

Kulcs a véralvadás reszuszcitációjához életveszélyes vérzésekben

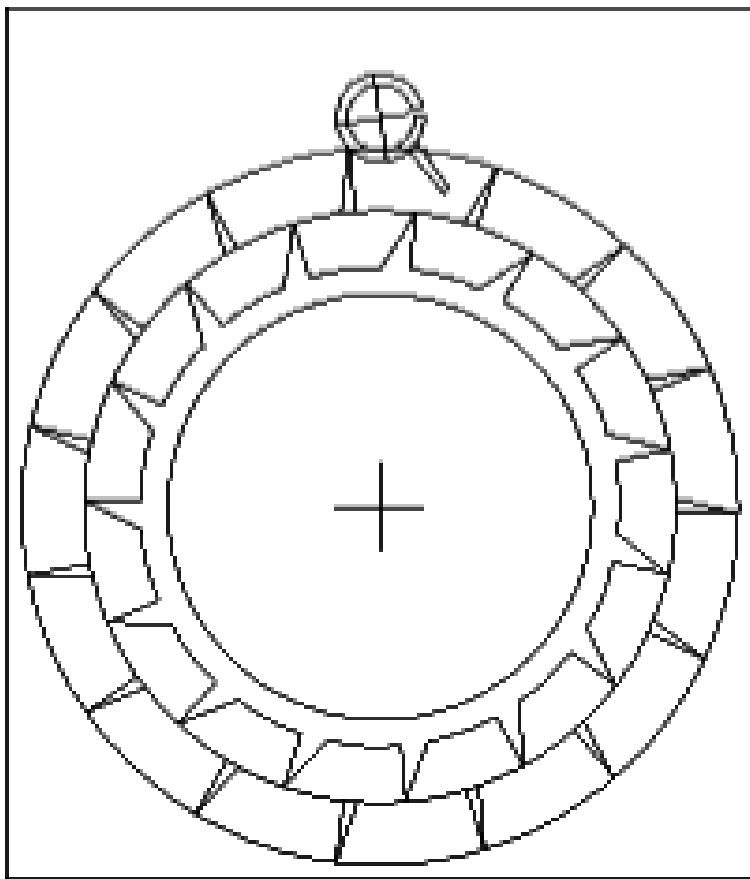
A természetes modell

Babik Barna

Szegedi Tudományegyetem,
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

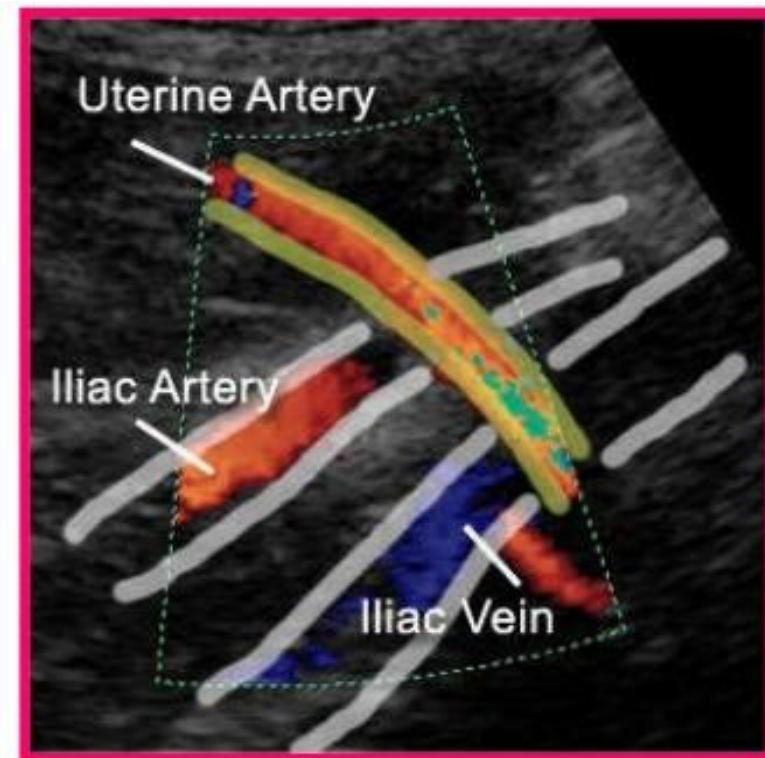


A hemosztázis változásai terhességben



Szerv-, és időspecifikus komplex globális terhességi hemosztázis adaptáció

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



Globális aggregációs-antiaggregációs folyamatok

- Benignus gestációs thrombocytopenia ($<150 \times 10^9/l$) ¹ a terhesek 6-15%-ban
 - Hígulás ²
 - Fogyás az utero-placentáris egységben ³
 - Kismértékben emelkedett termelés kompenzálhat ⁴
- A von-Willebrand faktor és a fibrinogén szintje a harmadik trimeszter végére megduplázódik



Globális aggregációs-antiaggregációs folyamatok

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



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



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



Globális 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



Globális 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)



1. Bremme KA. *Haematol.* 2003;16:153-68., 2. Dalaker K et al. 1984; 56:233-41., 3. Uchikova EH et al. 2005;119:185-8., 4. Stirling Y et al. *Thromb Haemost.* 1984;52:176-82., 5. Beller FK et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1982;13:177-97., 6. Thornton P et al. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24:339-52., 7. Bonnar J. *Haemostasis and thrombosis.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1987; 570-84. 8. Greer I. *Haemostasis and thrombosis.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994. p. 985-1015. 9. Faught W et al. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:147-50.

Globális fibrinolyticus-antifibrinolyticus tényezők

- t-PA expresszió lecsökken, de a szülés után 1 órával már nő újra 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



Globális fibrinolyticus-antifibrinolyticus tényezők

- t-PA expresszió lecsökken, de a szülés után 1 órával már nő újra 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 egy **gyors** és **nagy kapacitású** válaszra, ezért
- Markánsan emelkednek a hemosztatikus folyamatsorok
 - Első válasz-elemei – ezek felelnek a válaszreakció **gyors** indulásáért

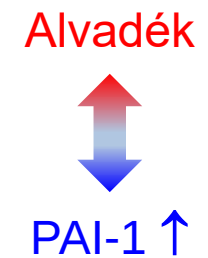
Primér hemosztázis

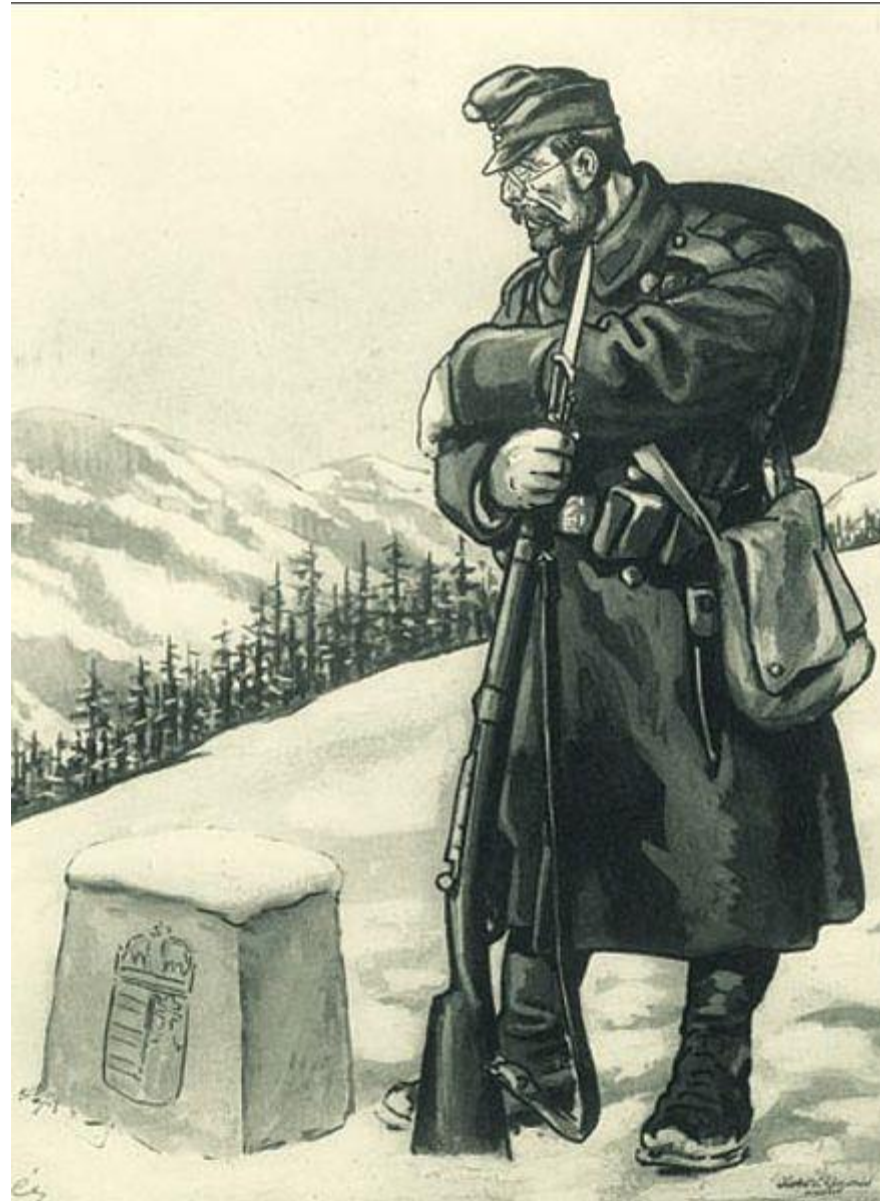


Szekunder hemosztázis



Tercier hemosztázis





A hemosztázis változásai terhességben

- Készenléti állapot egy **gyors** és **nagy kapacitású** válaszra, ezért
- Markánsan emelkednek a hemosztatikus folyamatsorok
 - Első válasz-elemei – ezek felelnek a válaszreakció **gyors** indulásáért
 - A folyamat kapacitás-elemei – ezek felelnek a válaszreakció **nagyságrendjéért**

Primér hemosztázis

Kollagén



von-Willebrand faktor ↑

~Thrombocyta, vWF, fibrinogén ↑

Szekunder hemosztázis

Szöveti faktor



VII faktor ↑

Fibrinogen ↑

Tercier hemosztázis

Alvadék



PAI-1 ↑, PAI-2

Plasminogen ↑



Görlinger-piramis

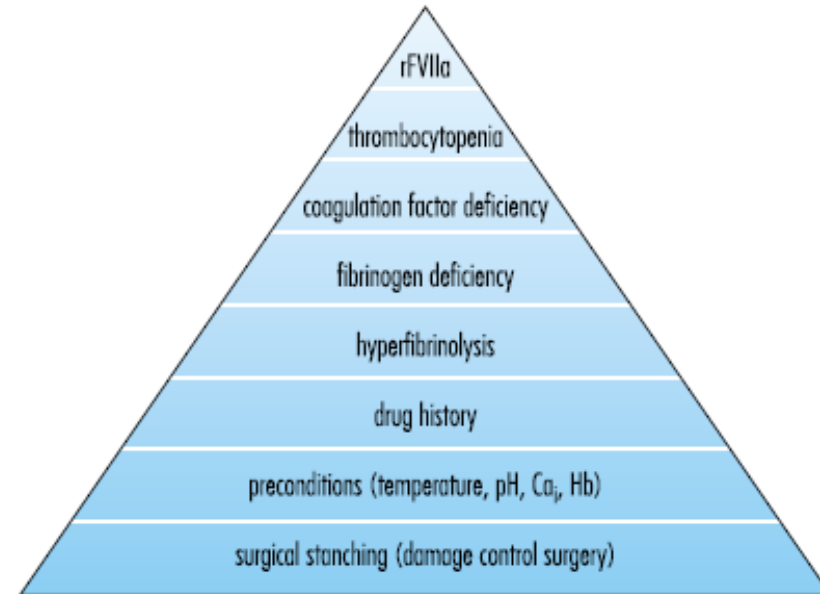
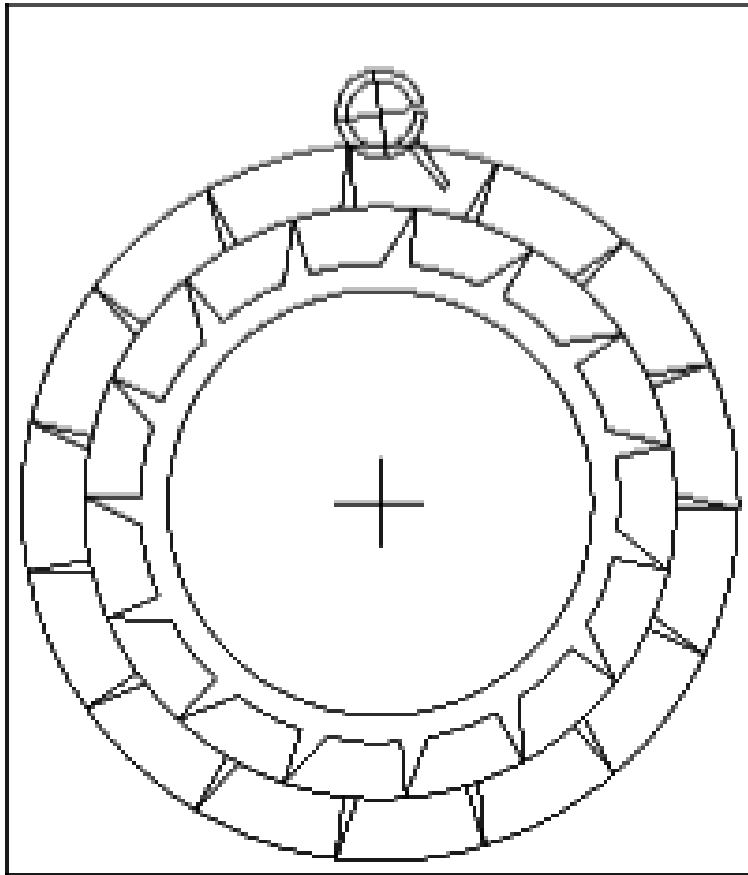


Fig. 11
Pyramid of therapy of
coagulopathies

Görlinger-piramis

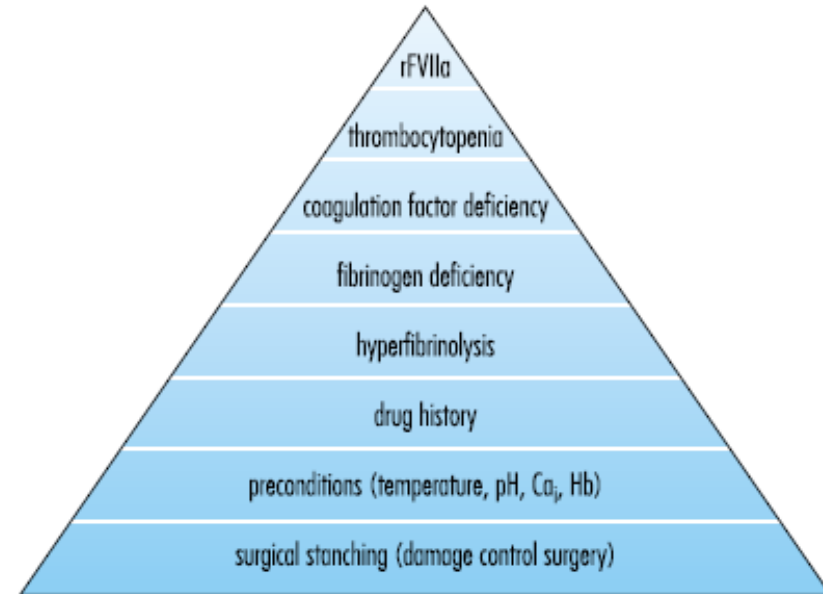
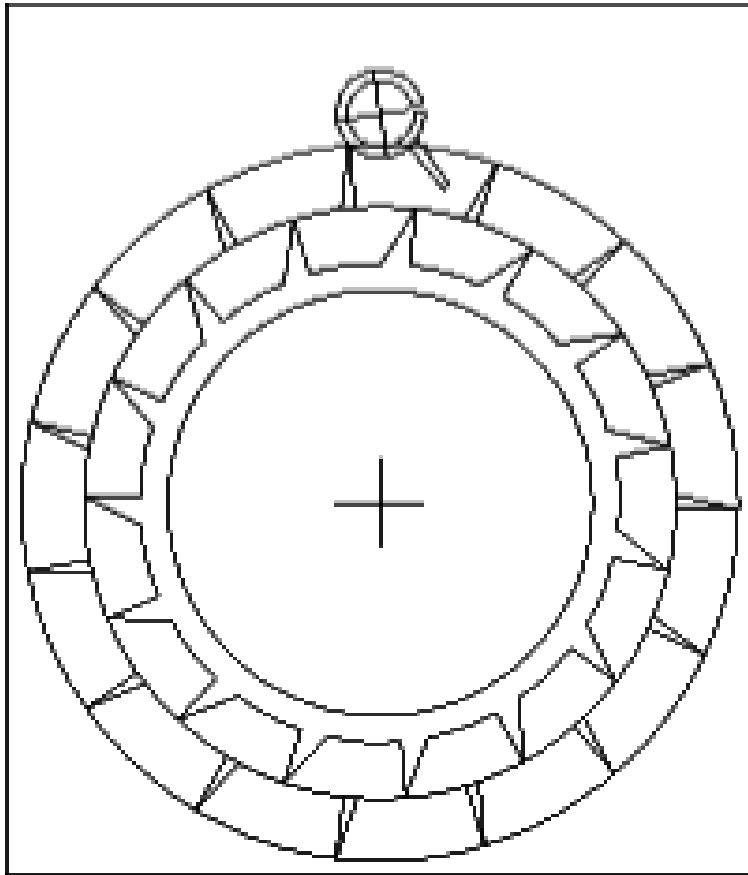
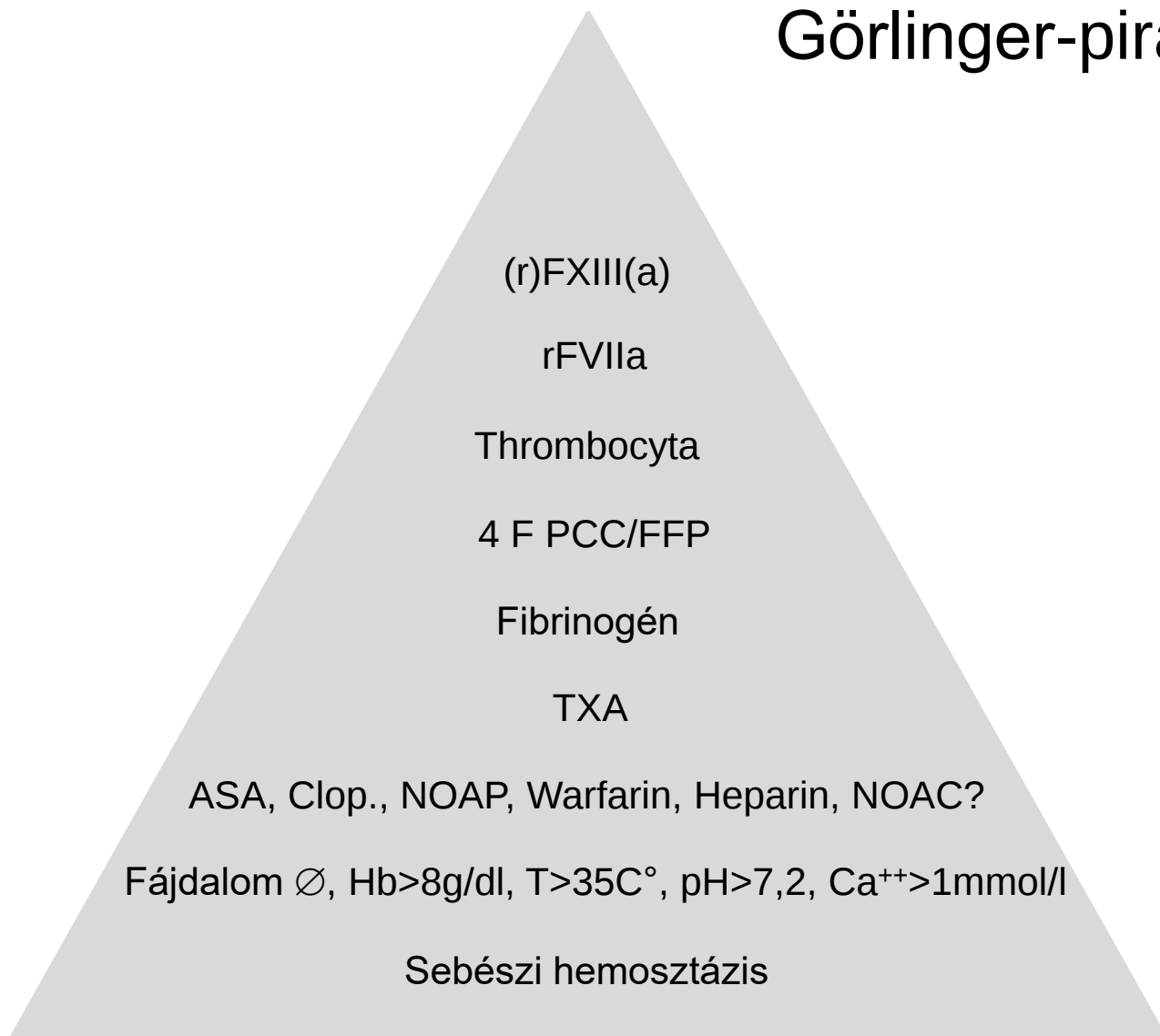


Fig. 11
Pyramid of therapy of
coagulopathies

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 reszuszcitáció más szakmákban is használható általános támpontjává vált ²⁻⁴

(r)FXIII(a)

rFVIIa

Thrombocyta

4 F PCC/FFP

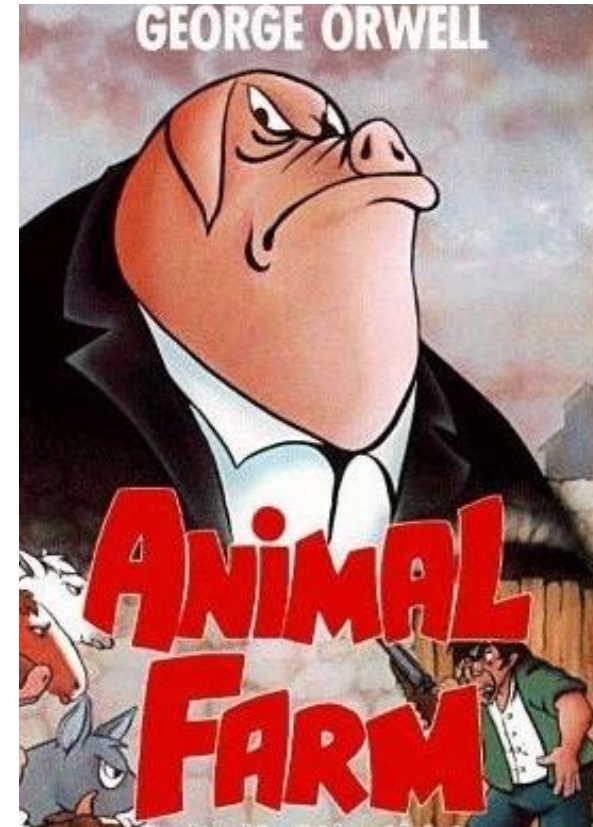
Fibrinogén

TXA

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

Fájdalom 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.”



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

(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

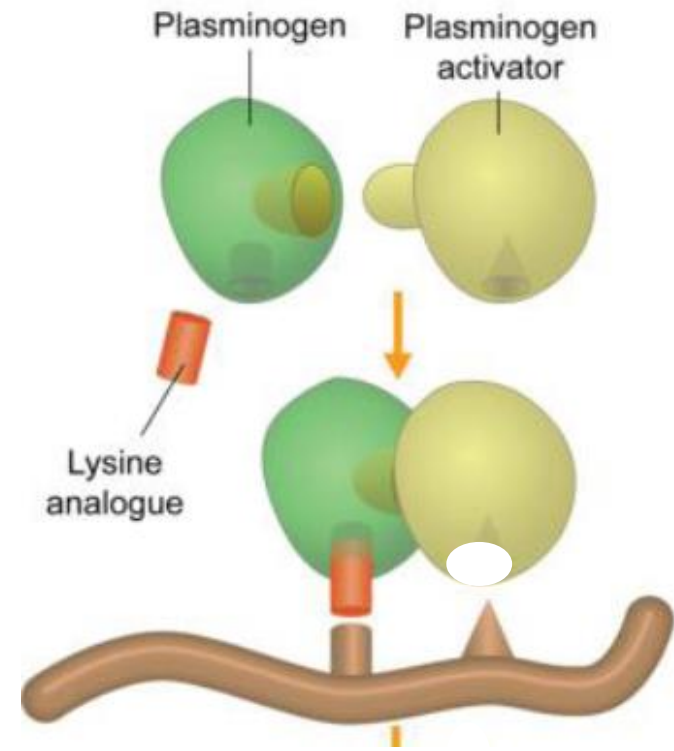
Fibrinogén

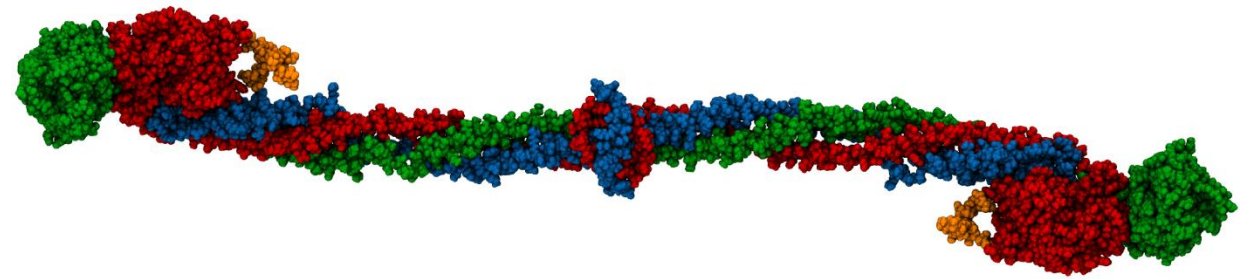
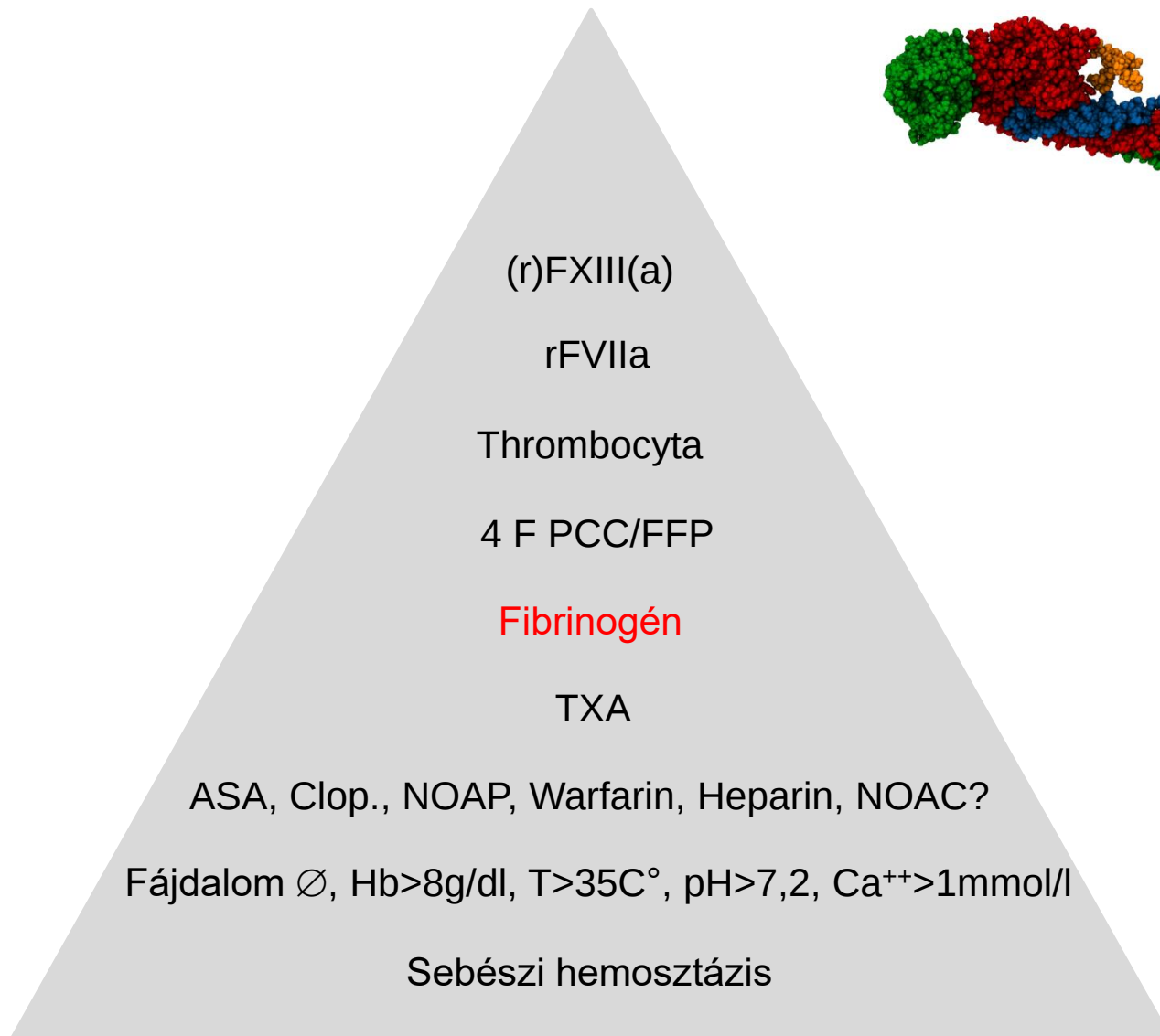
TXA

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

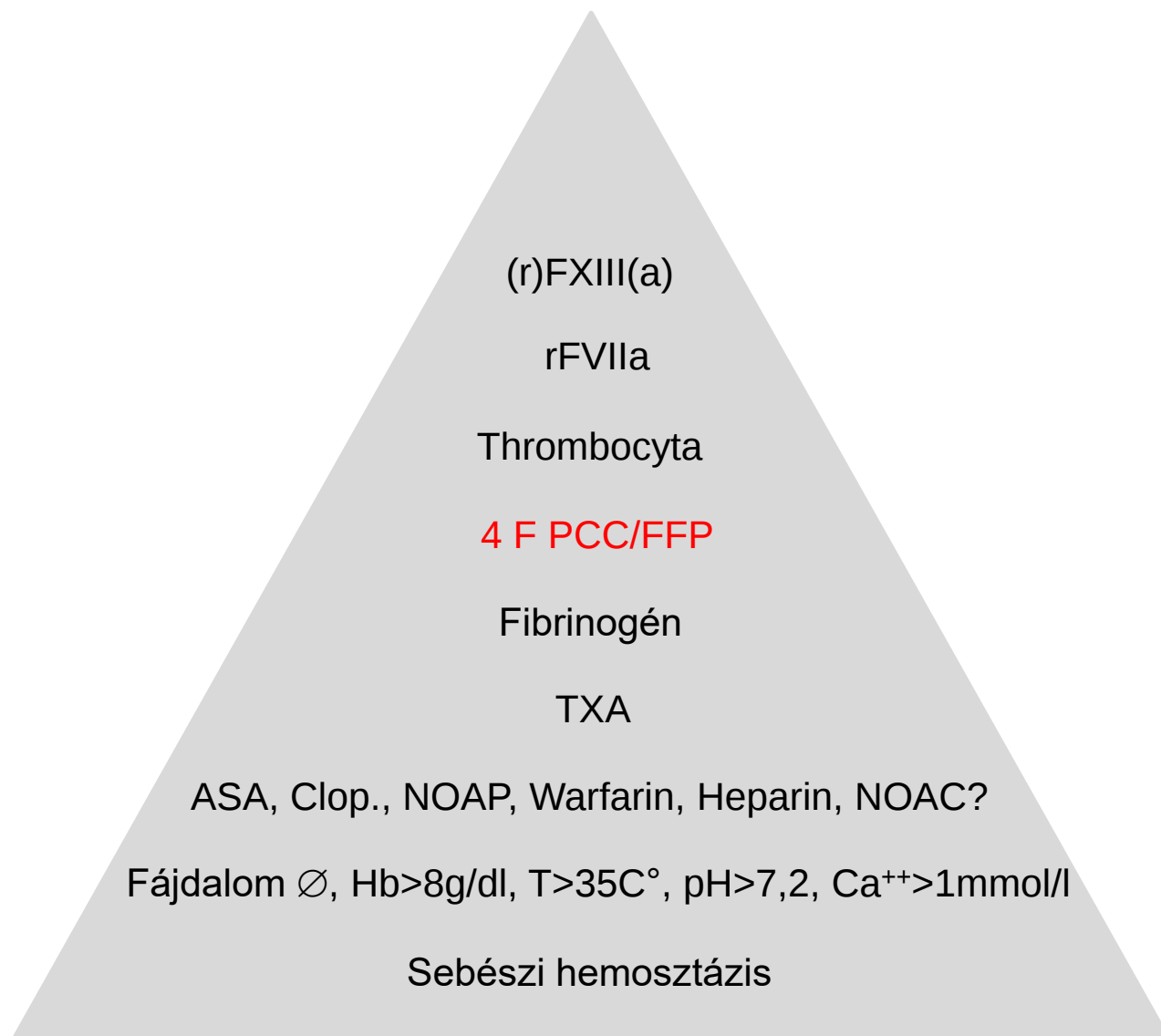
Fájdalom Ø, Hb>8g/dl, T>35C°, pH>7,2, Ca⁺⁺>1mmol/l

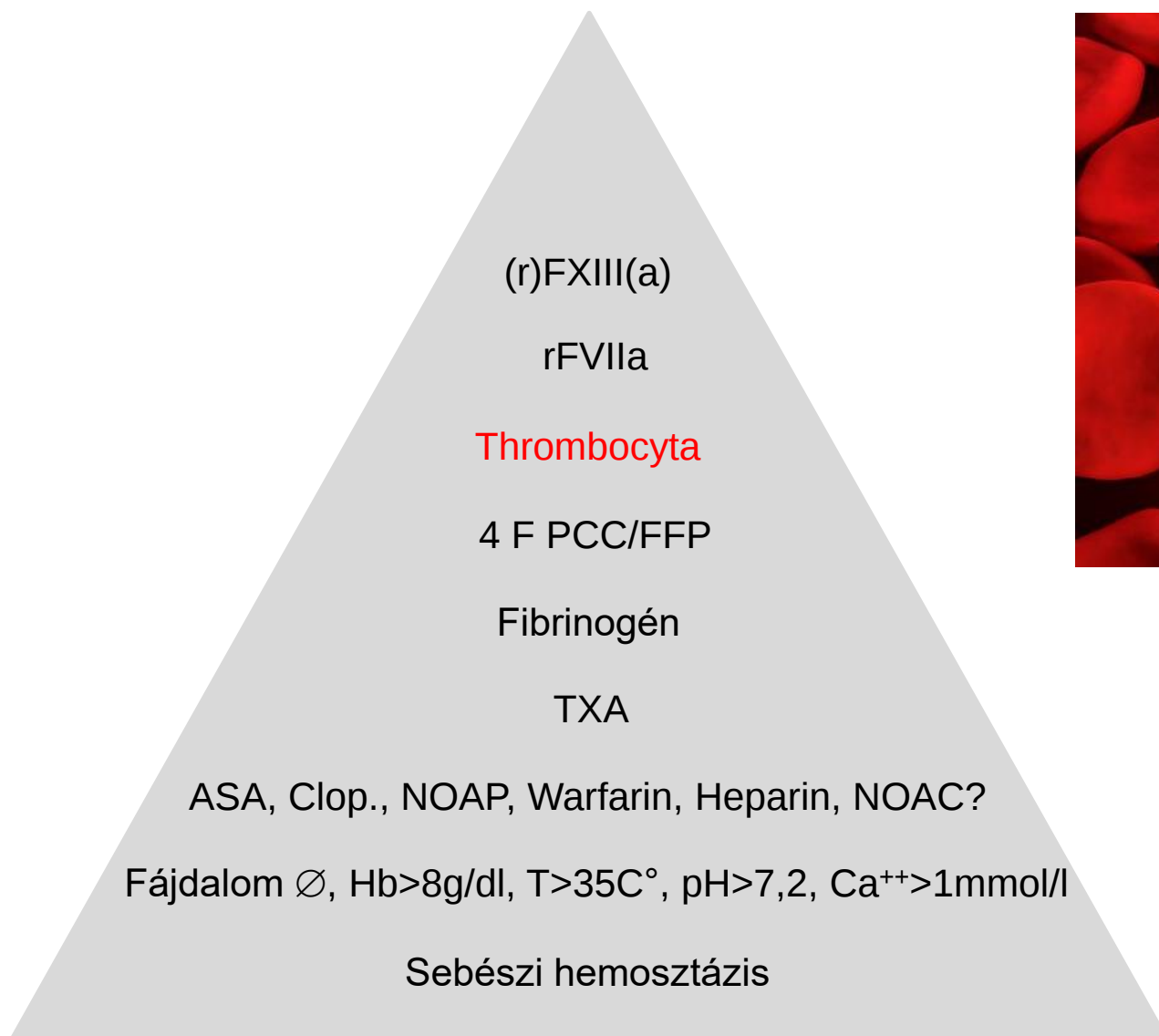
Sebészi hemosztázis



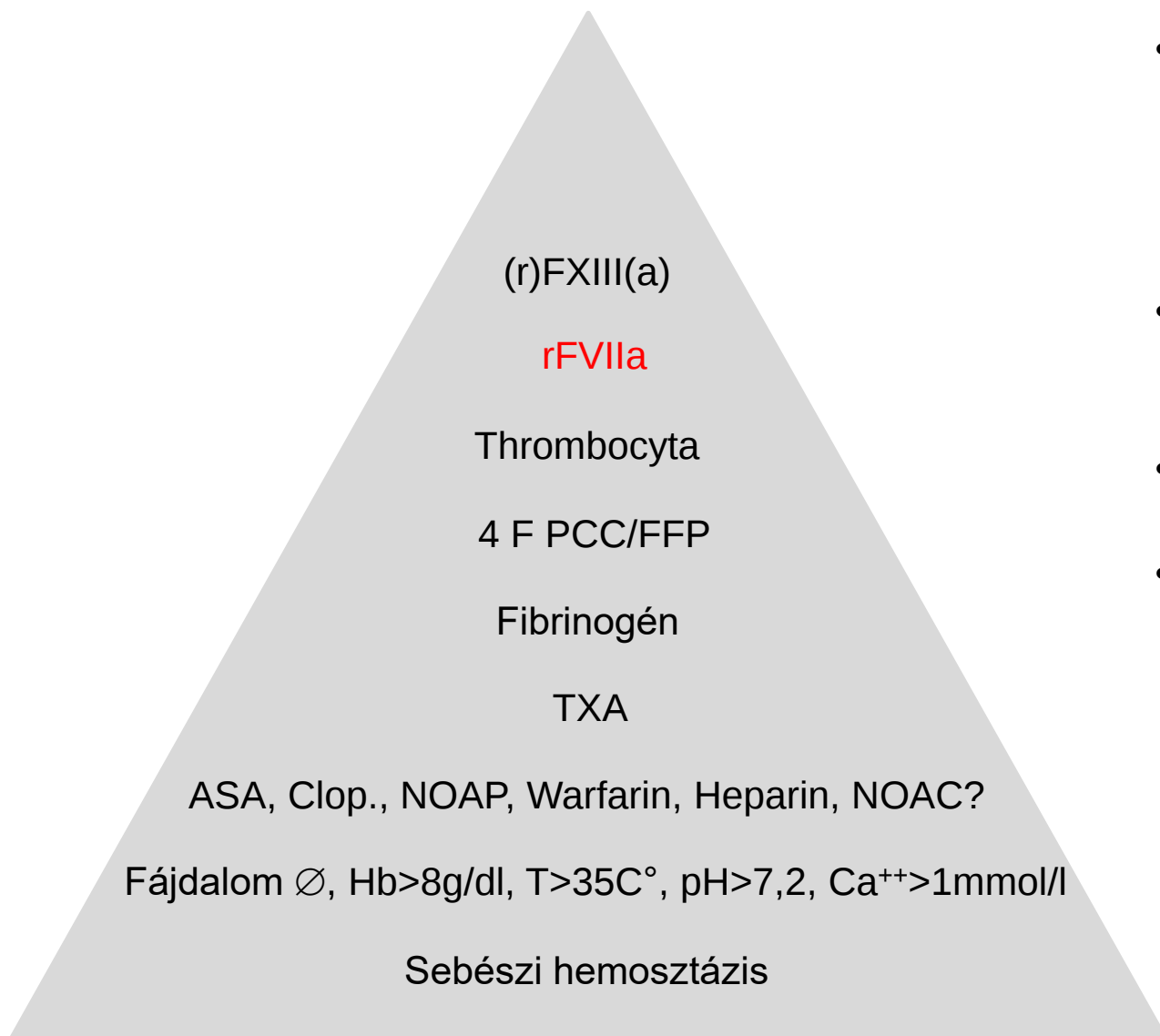


- Fibrinogén: *primus inter pares* helyzet
- Görlinger-háromszög első valódi szubsztitúciós lépése

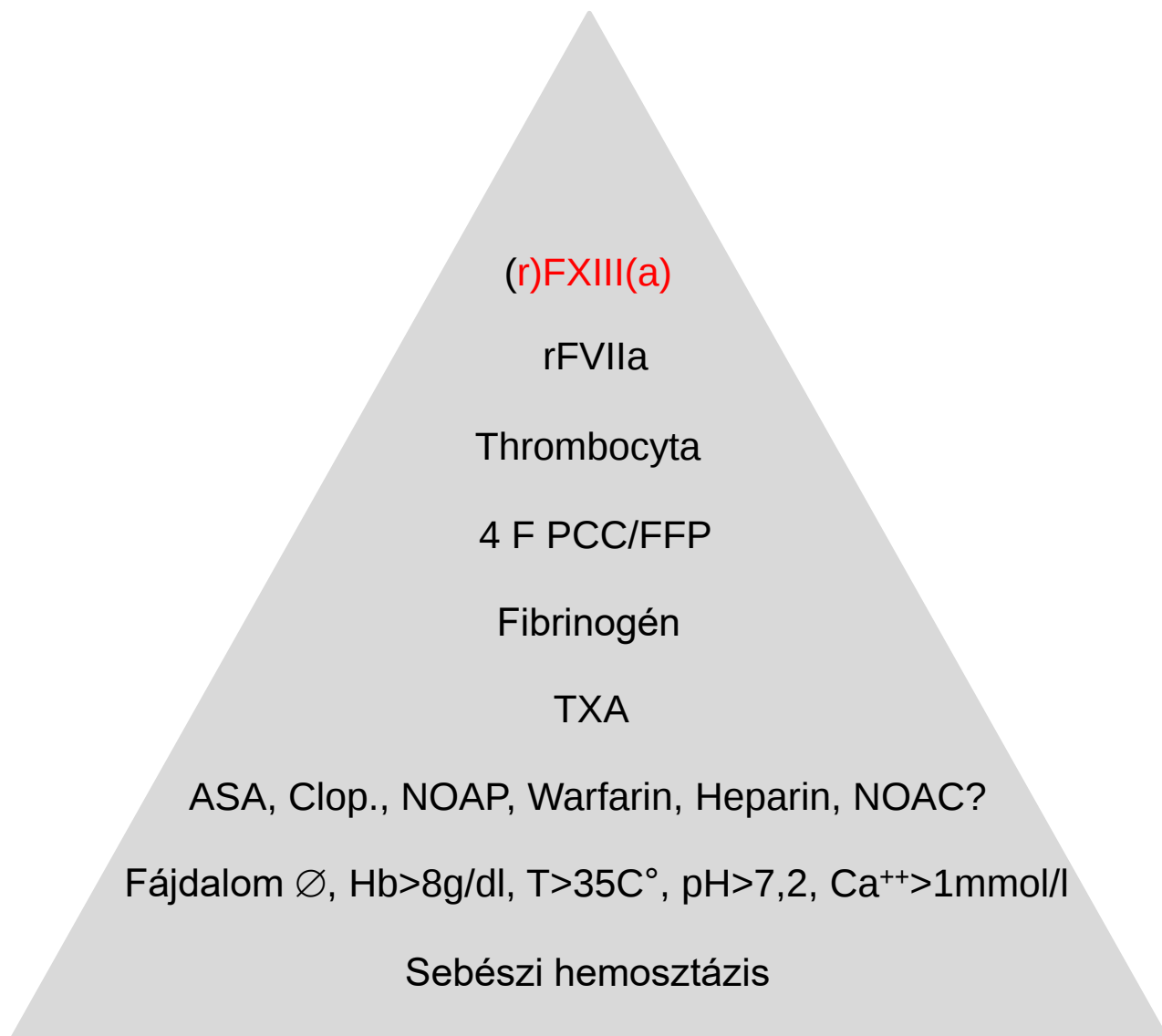




- Magas fibrinogén koncentráció funkcionálisan kompenzálhatja a thrombocyta szám/funkció hiányosságát
- Legnagyobb szöveti antigén terhelés
- Relatív nagy transzfúziós fertőzésveszély



- 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

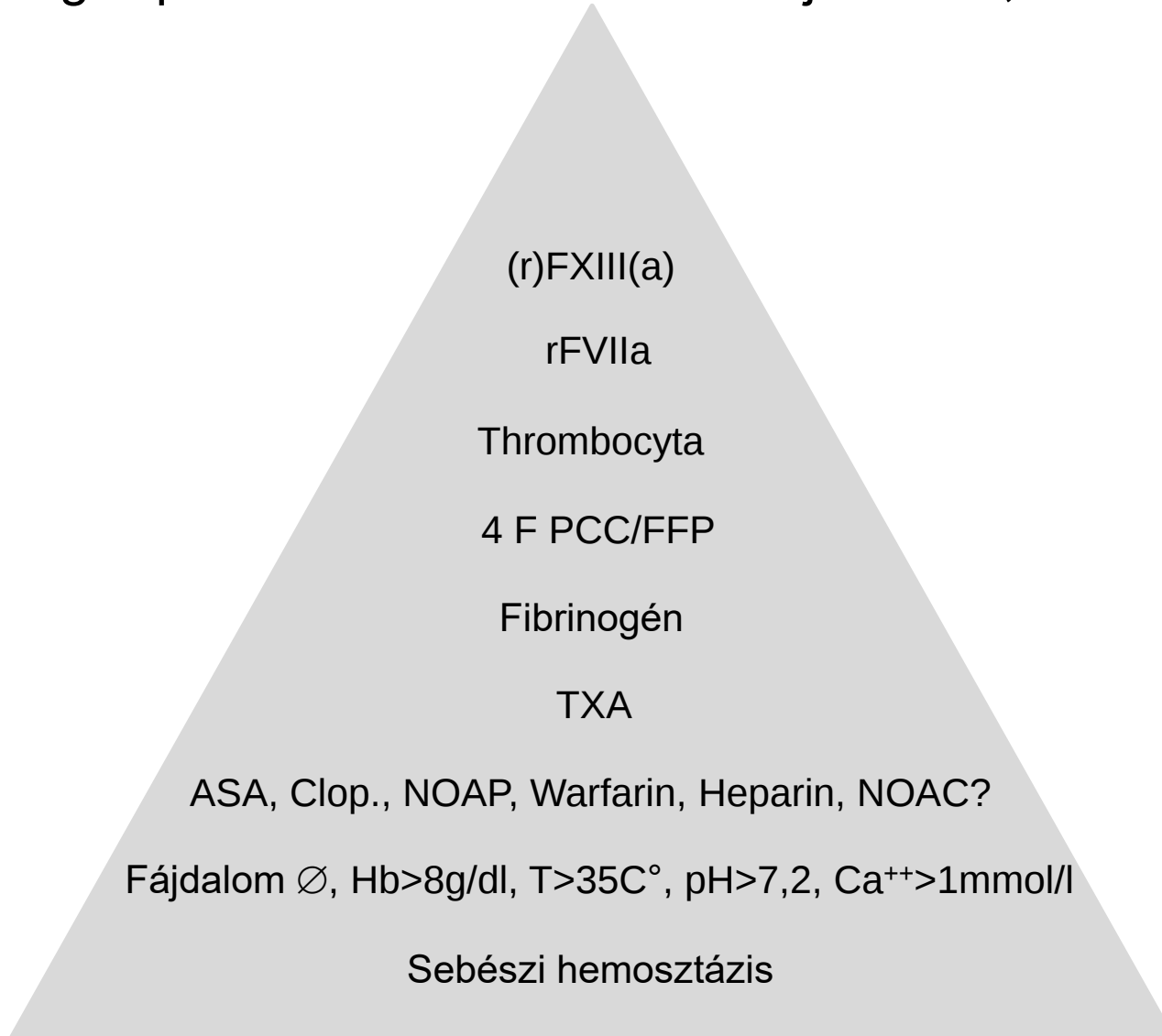
- funkciója
- ideje
- időtartama

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
- Megelőz és természetes

Görlinger-háromszög és a terápiás vezérfonalak elemei

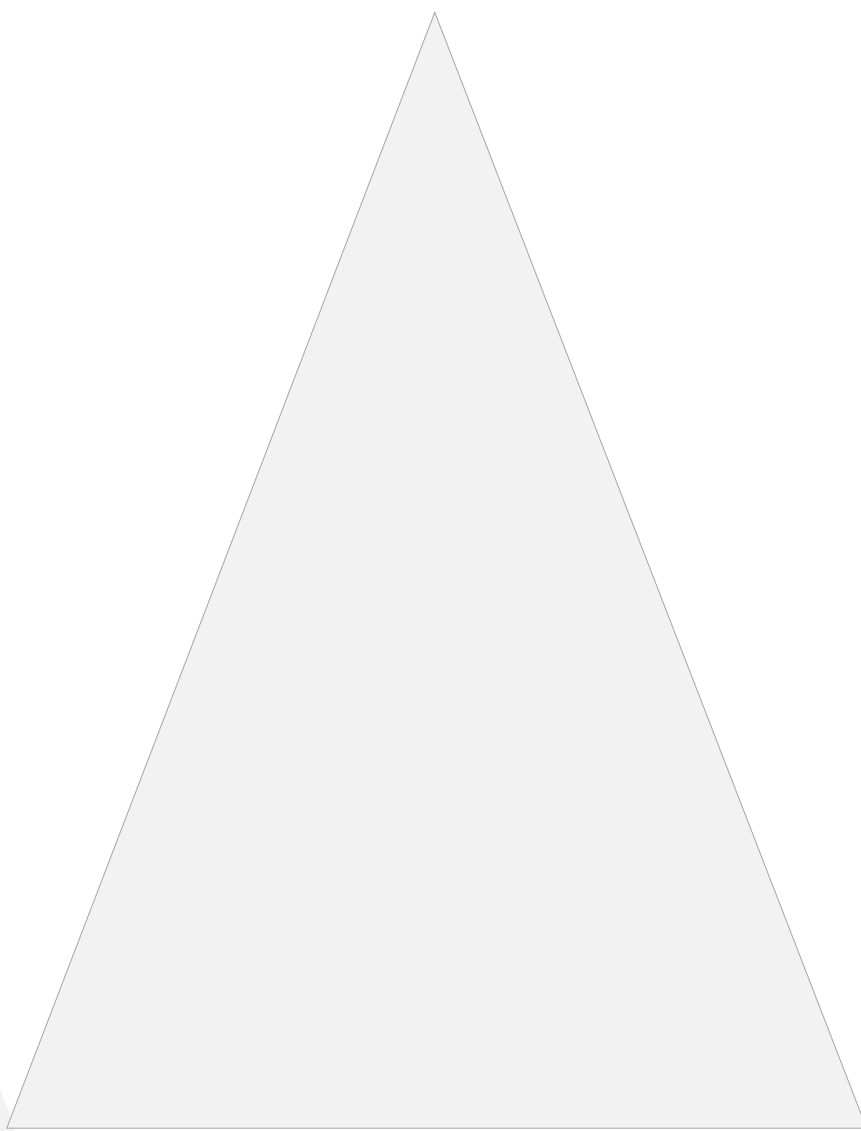
- A masszív vérzés kezelésében a hemosztázis reszuszcitációjára vonatkoznak
- Kezel és mesterséges

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

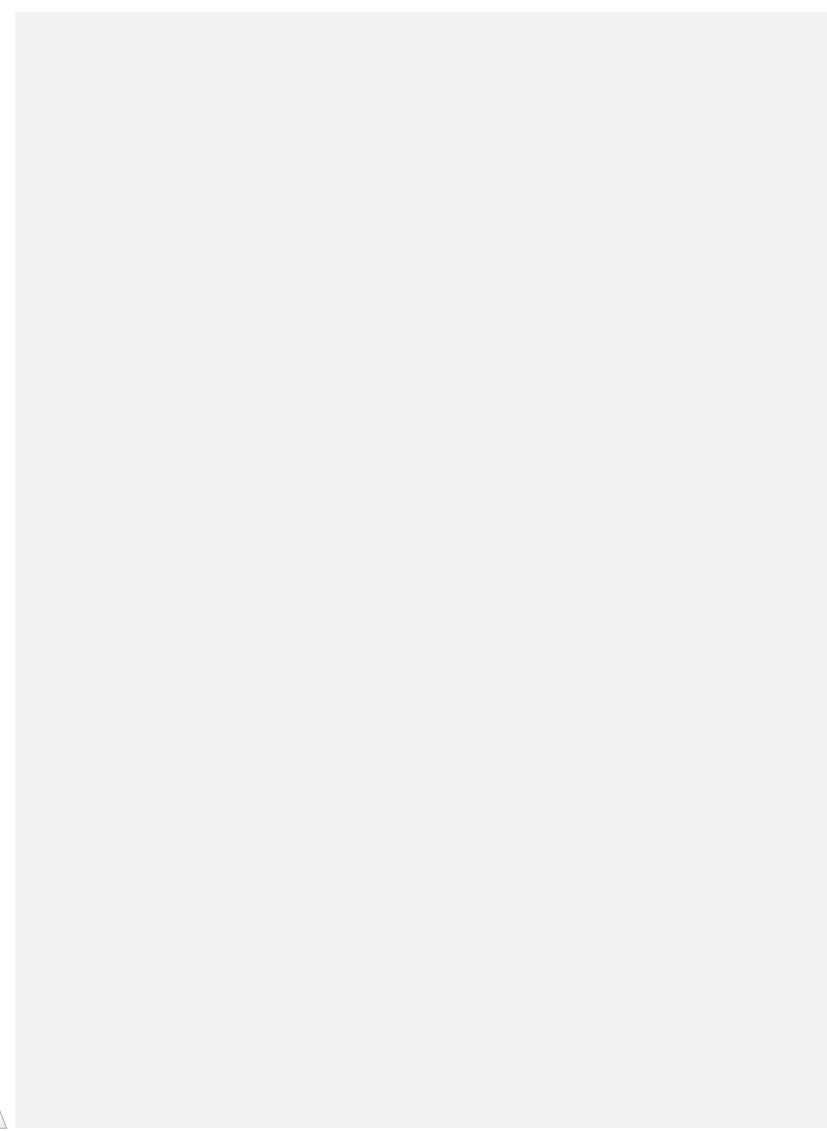


A terhességi hemosztázis fő elemei

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.,



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

Artériás okklúzió

Uterus görcsök

Sebészi hemosztázis

Vérzés gyors kontrollja (Damage c.) (Ch. IV.)

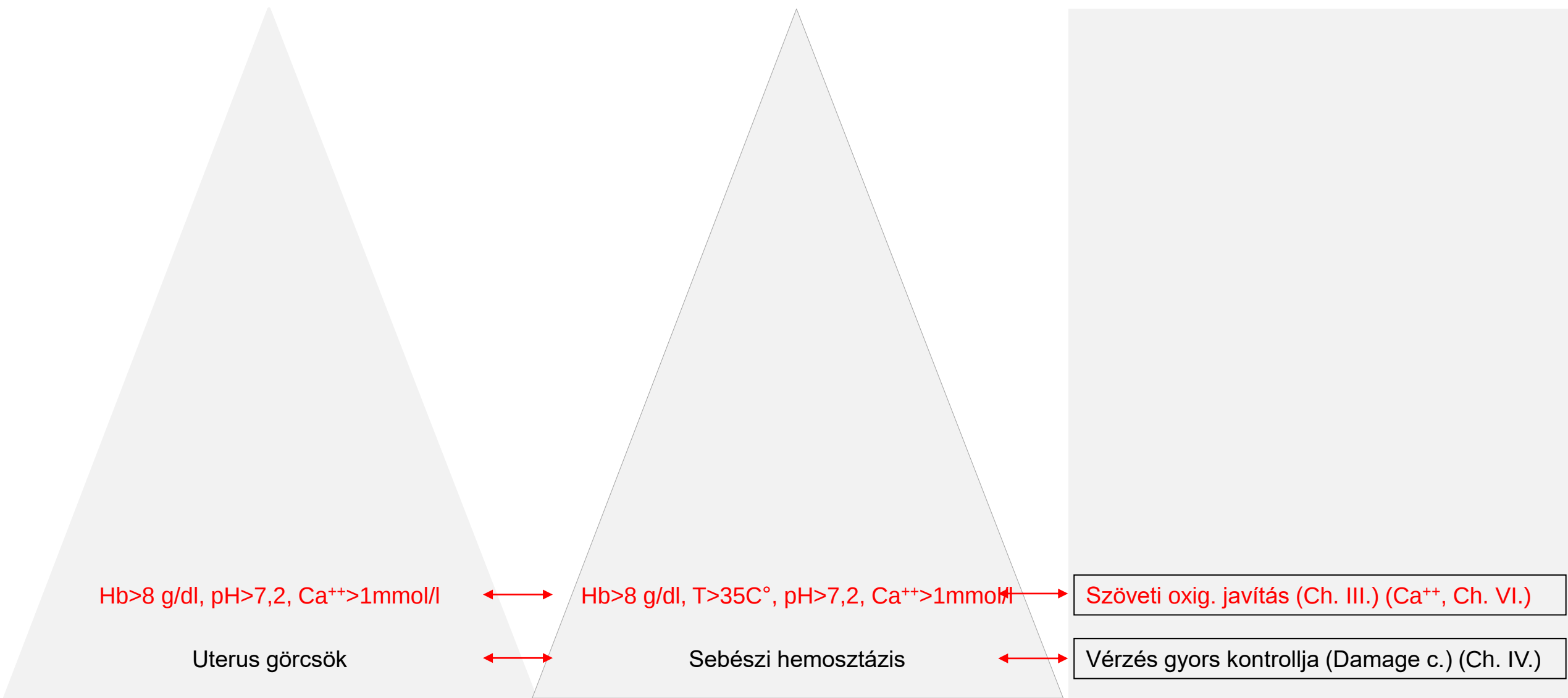
A terhességi hemosztázis fő elemei

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”



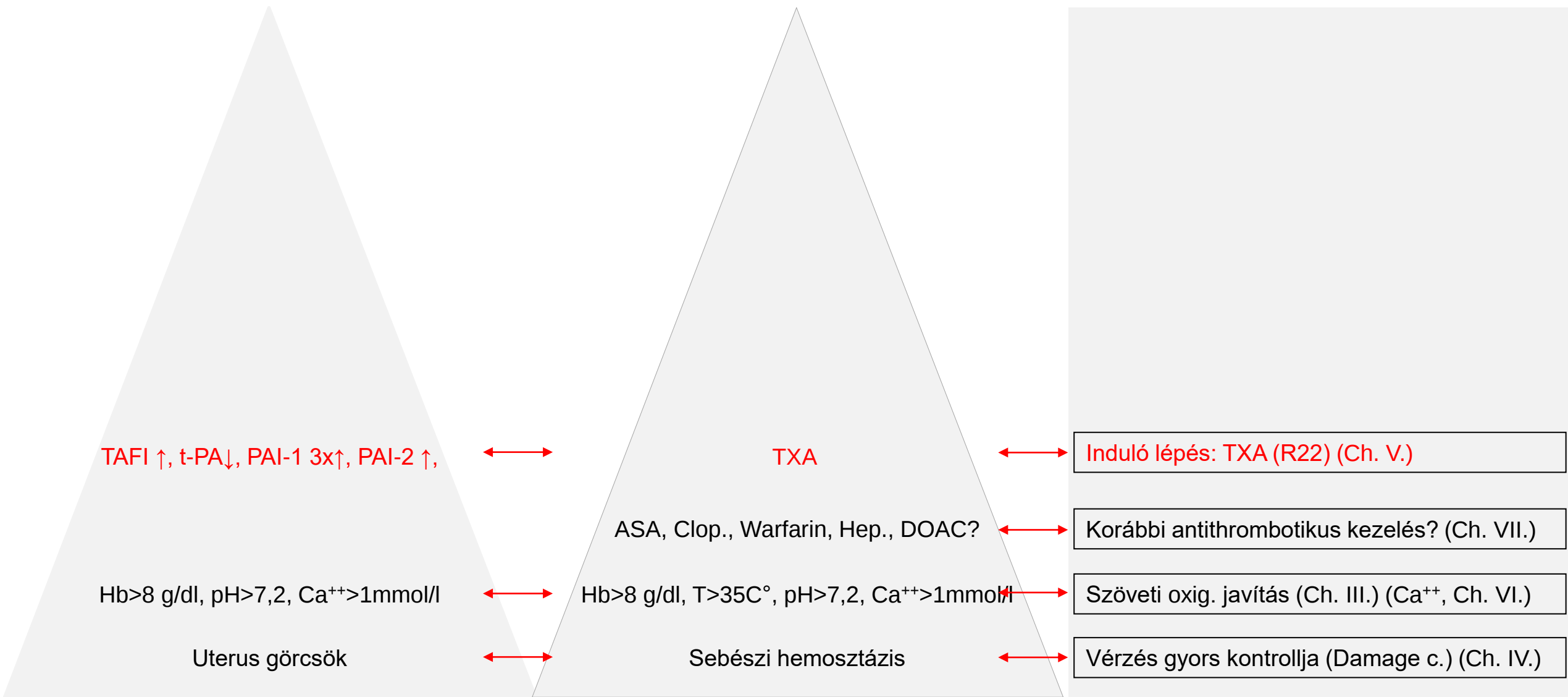
A terhességi hemosztázis fő elemei

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

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.,

Fibrinolízis gátlás

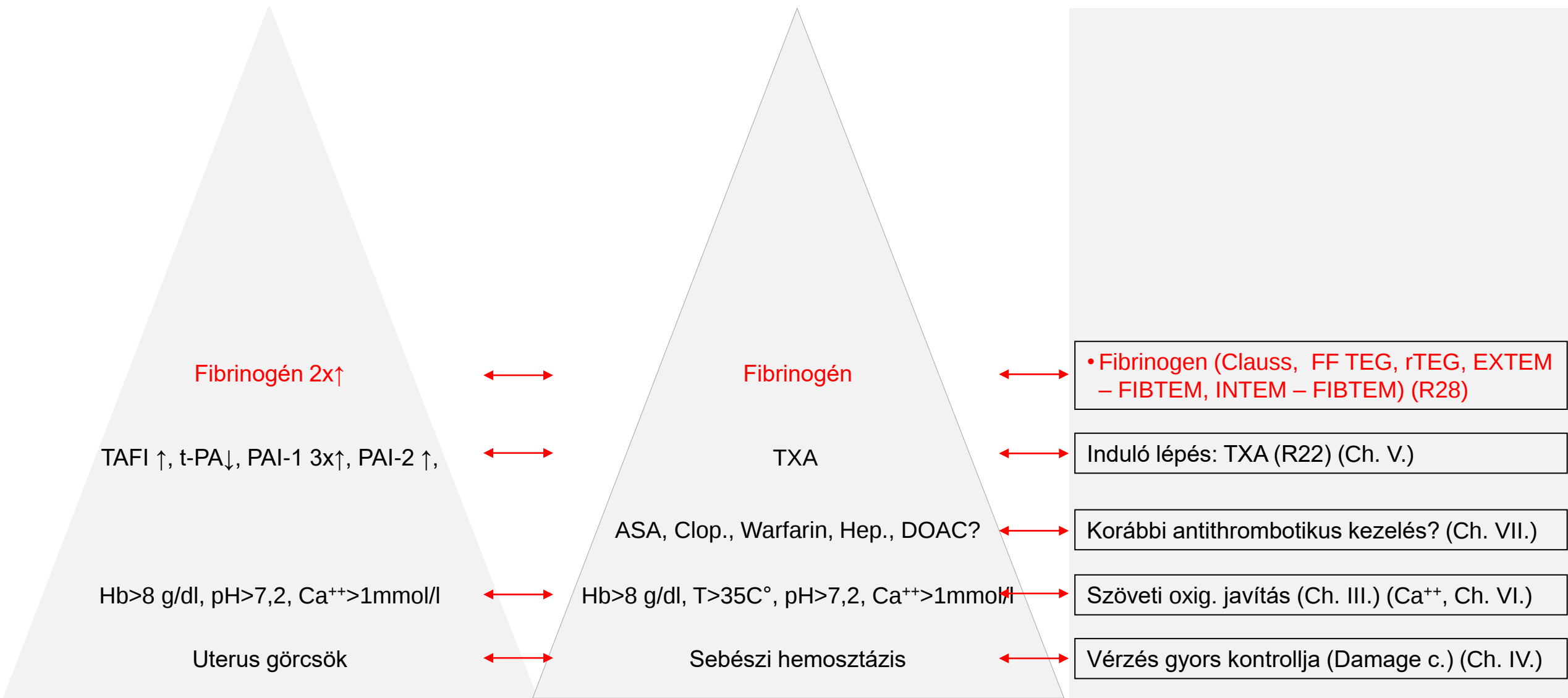


A terhességi hemosztázis fő elemei

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

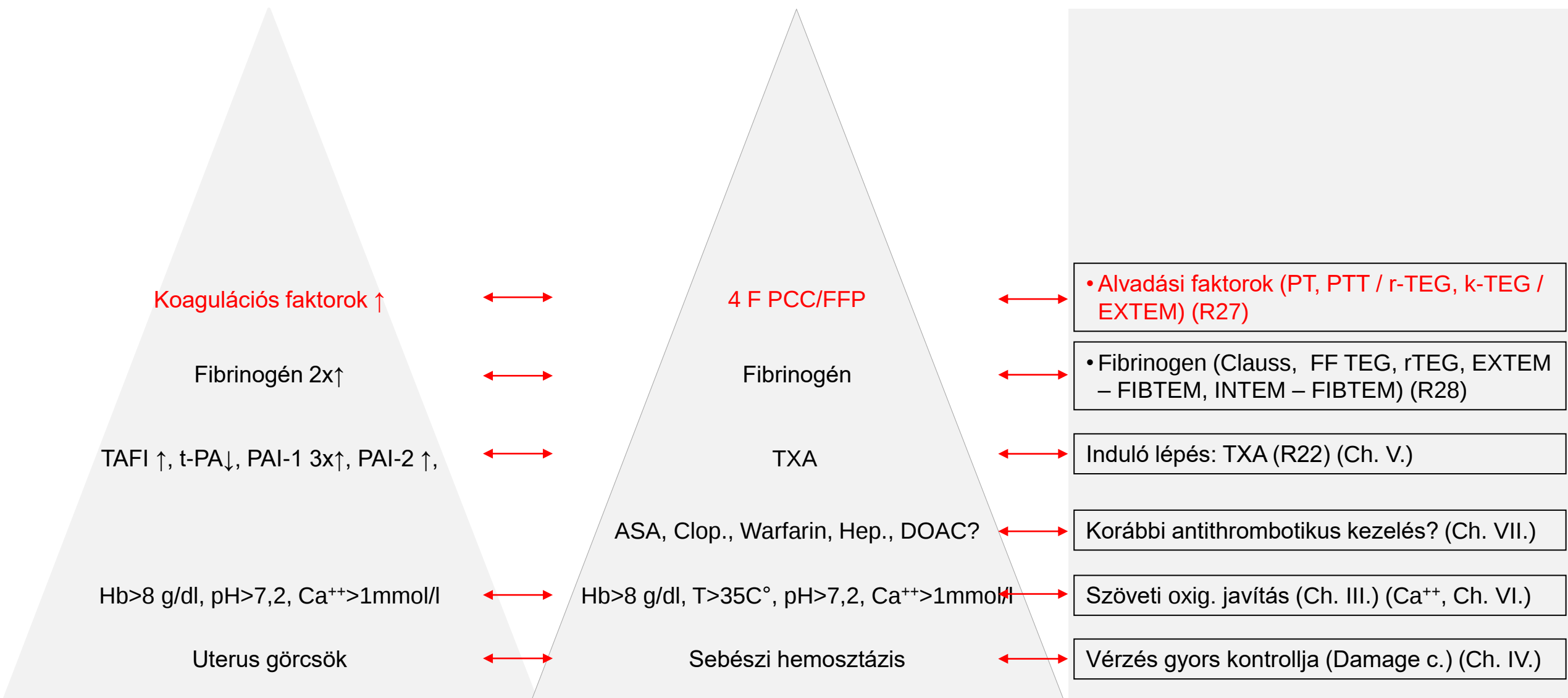


A terhességi hemosztázis fő elemei

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

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

A természetes és terápiás faktor komponensek koherens változása

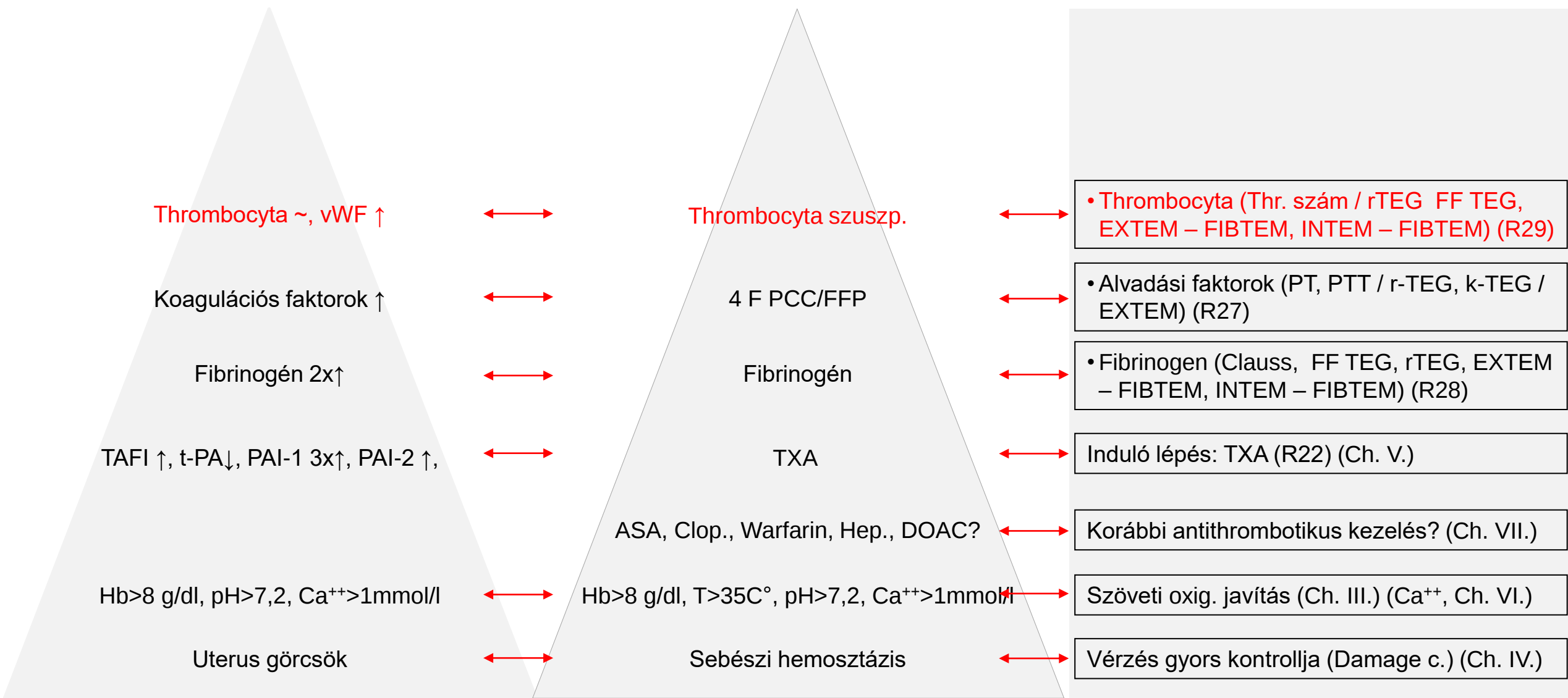


A terhességi hemosztázis fő elemei

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

Prothrombotikus folyamatok sokoldalú és nélkülözhetetlen eleme

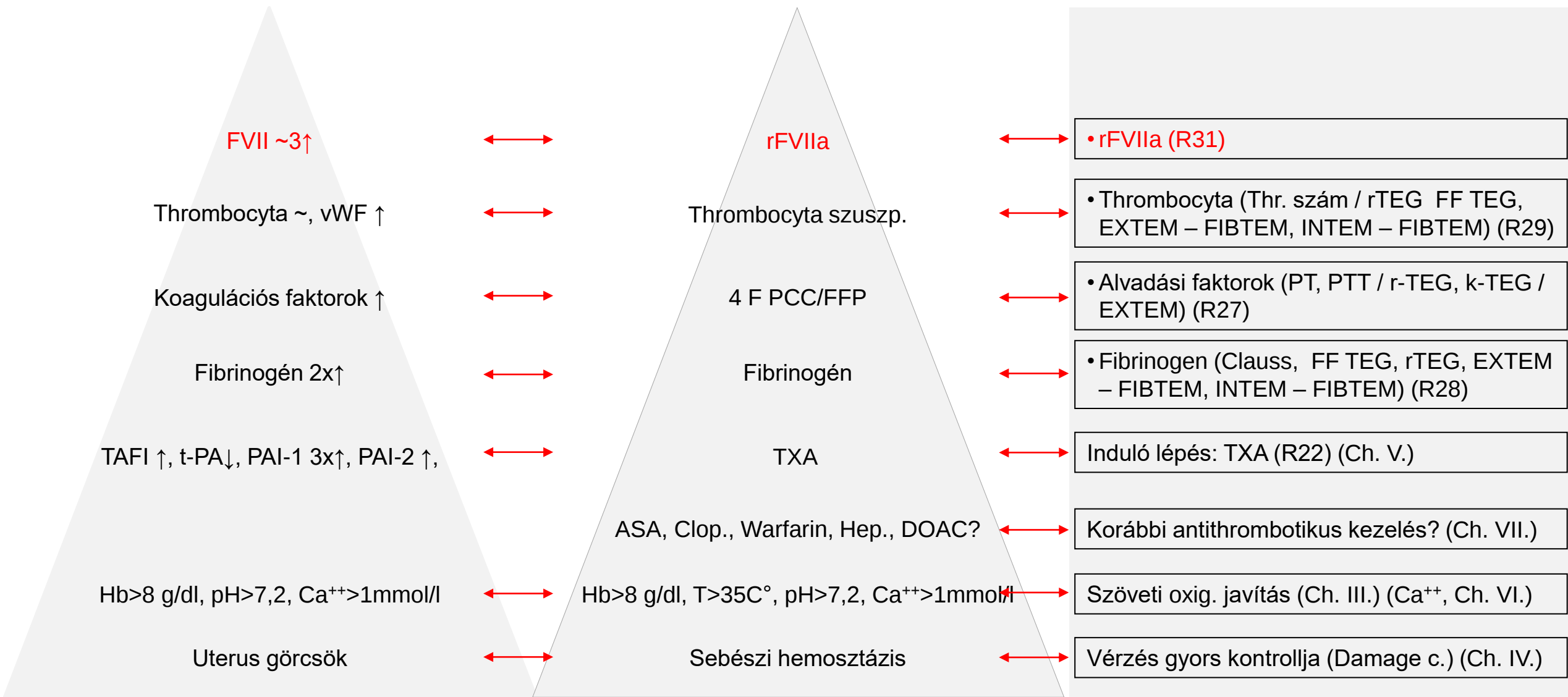


A terhességi hemosztázis fő elemei

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

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

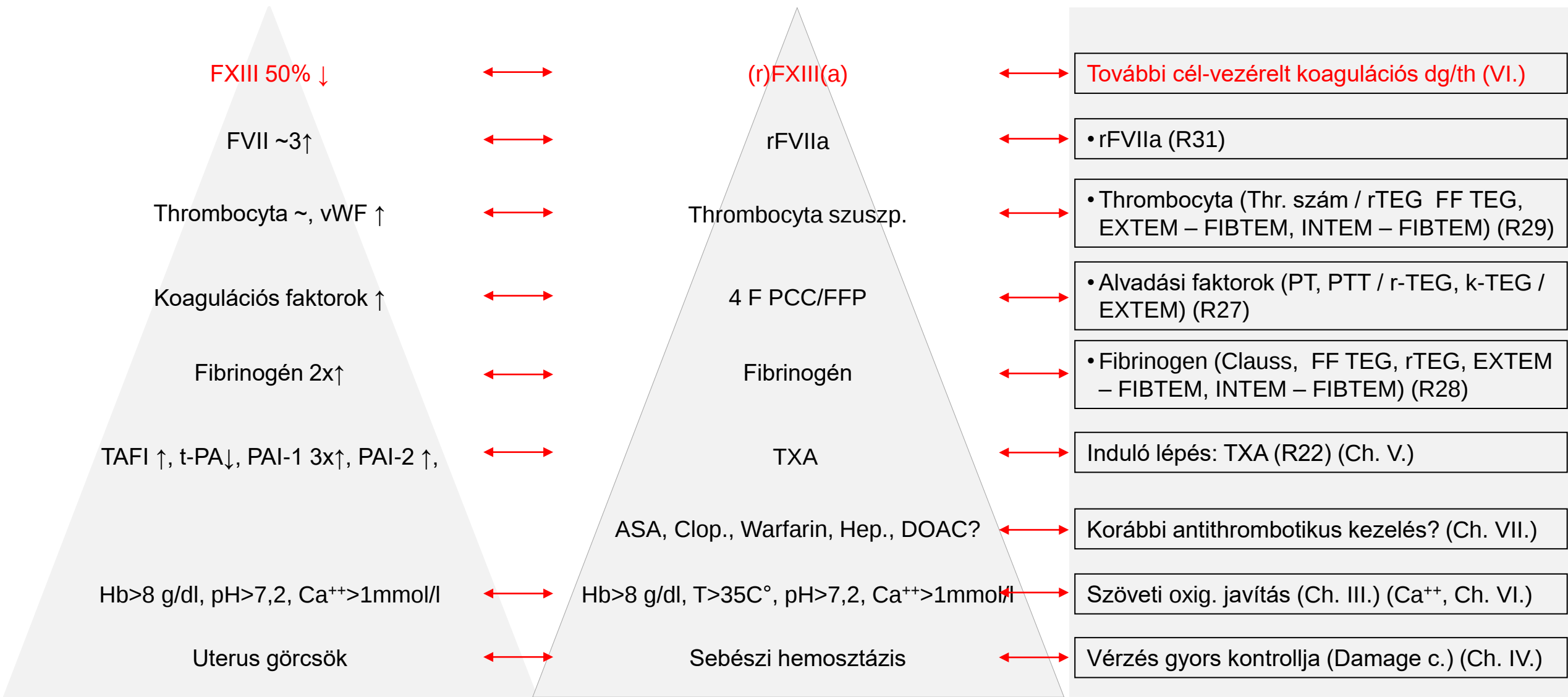


A terhességi hemosztázis fő elemei

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 reszuscitáció fő elemei (Görlinger)

Korai, cél-vezérelt, faktor-alapú, POCT-kontrollált európai traumatológiai hemosztázis reszuscitáció 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 fiziológiás 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

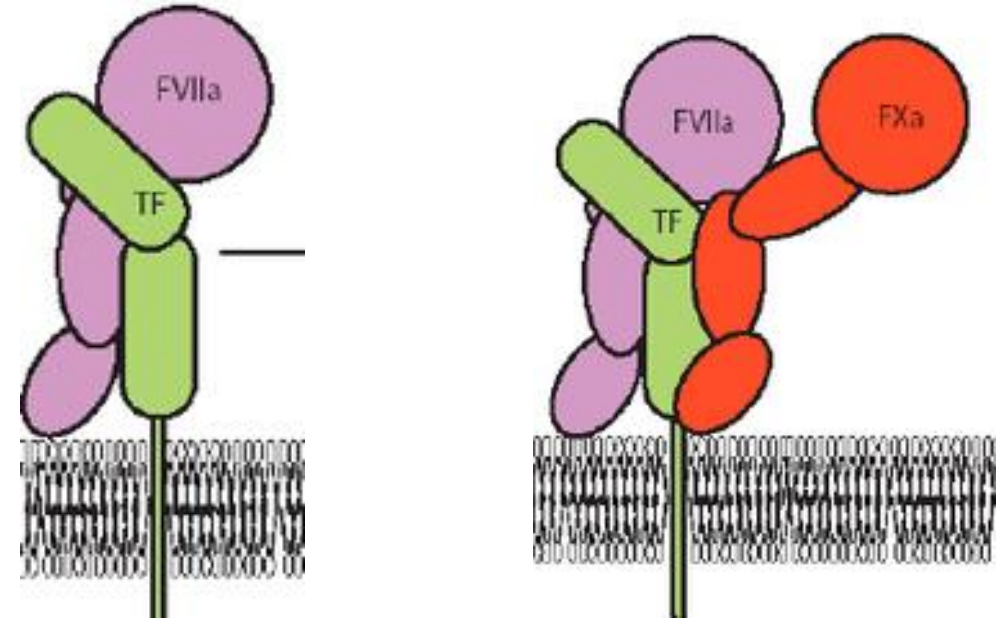


A TF-FVIIa bináris komplex viszont **1000-szer** hatékonyabb X-s faktor aktiválásában, mint az aktivált VII-s faktor (FVIIa) egyedül

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

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

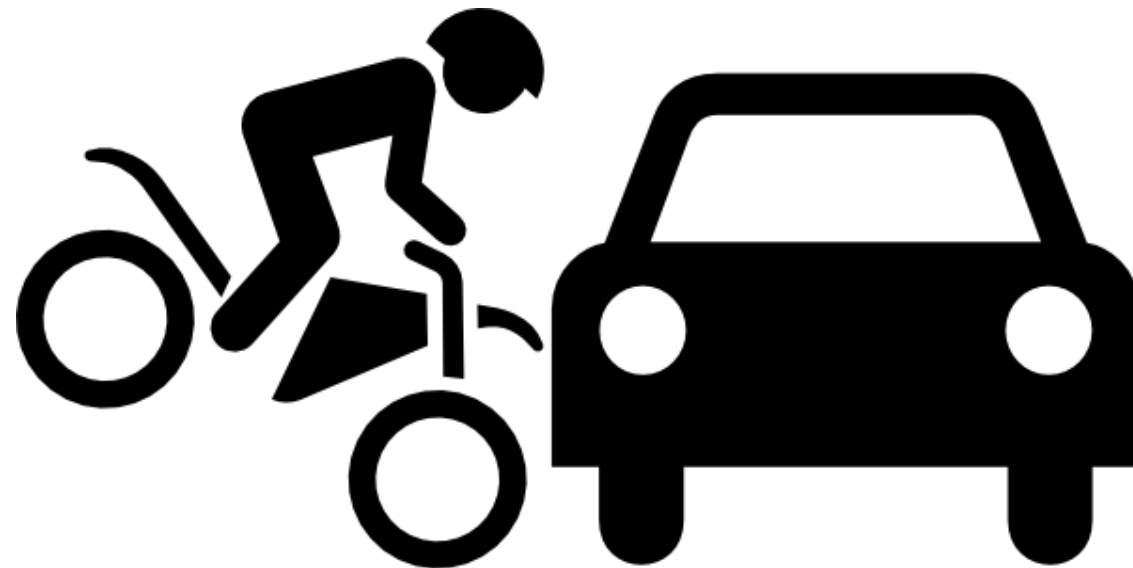
Roberts H. Hematology, McGraw-Hill; 2006.



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

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 transfúzió** kuplungot szétkapcsolja:

- Hemosztázis reszuszcitáció **lehetséges nagytömegű 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...

