tesztek eredményeinek **bevárása nélkül.**”

(6. Antifibrinolitikus terápia, Ajánlás 21., 1A)



Leebek WG et al. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:474-480.  
 Dobson GP et al. *Semin Thromb Hemost* 2017;43:200-12.  
 Moore H et al. *Semin Thromb Hemost* 46:189-98 2020.

Fecher A et al. *J Clin Med* 2021;10(20).  
 Keragala CB et al. *Blood*. 2021;137:2881-2889.  
 Marinho DS. *Braz J Anesthesiol* 2021;71:65-75.

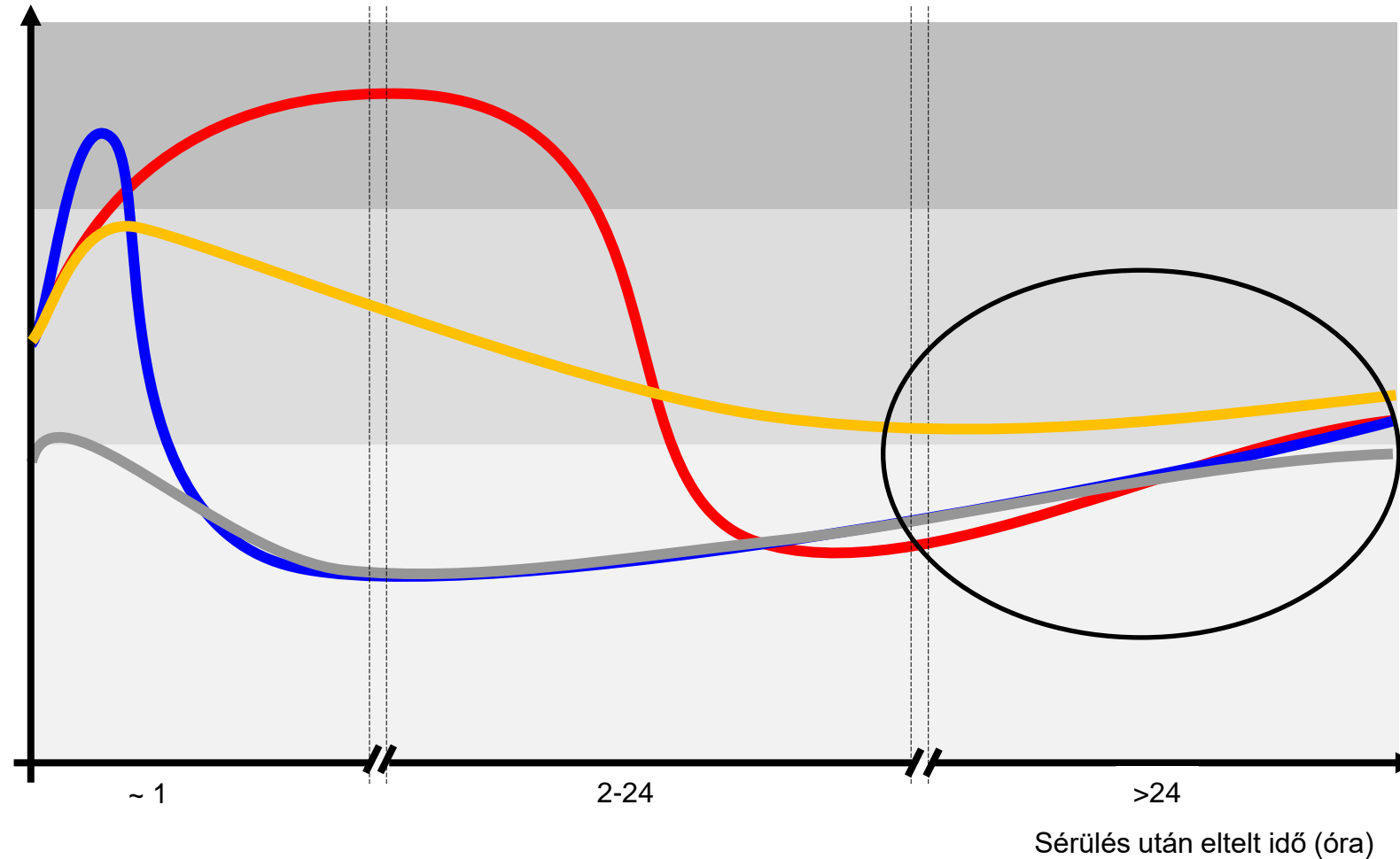
## Miért mondja az irányelv, hogy

- „...**fibrinolízis fenotípus** változásainak követésére POC... tesztek ajánlottak...”

(6. Antifibrinolitikus terápia, Ajánlás 23., 1C)

# Perioperatív/traumás fibrinolitikus válasz

- **Fiziológiás** perioperatív, traumás válasz
- **Hiperfibrinolízis** súlyos, penetráló sérülésekben már az 1. órában
- **Fibrinolitikus inszufficiencia, shutdown**  
Sikeres reszuscitáció, májperfúzió is javul, a t-PA clearance nő
- Hipofibrinolízis
- Hipofibrinolízis a 2. nap után  
„haemostatikus előjel váltás”

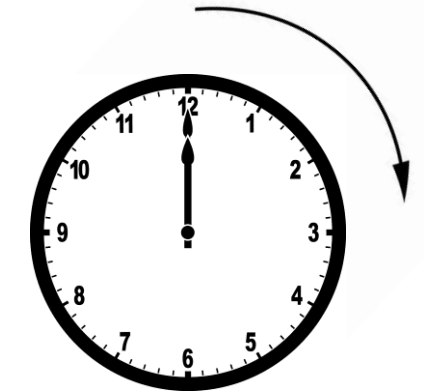


A fenotípus gyors változásának követésére a POC VE tesztek az alkalmasak

- A fibrinolízis fő szabályzó elemeinek (**t-PA és PAI-1**) féléletideje rövid (**percek**)



- A termékek (**FDP, D-Dimér**) szintje **12 óráig** magas (akár már lezajlott) hiperfibrinolízis után





## Miért mondja az irányelv, hogy

- „**Amennyiben a fibrinolízis csökken...**, az antifibrinolitikus terápia **megállítása** ajánlott ...”

(6. Antifibrinolitikus terápia, Ajánlás 24., 1C)

# TXA

- A plasminogen a reverzibilisen kapcsolódik TXA-hez (ezért kell az infúzió is)
- Féléletideje **2 óra**, a szabad molekulák a vizelettel változatlanul ürülnek (ezért kell dózist csökkenteni veseelégtelenségben)
- A plasminogennel már kapcsolódott molekulák viszont a plasminogen hosszabb félélet-ideje (**~2 nap**) során fokozatosan leválnak, és még maradnak a keringésben, így a TXA hatása ~7-8 óráig megmarad
- → ClotPro TPA-test

*Lier H et al. Anesth Analg 129;1574-84, 2319.*

*Patel PA et al. Anesth Analg 135;460-73, 2022.*

*Shakur H et al. Lancet 376;:23-32, 2010.*

*Kammerer T et al. Transfus Med Hemother 48;109-17, 2021.*

## Miért mondja az irányelv, hogy

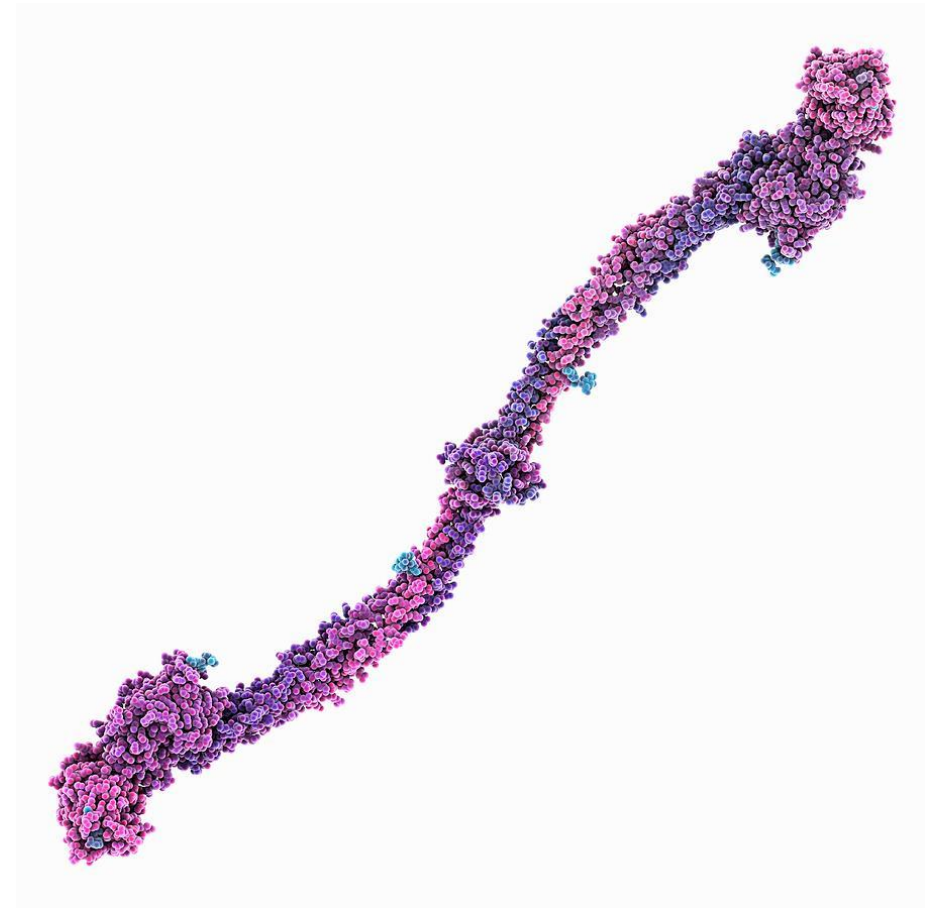
- „Masszív vérzés és masszív transfúzió esetén **azonnal 50 mg/ttkg (~3-4 g) fibrinogen adása ajánlott induló dózisként. További 3-4 g fibrinogen adása szükséges POC VE kontroll után.**”

(8. Fibrinogén, Ajánlás 27., 1B)

Súlyos vérzés során a faktorok közül **először a fibrinogen**

- koncentrációja és
- mennyisége

**csökken** kritikus szint alá



*Schochl H et al. Crit Care 2011;15:R265.  
Davenport R et al. Crit Care Med 2011;39:2652-8.  
Fenger-Eriksen C et al. Expert Opin Biol Ther 2009;9:1325-33.  
Rahe-Meyer N et al. J Thromb Haemost 2011;9:1-5.*

*Velik-Salchner C et al. J Thromb Haemost 2007;5:1019-25.  
Gratz J et al. J Clin Med 2020;9.  
Stabler SN et al. J Trauma Acute Care Surg 2020;89:1212-24.  
Kietabl S et al. Eur J Anaesthesiol 2023;40:226-304.*

Okai:

1. Nagy **koncentráció**
2. Nincs **raktár**
3. **Plasmin bontja** a fibrinogent is
4. **Konzumpció** erőteljesebb:

- A fibrinogen molekula azonnal és véglegesen eltűnik a fibrinogén-fibrin átalakulással
- A thrombin molekula élet-idejének megfelelően (~60 óra) még napokig képes fibrinogen hasítására

Következményei:

1. 50%-s fibrinogen-szint **szűkebb keresztmetszetet** jelent, mint 50%-s faktor kapacitás
2. **Élettani** szempontból a faktorok működése megelőzi a fibrinogen hasítását
3. **Klinikailag** a fibrinogen pótlás előzi meg a koagulációs faktorok adását



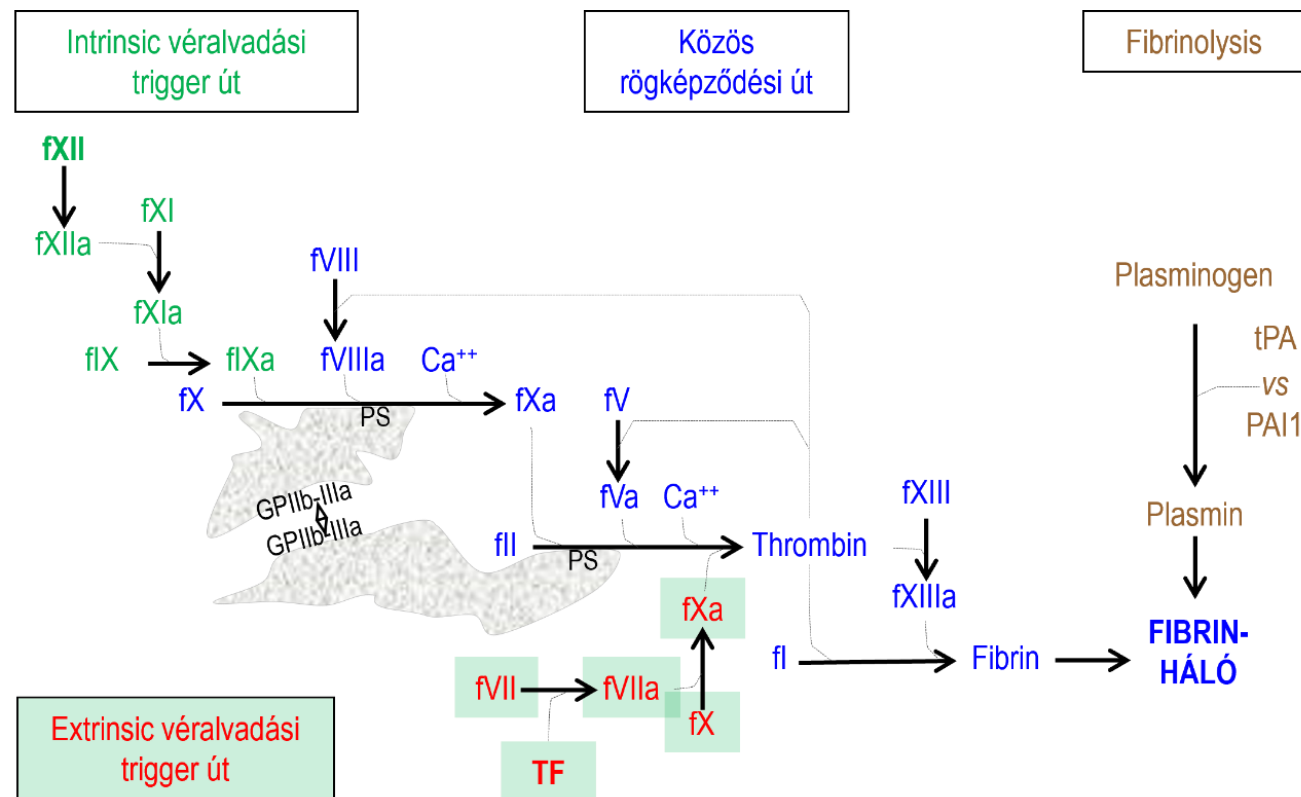
## Miért mondja az irányelv, hogy

- „MV és MT esetén, ha a POC VE-, vagy a SLK tesztek **funkcionális koagulációs faktor elégtelenséget** mutatnak... akkor **gyors faktorpótlás** javasolt.”

(9. Faktorpótlás, Ajánlás 30., 1C.)

A FII-FXIII véralvadási faktoroknak az alvadék képződésben **folymat-szabályozó** szerepük van:

- Indítatlan, de
- Lokalizálnak,
- Felerősítenek, de
- Megelőzik a generalizációt,
- Erősítik a keletkező rögöt



(A **strukturális szerep** a fibrinogenhez kötött)

## Miért mondja az irányelv, hogy

- ...gyors faktorpótlás céljára **12,5-25-50 NE/ttkg PCC** adása javasolt.”
- „**ha PCC nem áll rendelkezésre, 20-30 ml/ttkg FFP** adása javasolt...”

(9. Faktorpótlás, Ajánlás 30., 1C,; 31., 1C)



Amerikai, legmagasabb katonai jellegű indíttatással multicentrikus, PRCT indult (**PROPPT-trial**)

- 680 beteg bevonásával
- **FFP:RBC:PLT 1:1:1 vs 1:2:1 arány**
- **Nem volt különbség a 24 órás és a 30 napos halálozásban**

Alcsoport analízis: az 1:1:1 csoport haemostasisa jobb lehetett (*sic*)

- 3 óra múlva kevesebb vérzés
- **de csak** ha a vérkészítményeket beadták a Blood Bank értesítése után **8 percen (!)** belül

**Megvalósíthatósága** a széles körű, heterogén civil gyakorlatban?

Az időtartomány inkább **kiemeli a korán adott faktor-, és volumen-reszuszcitáció előnyeit!**

## Miért mondja az irányelv, hogy

- „Masszív vérzés, masszív transzfúzió esetén a **thrombocyta számot**  $50 \times 10^9/l$  ( $50\ 000/\mu l$ ,  $50 \times 10^3/\mu l$ ) felett ajánlott tartani.
- „ha **központi idegrendszeri** sérülés, vagy annak gyanúja áll fenn, a thrombocyta számot  $100 \times 10^9/l$  ( $100\ 000/\mu l$ ,  $100 \times 10^3/\mu l$ ) felett ajánlott tartani.

(10. Thrombocyta, Ajánlás 34., 1C,; 35., 2C)

## **Thrombocyta-alvadási faktorok:** három alapvető, szinergista kapcsolat

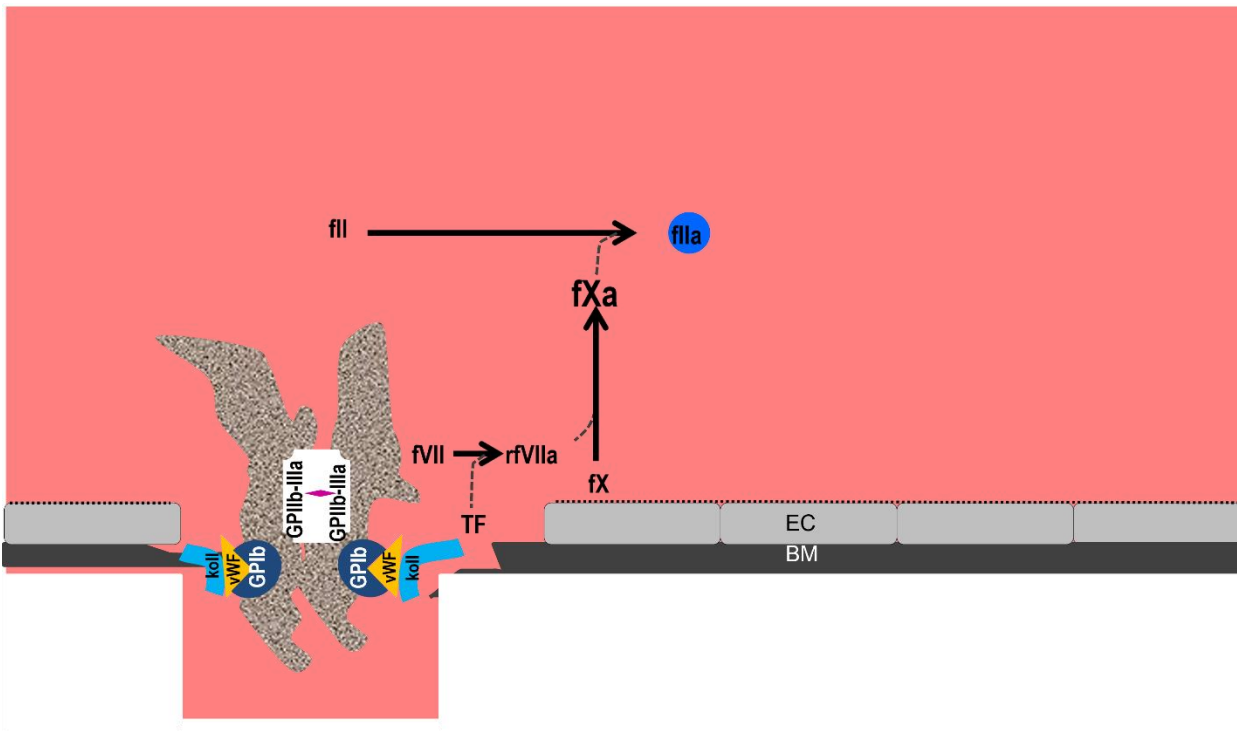
1. Thrombin a legerősebb thrombocyta aktivátor
2. Foszfatidil-szerin, mely a tenáz-, és prothrombináz-komplexeket több nagyságrenddel felgyorsítja
3. Thrombocyta  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  (GPIIb-IIIa) receptora kapcsolódik fibrinogennel, mely átalakul a jelenlévő thrombin hatására fibrinné, így a thrombocyták stabilan integrálódnak a fibrinhálóba

## Miért mondja az irányelv, hogy

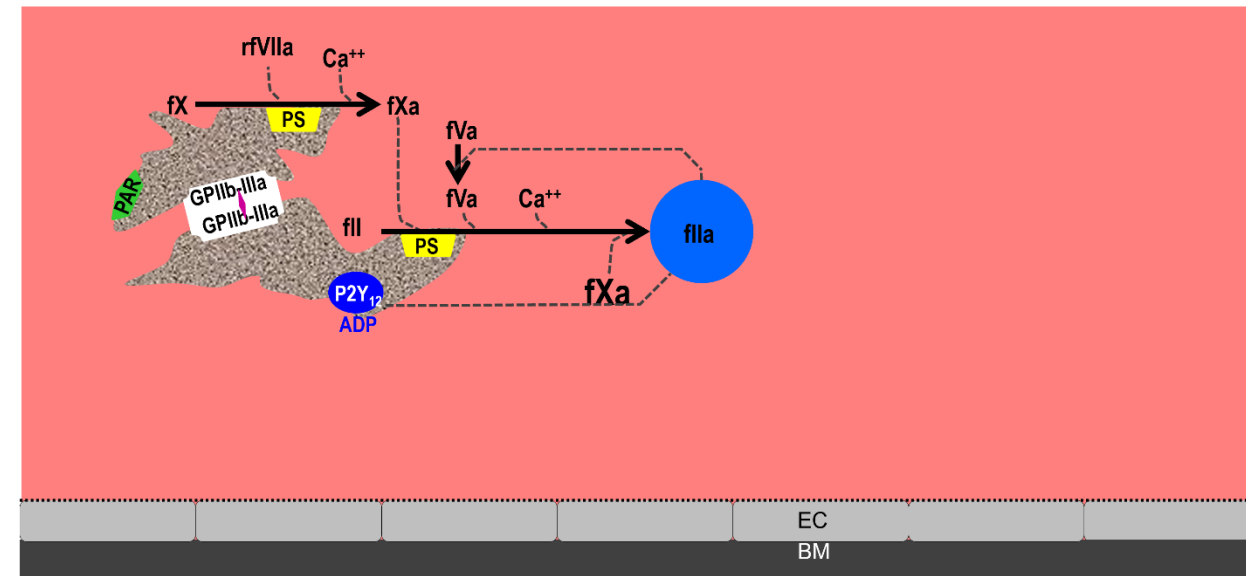
- „**Súlyos vérzést** okozó trauma, kritikusan súlyos, nagy tömegű vérvesztés, és nagy tömegű transzfúzió esetén, ha a... „**best practice**” **törekvések ellenére** a véralvadás nem áll helyre, rFVIIa **off-label** alkalmazásának megfontolása javasolt.”
- „A rFVIIa alkalmazása **előtt** a homeostasis releváns elemeit rendezni kell, gondoskodni kell faktor pótlásról, legalább 50 000/ $\mu$ l működőképes thrombocytáról, megfelelő fibrinogen koncentrációról ...”

(11. Rekombináns aktivált FVII, Ajánlás 36., 1B,; 38., 1B)

## rFVIIa hatásmechanizmusa: 1. TF-függő út



## rFVIIa hatásmechanizmusa: 2. TF-független út



A rFVIIa alkalmazása előtt biztosítani kell a koagulációs folyamat **minden élettani előfeltételét**, „kellékét”, kivéve VIII-s kofaktor

- A hypothermia, acidosis, anémia, hypocalcaemia rendezése segíti az alvadási membrán és enzim folyamatokat
- Endogén, vagy szubsztitúcióval már endogénné tett faktorok, thrombocyták kellene a thrombin-generációhoz, fibrinogén pedig az alvadék kialakulásához

*Lewis NR et al. Transfusion 2009; 49:689-695.*

*Grottke O et al. Anaesthesist 2007; 56:95-106.*

*Fries D et al. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2010; 45:552-561.*

*Sorensen B et al. Crit Care 2011; 15:201.*

*Sorensen B et al. Br J Surg 2012; 99 1:40-50.*

*Payen J-F et al. Br J Anaesthesiol 2016; 117:470-476.*

*Chee JE et al. Br J Anaesthesia, 2016;117:85-94.*

*Chang Z et al. J Crit Care 2021; 62:164-171.*

## Miért mondja az irányelv, hogy

- „Súlyos **posztpartum** vérzésben, ha a... „best practice” törekvések ellenére a véralvadás nem áll helyre... akkor a potenciális anyai szerv-, és/vagy életvesztés megelőzése céljából a rekombináns aktivált FVII (**rFVIIa**) alkalmazása **multidiszciplináris döntés alapján ajánlott.**”

(11. Rekombináns aktivált FVII, Ajánlás 36., 1A)

Az indikációs kör bővítése (EDA, 2022) mögött három fontos élettani tényező

1. Az anyai szervezet gestációs adaptációja során a harmadik trimeszterre erőteljes prokoagulációs potenciál épül fel, a koagulációs faktorok közül

**FVII és a**

**Fibrinogén nő meg leginkább**

Ez tehát a természetes anyai hemosztázis adaptáció fontos eleme

2. Az endometrium igen gazdag **glycosylált TF**-ben, melynek affinitása a FVII-hez ötször nagyobb, mint az érpalya falában lévő TF-é
3. A szülő nőkben jellemzően **kevesebb/kevésbé súlyos arterioszklerotikus** elváltozások



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

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

*Babik B et al. Perioper Med 2021;10:54.*

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novoseven-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novoseven-epar-product-information_hu.pdf)



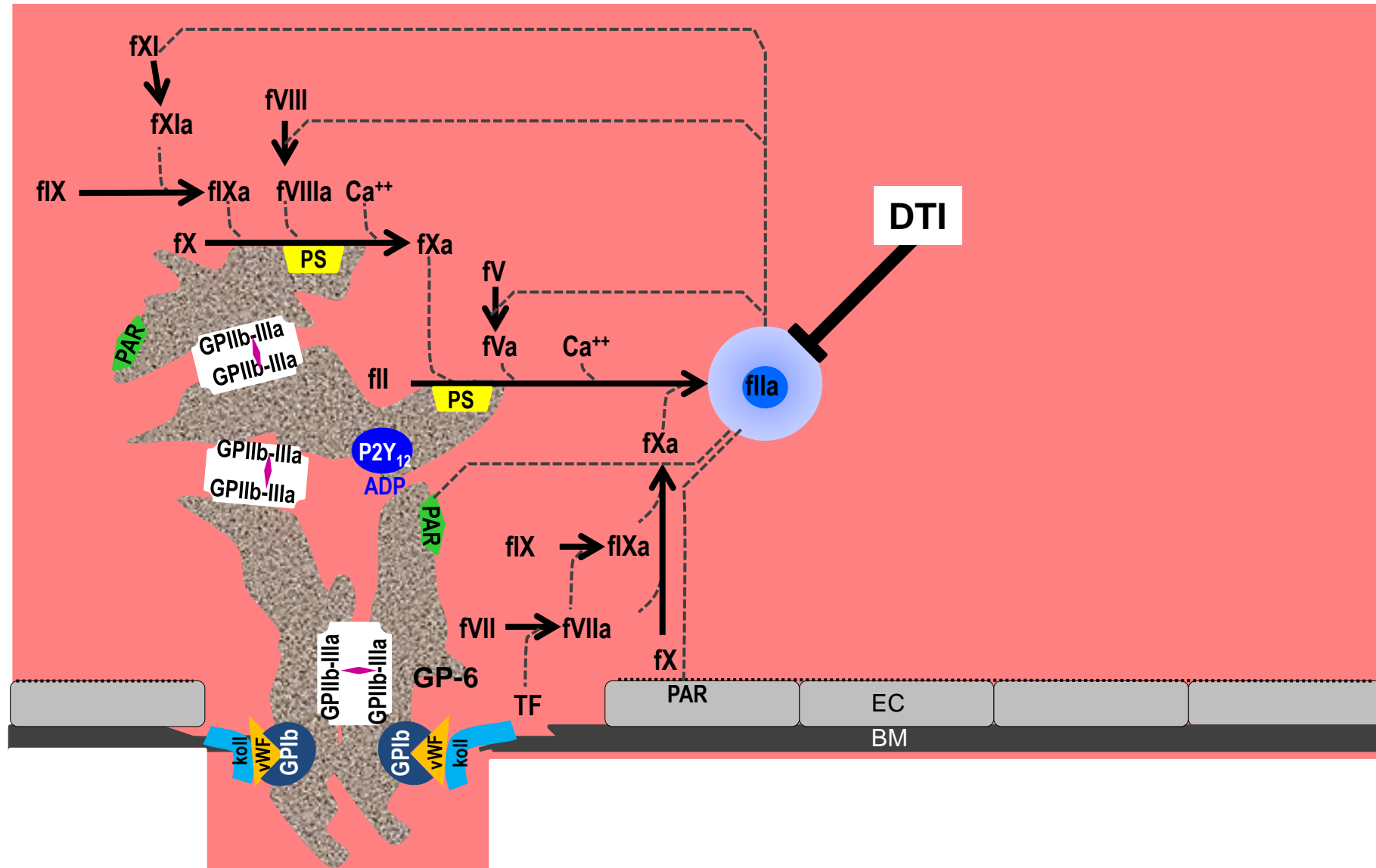
## Miért mondja az irányelv, hogy

- „Ha direkt orális antikoagulánsokkal (DOAC) krónikusan antikoagulált betegnél trauma és/vagy akut műtét miatt masszív vérzés és masszív transzfúzió válik szükségessé, akkor a gátlás kvantitatív megbecslése céljából direkt thrombin gátló (**DTI**) esetén **thrombin-idő...** vagy POC VE **RVV**- és/vagy **ECA**-test...végzése javasolt.”

(12. Antithrombotikus kezelésben részesülő, súlyosan vérző beteg ellátása, Ajánlás 42., 1C)

## Direkt thrombin inhibitor (DTI): dabigatran (Pradaxa)

Szelektíven, reverzibilisen, direkt gátolja a thrombint (minden prokoagulációs hatását)



# Haemostasis vizsgálatok **dabigatran** esetén: „a reagens az antikoaguláns-targetje”

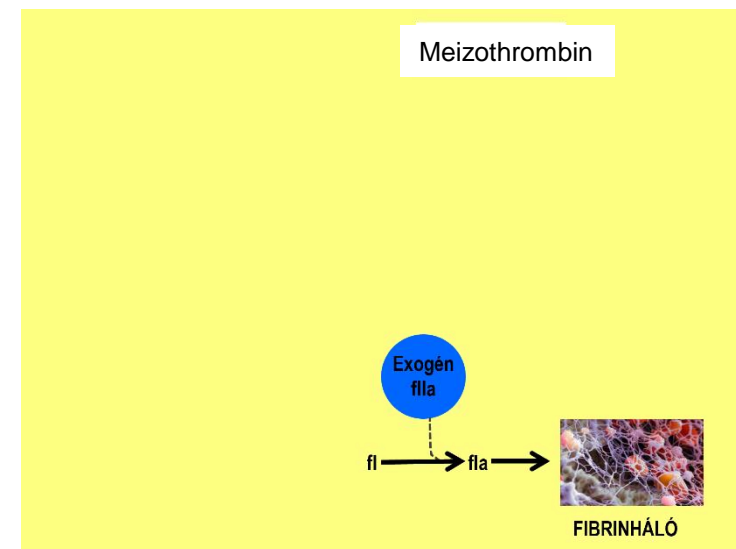
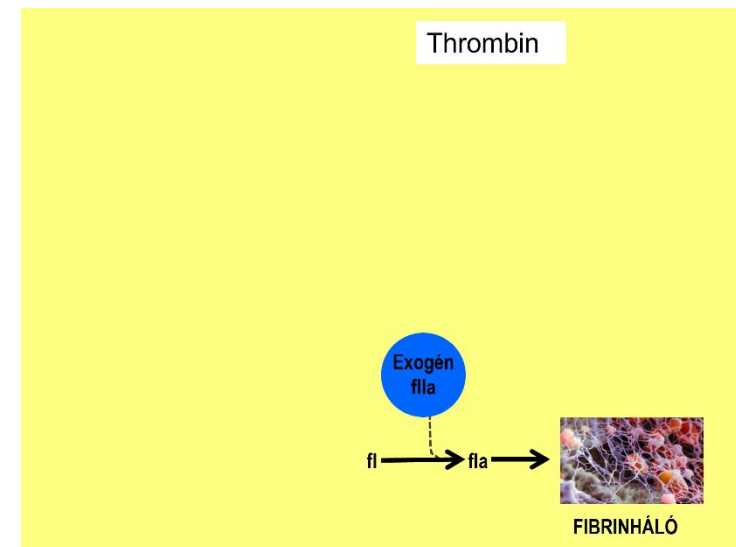
Thrombin idő:

- Ha adunk vizsgált plazmához **thrombint**, akkor gyorsan fibrin lesz
- Ha van benne DTI, akkor nem
- **Normál TI kizárja tehát dabigatran hatását**

ECT:

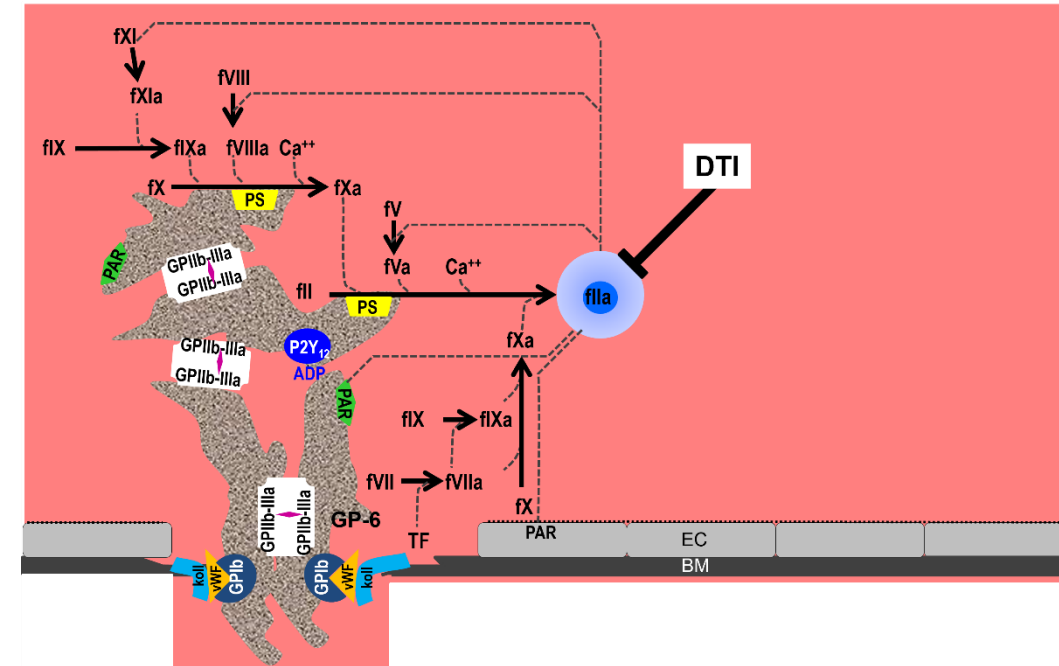
- **Hasonlatos** TI-hoz
- Thrombin helyett az *Echis carinatus* vipera mérgének kivonata hoz létre a vizsgálat során a beteg vérében **(meizo)thrombint**
- Ha DTI van a beteg vérében, akkor a meizothrombin ugyanúgy gátolt

Rosovsky R et al. *Tech Vasc Interv Radiol* 2017;20:141-51.  
Langer A et al. *Anesthesiology* 2020;133:223-32.  
Lindhoff-Last E et al. *Hamostaseologie* 2017;37:257-66.



## POC VE ClotPro **ECA-test**

- ECT **logikájának adaptálása** (meizothrombin)
- ECA test **CT** ideje megnyúlik, hiszen a generált thrombin DTI jelenlétében itt is azonnal gátlás alá kerül
- ECA-test CT ideje a dabigatran vérszintjével a teljes terápiás tartományban **jól korrelál**

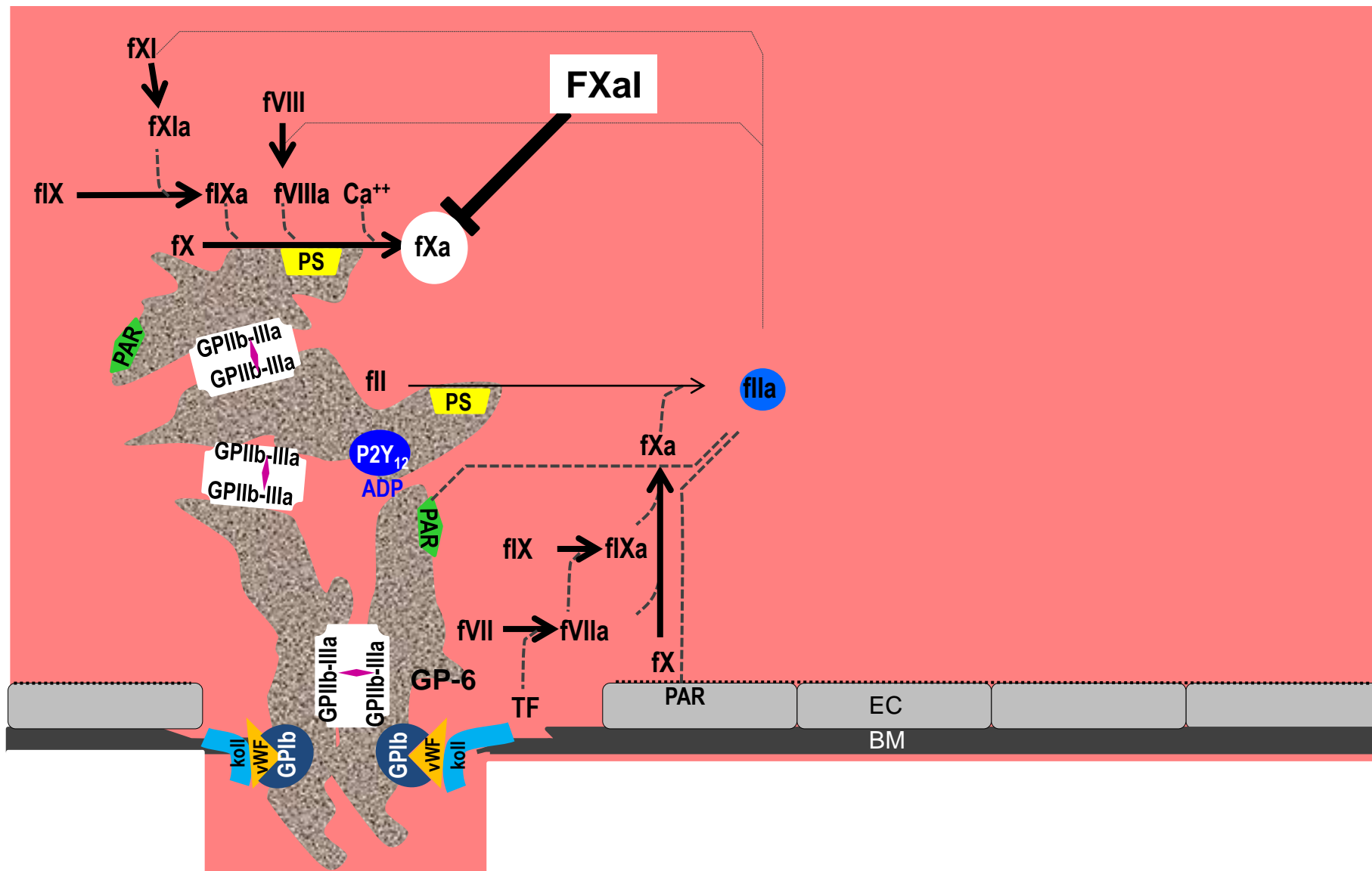


## Miért mondja az irányelv, hogy

- „Ha direkt orális antikoagulánsokkal (DOAC) krónikusan antikoagulált betegnél trauma és/vagy akut műtét miatt masszív vérzés és masszív transzfúzió válik szükségessé, akkor a gátlás kvantitatív megbecslése céljából direkt thrombin gátló FXa gátlók (**FXaI**) közé tartozó apixaban, edoxaban és rivaroxaban antikoaguláns alkalmazása mellett LMWH-ra kalibrált **antiXa teszt**, vagy POC VE **RVV**-test...végzése javasolt.”

(12. Antithrombotikus kezelésben részesülő, súlyosan vérző beteg ellátása, Ajánlás 42., 1C)

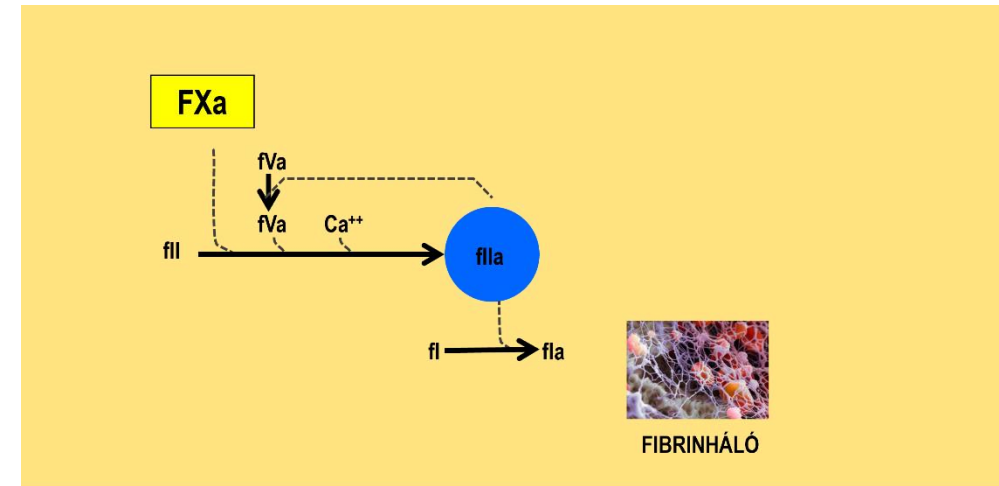
FXa gátló (FXaI): Szelektíven, reverzibilisen, direkt módon (ATIII független módon) gátolják az aktivált X-s faktort (ezzel ők is csökkentik a thrombin szintet)



# Haemostasis vizsgálatok **FXa**-k esetén: „a reagens az antikoaguláns targetje”

## LMWH-ra kalibrált **antiXa** teszt

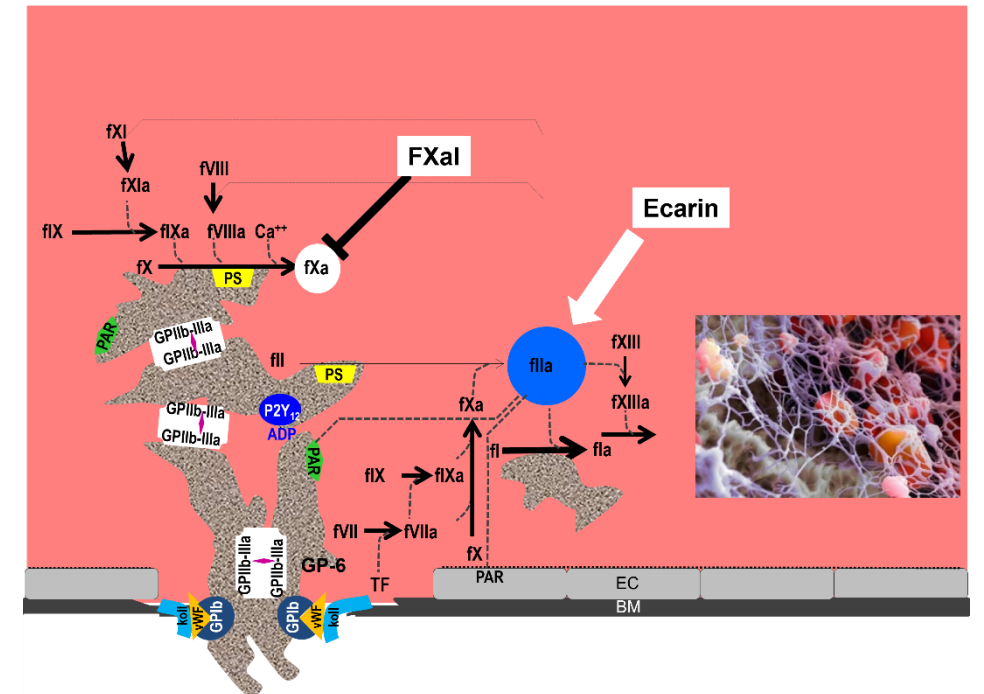
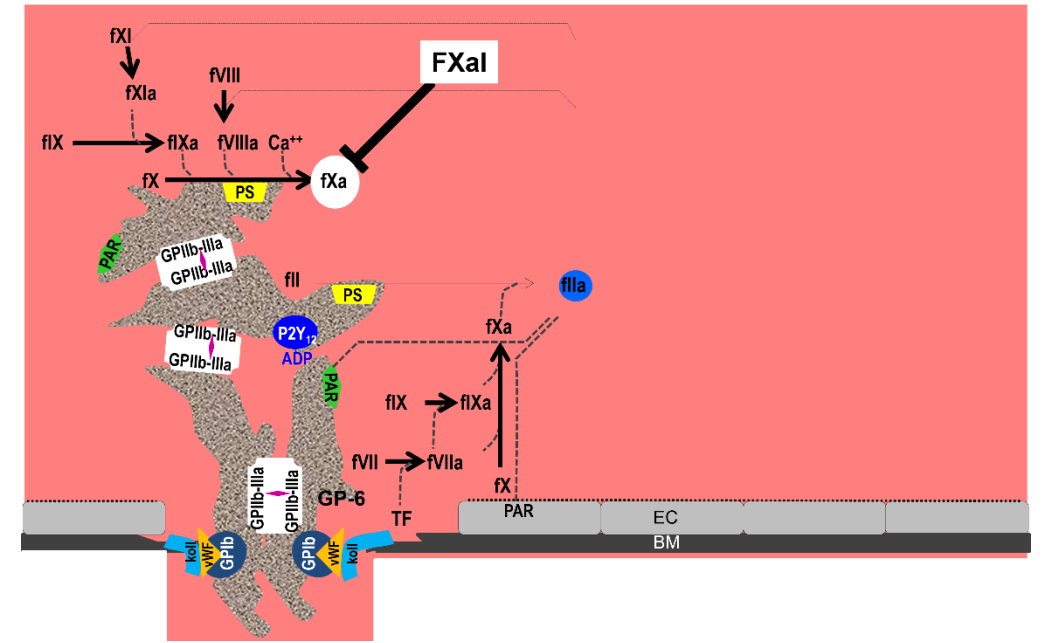
- Diagnosztikus kérdés-feltevésében a thrombin teszthez hasonlatos: itt a FXaI target-jét használjuk reagensnek (**FXa**-t), és adjuk a vizsgálandó plazmához (mint a Tl-ben a thrombint)
- Értékelése is hasonló: ha az eredmény **normál** tartományban van, akkor **kizárja FXaI** jelenlétét



## POC VE ClotPro **RVV**-test

- **CT** ideje megnyúlik, hiszen a Russel vipera mérreganyaga, mint reagens által aktivált FX a plazmában esetlegesen jelenlévő FXaI miatt nem tud hatni

- A kaszkádból következik, hogy ez esetben viszont az **ECA-test CT ideje nem** lesz kóros (differenciál diagnózis)
- Az RVV test CT idejének megnyúlása **arányos** a beteg FXaI plazmaszintjével



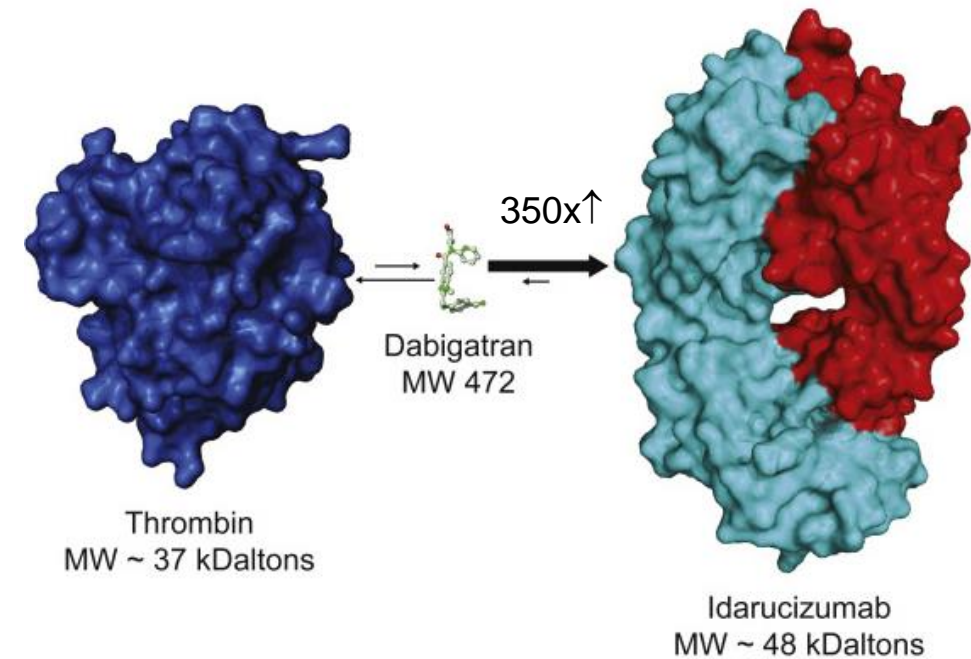


## Miért mondja az irányelv, hogy

- „Ha DOAC/**DTI**-al krónikusan antikoagulált betegnél trauma és/vagy akut műtét miatt masszív vérzés és masszív transfúzió válik szükségessé, akkor súlyos életveszélyes állapot és/vagy annak veszélye esetén **idarucizumab (Praxbind)** adása ajánlott...”

(12. Antithrombotikus kezelésben részesülő, súlyosan vérző beteg ellátása, Ajánlás 43., 1B)

- Dabigatran 350-szer nagyobb affinitással kötődik az idarucizumabhoz, mint a thrombinhoz
- A dabigatran „leválik” a thrombinról, hatása megszűnik



## Miért mondja az irányelv, hogy

- „szükség esetén további 2x2,5 g még megfontolandó.”

(12. Antithrombotikus kezelésben részesülő, súlyosan vérző beteg ellátása, Ajánlás 43., 1B)

# Idarucizumab (Praxbind)

- A kis molekulású dabigatran megoszlási térfogata ~70 l (1 l/ttkg)
- A 10x nagyobb idarucizumab megoszlási térfogata ~5 l

Rebound effektus léphet fel

*Chaudhary R et al. J Thromb Thrombolysis 2020;49:271-86.*

*Spahn DR et al. Transfus Med Hemother 2019;46:282-93.*

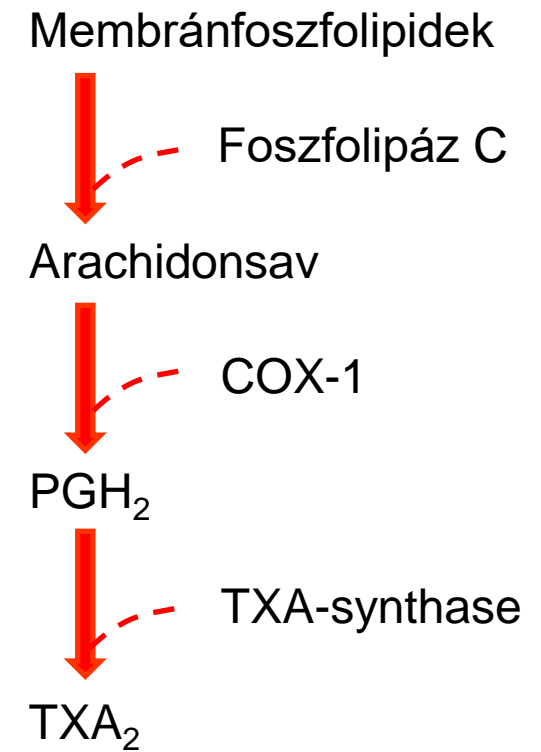
*Dobesh PP et al. Pharmacol Ther 2019;204:107405.*

*Gál J et al. Viszkoelasztikus diagnosztika a mindennapi gyakorlatban, 2021.*

# Miért mondja az irányelv, hogy

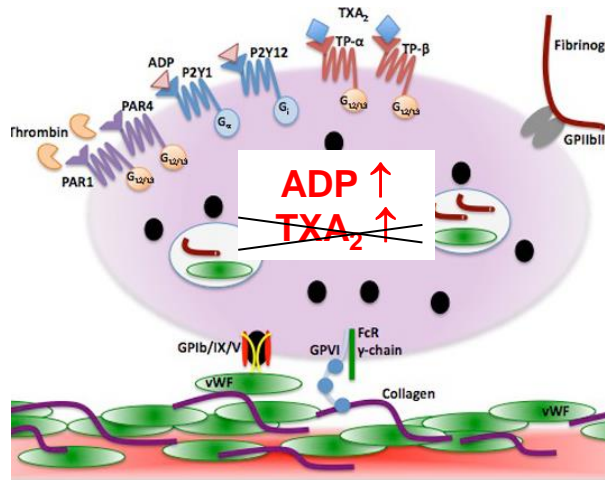
- „Ha **thrombocyta gátló** szerrel krónikusan antiaggregációs kezelésben részesült betegnél trauma és/vagy akut műtét miatt **masszív vérzés és masszív transzfúzió** válik szükségessé a **best practice sebészi** tevékenység mellett, és ha a thrombocyták működészavarát POC VE, vagy impedancia aggregometriával **diagnosztizálni** tudjuk, akkor thrombocyta adása javasolt”
- Ha **thrombocyta gátló** szerrel krónikusan antiaggregációs kezelésben részesült betegnél akut **intracerebrális vérzés** miatt sebészi beavatkozás válik indokolttá, akkor az antiaggregációs gyógyszerek hatásának felfüggesztése javasolt thrombocyta szuszpenzióval  
(12. Antithrombotikus kezelésben részesülő, súlyosan vérző beteg ellátása, Ajánlás 46., 2C.; 47., 2B.)

Thrombocyta: thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) paracrin agonista



## Acetil szalicilsav (ASA)

- Gátolja a thrombocyta cyclooxygenase-1 enzimet, ezzel a thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) paracrin agonista képzését
- A gátlás a receptorokat nem érinti
- De a **gátlás irreverzibilis és teljes mértékű**



Membránfoszfolipidek



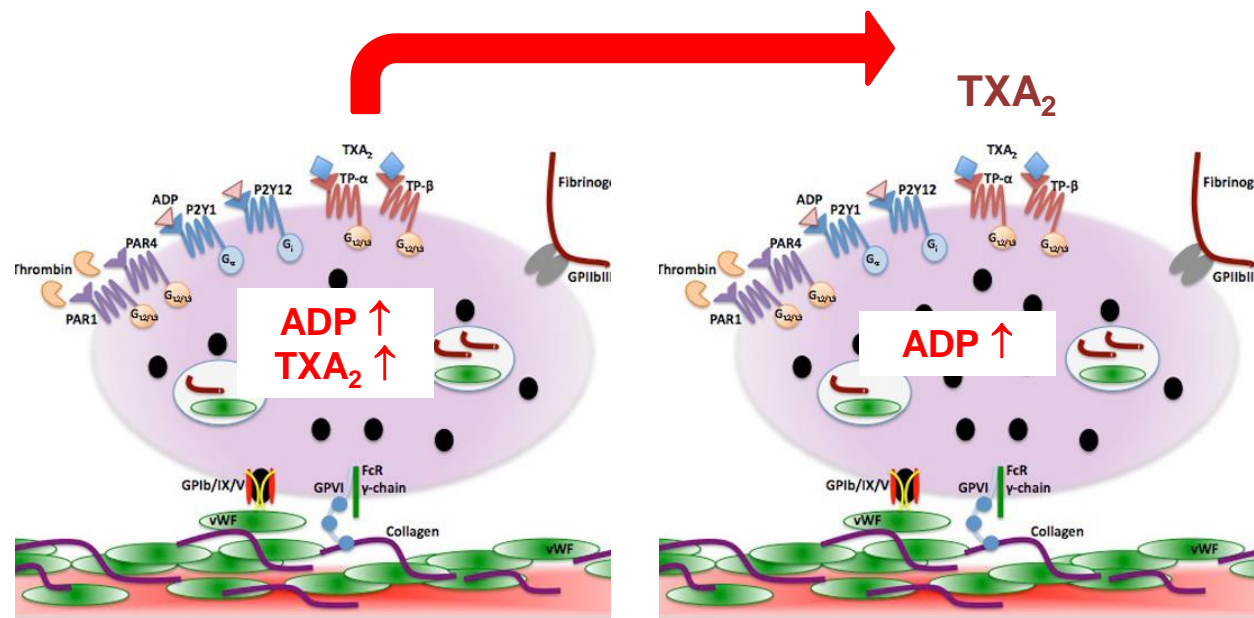
Foszfolipáz C

Arachidonsav



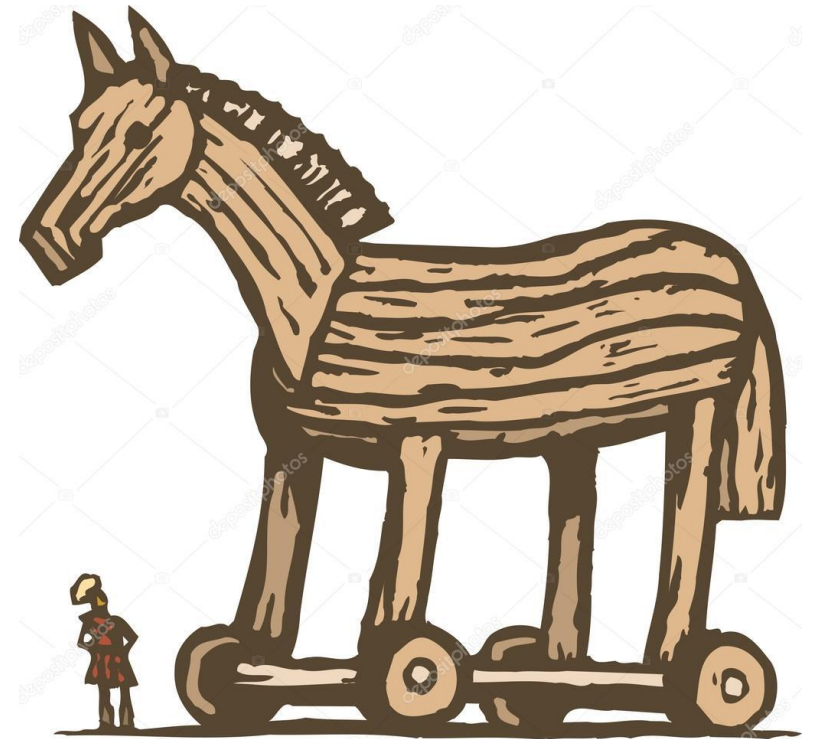
~~COX-1~~

- Ha azonban van még/már valamennyi  $\text{TXA}_2$ -t szintetizálni képes endogén, vagy exogén thrombocyt a vérben, akkor
  - ez más irányú aktivációjakor tud termelni  $\text{TXA}_2$ -t, és
  - ez az ASA-val gátolt thrombocyt frakciót is aktiválódja



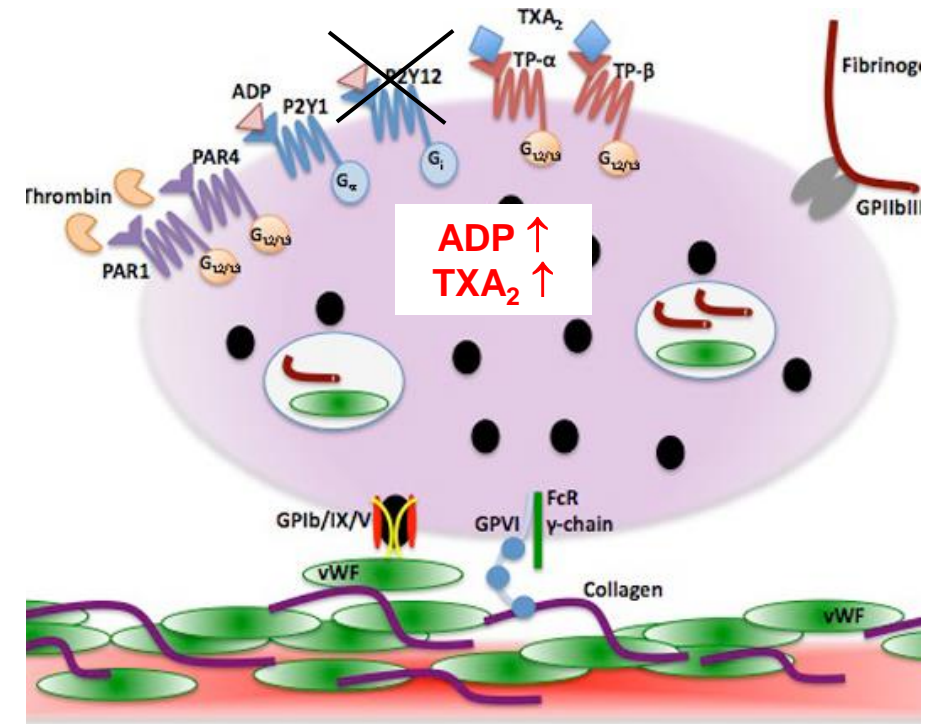


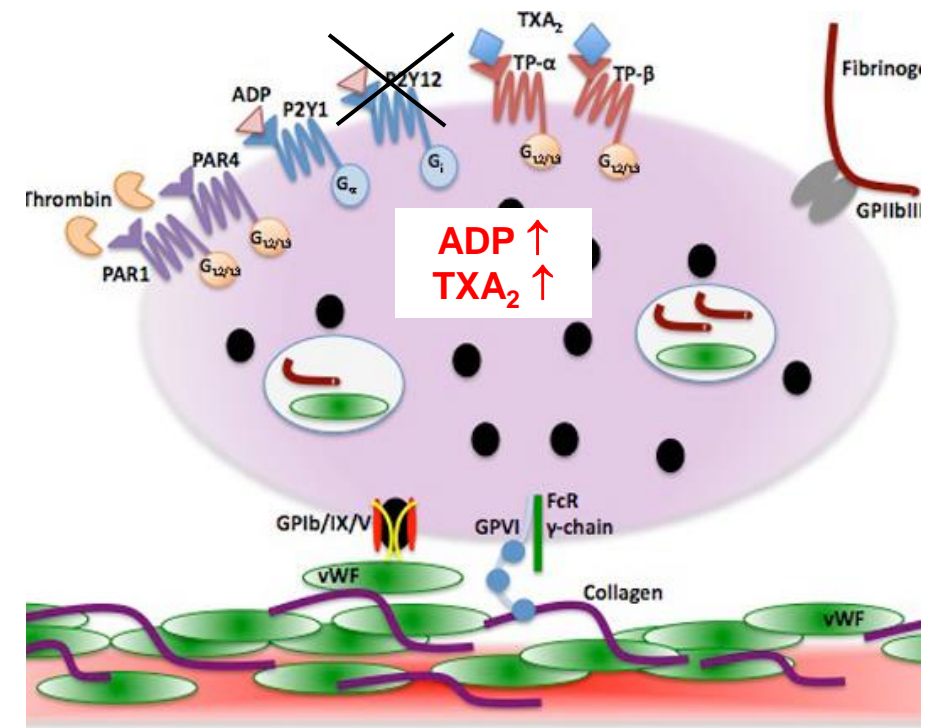
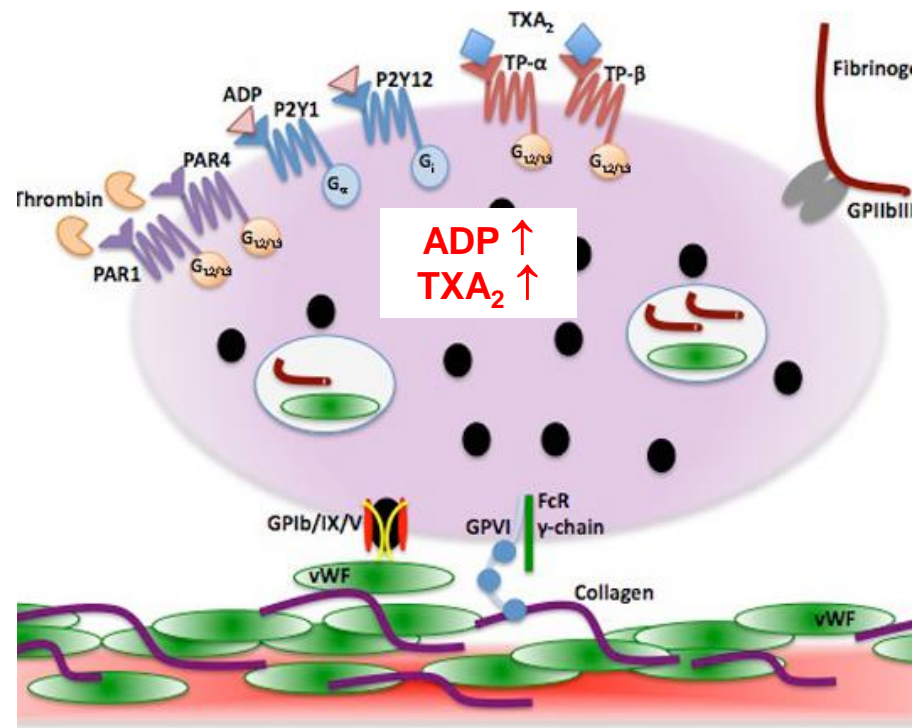
- Tehát a farmakológiai **gátlás teljes volt, de exogén thrombocyttákkal teljesen megszűnik**, ha a beteg thrombocyttáinak mintegy fele már képes TXA<sub>2</sub> t szintetizálni
- ASA „neutralizálás” vagy „transzfúziós csel”,)



## A tienopiridin származékok

- Gátolják a thrombocyták P2Y12 receptorát, melynek ligandja egy szomszédos thrombocyta (vagy endothel sejt) által termelt más típusú paracrin agonista, az ADP
- A **gátlás irreverzibilis, de csak parciális**, mert az ADP a nem gátolt P2Y1 receptoron keresztül még tud hatást gyakorolni





- Ha van még/már tienopiridinnel nem gátolt endogén, vagy egészséges, exogén thrombocyta a vérben, akkor is csak a nem blokkolt thrombocytákat lehet aktiválni, hiszen a gátlás a receptorukat érinti.
- **Tehát a gátlás parciális volt, de exogén thrombocytával is parciális marad**

# Miért mondja az irányelv, hogy

- „...az életveszélyes, traumás, periprocedúrális vérzések ellátásának, logikájának megértésére a diagnosztikus és terápiás párhuzamok, valamint élettani analógia segítségével sokkal könnyebb?

(Addendum)

### 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”

FXIII 50% ↓

FVII ~3↑

Plazma faktor szintek ↑

Thrombocyta ~, vWF ↑

Fibrinogen 2x↑

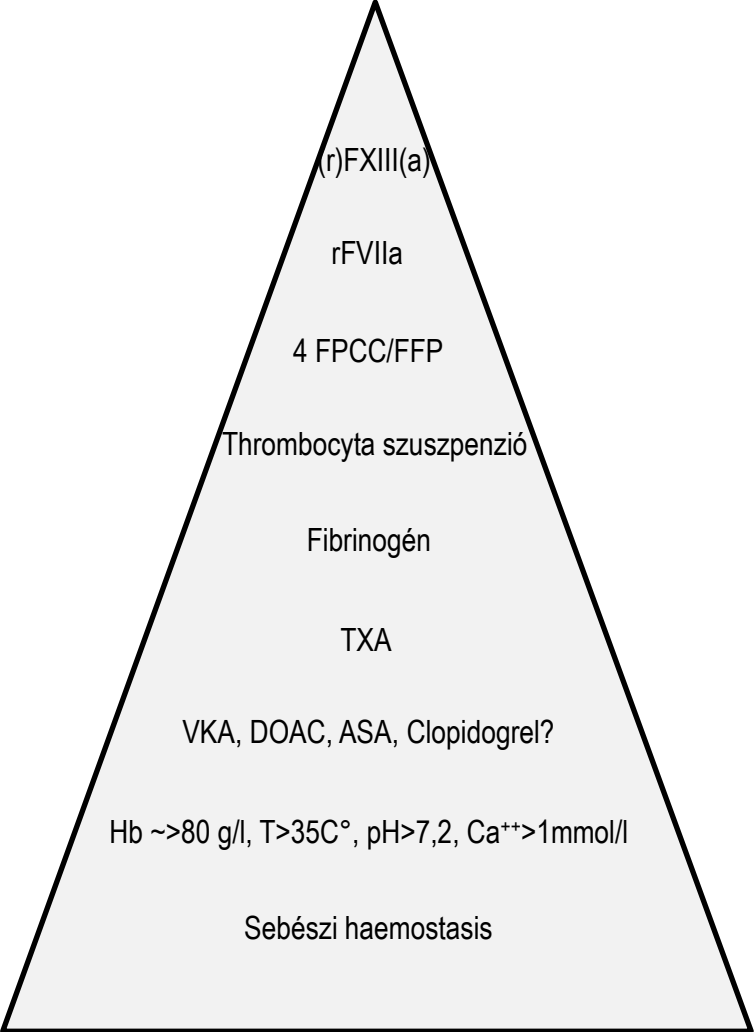
TAFI ↑, t-PA↓, PAI-1 3x↑, PAI-2 ↑,

Hb>80 g/l, pH>7,2, Ca<sup>++</sup>>1mmol/l

Uterus kontrakció, tónus  
fokozódás

**Terhességi** élettani  
adaptációs hemostasis  
változások

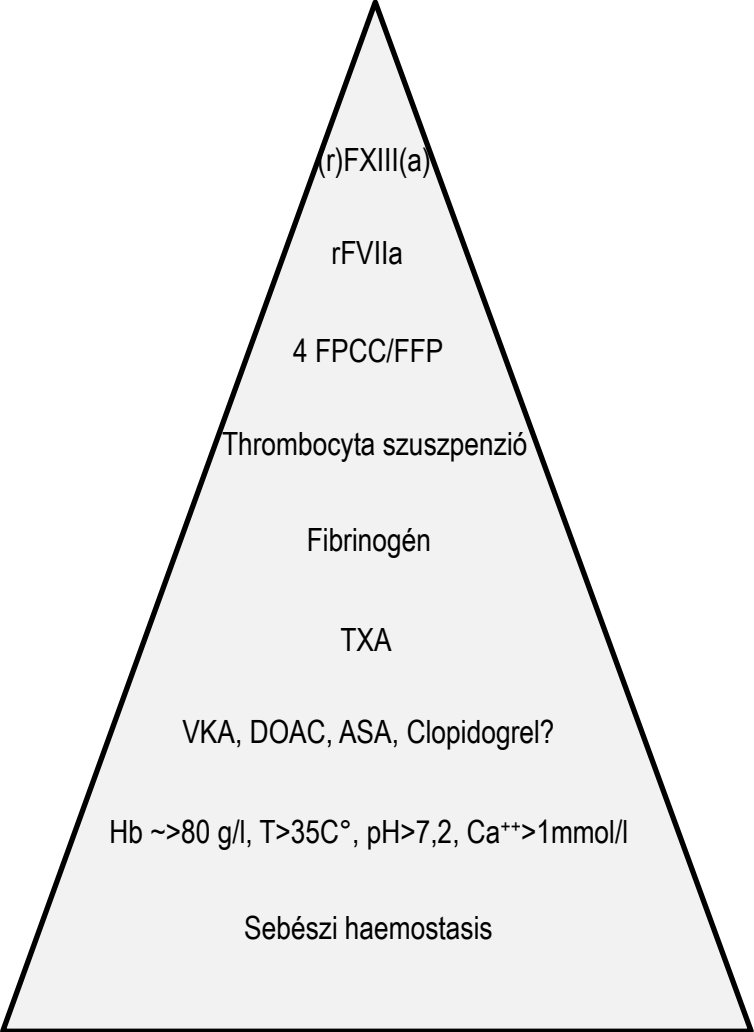
FXIII 50% ↓  
FVII ~3↑  
Plazma faktor szintek ↑  
Thrombocyta ~, vWF ↑  
Fibrinogen 2x↑  
TAFI ↑, t-PA↓, PAI-1 3x↑, PAI-2 ↑,  
Hb>80 g/l, pH>7,2, Ca<sup>++</sup>>1mmol/l  
Uterus kontrakció, tónus fokozódás



**Terhességi** élettani adaptációs hemostasis változások

A korai célvezérelt, faktor-alapú hemostasis reszuszcitáció főbb lépései („**Görlinger-háromszög**”, „Görlinger-piramis”, intervenciós háromszög)

FXIII 50% ↓  
 FVII ~3↑  
 Plazma faktor szintek ↑  
 Thrombocyta ~, vWF ↑  
 Fibrinogen 2x↑  
 TAFI ↑, t-PA↓, PAI-1 3x↑, PAI-2 ↑,  
 Hb>80 g/l, pH>7,2, Ca<sup>++</sup>>1mmol/l  
 Uterus kontrakció, tónus fokozódás



- rFVIIa (R31)
  - Koagulációs faktorok (R27)
  - Thrombocyta szuszpenzió (R29)
  - Fibrinogen pótlás (R28)
- Coagulopathia kezdeti ellátása (R22) (V. Fejezet)  
 Antithrombotikus terápia. visszafordítása (VII. Fejezet)  
 Szöveti oxigenizáció (III. Fejezet) és Ca<sup>++</sup> (VI. Fejezet)  
 Vérzés gyors kontrollja (IV. Fejezet)  
 Vérzés gyors diagnózisa (II. Fejezet)  
 Vérzés reszuscitáció (I. Fejezet)

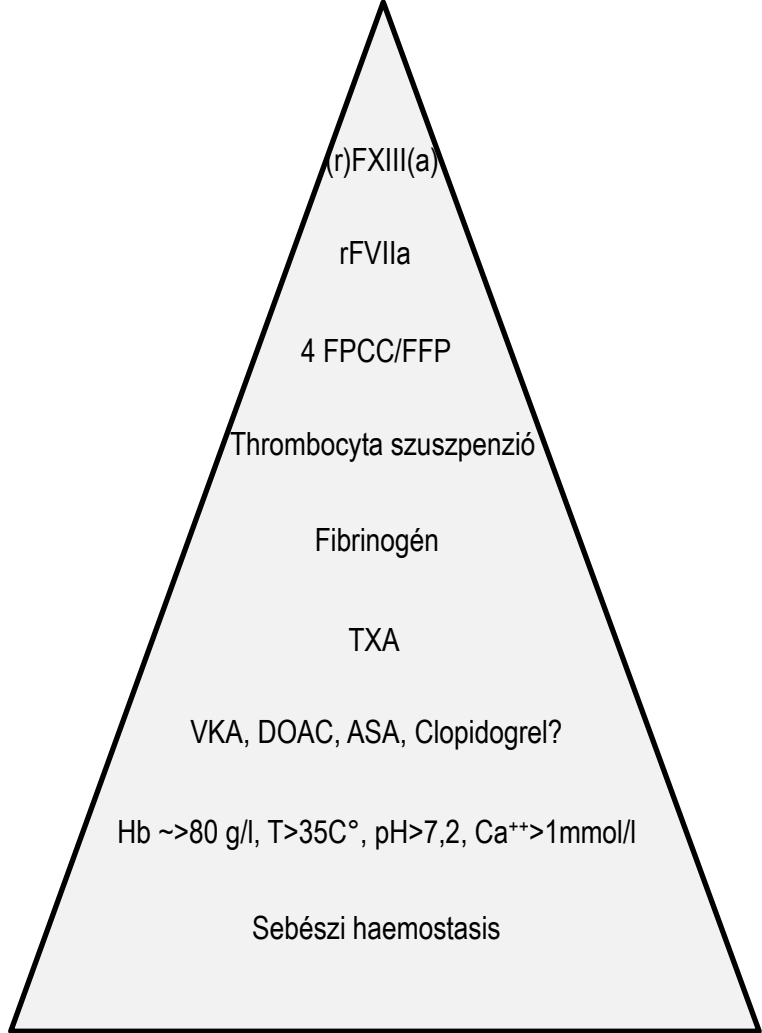
**Terhességi** élettani adaptációs hemostasis változások

A korai célvezérelt, faktor-alapú hemostasis reszuscitáció főbb lépései („**Görlinger-háromszög**”, „Görlinger-piramis”, intervenciós háromszög)

**Evidencia** alapú, korai célvezérelt, faktor-alapú hemostasis reszuscitáció főbb releváns lépései a jelenlegi **nemzetközi traumás** irányelv alapján



FXIII 50% ↓  
 FVII ~3↑  
 Plazma faktor szintek ↑  
 Thrombocyta ~, vWF ↑  
 Fibrinogen 2x↑  
 TAFI ↑, t-PA↓, PAI-1 3x↑, PAI-2 ↑,  
 Hb>80 g/l, pH>7,2, Ca<sup>++</sup>>1mmol/l  
 Uterus kontrakció, tónus fokozódás



- rFVIIa (R31)
- Koagulációs faktorok (R27)
- Thrombocyta szuszpenzió (R29)
- Fibrinogen pótlás (R28)

Coagulopathia kezdeti ellátása (R22) (V. Fejezet)  
 Antithrombotikus terápia. visszafordítása (VII. Fejezet)  
 Szöveti oxigenizáció (III. Fejezet) és Ca<sup>++</sup> (VI. Fejezet)  
 Vérzés gyors kontrollja (IV. Fejezet)  
 Vérzés gyors diagnózisa (II. Fejezet)  
 Vérzés reszuszcitáció (I. Fejezet)

- rFVIIa (A36-A39)
- Koagulációs faktorok (A30-A33)
- Thrombocyta szuszpenzió (A34-A36)
- Fibrinogen pótlás (A27-A30)

Coagulopathia kezdeti ellátása (A21-A24)  
 Antithrombotikus th. visszafordítása (A40-A47)  
 Homeosztázis optimalizálása (A11-A13)  
 Vérzés gyors becslése és kontrollja (A1, A2)

**Terhességi** élettani adaptációs hemostasis változások

A korai célvezérelt, faktor-alapú hemostasis reszuszcitáció főbb lépései („**Görlinger-háromszög**”, „Görlinger-piramis”, intervenciós háromszög)

**Evidencia** alapú, korai célvezérelt, faktor-alapú hemostasis reszuszcitáció főbb releváns lépései a jelenlegi **nemzetközi traumás** irányelv alapján

**Evidencia** alapú, periprocedurális, korai célvezérelt, faktor-alapú hemostasis reszuszcitáció főbb releváns lépései a **jelen magyar** irányelv alapján