



Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság – Hemosztázis Szekció

Kedves Kolléga,

A COVID pandémia felhívta a figyelmet a hemosztázis betegség melletti monitorozásának fontosságára. Magyarországon ma már közel 100 viszkoelasztikus készülék áll rendelkezésre a hemosztázis zavarainak felismerésére, megteremtve a korszerű, cél vezérelt kezelés lehetőségét.

A hemosztázis folyamatainak pontosabb megismerése szemléletváltáshoz, és ahhoz a felismeréshez vezetett, hogy a hemosztázis egyensúlyzavarai „vérelégtelenséghez” (blood failure) vezetnek, amely befolyásolja a kimenetelt: a hemosztázis kapcsolata az immunrendszerrel, meghatározó szerepe kritikus állapotokban elengedhetetlenné teszi monitorizálását diagnosztikai és terápiás céllal. A klasszikus laboratóriumi vizsgálatok a hemosztázis szűk, pillanatnyi keresztmetszetét mutatják, a viszkoelasztikus tesztek első generációi hasznos, de nem mindenre kiterjedő információval szolgálnak a hemosztatikus folyamatok dinamikus értékeléséhez. A ClotPro készülék azonban új, eddig nem, vagy nehezen vizsgálható folyamatokba is betekintést enged, ezzel megnyitja az utat azok korai diagnózisához és a megfelelő terápiás lépésekhez egy rendkívül dinamikus fejlődő területen.

A viszkoelasztikus tesztek alkalmazását mind az European Society of Anaesthesiology, mind a European Society of Trauma and Emergency Surgery terápiás irányelvei ajánlják (1C), és a Nemzeti Véradó és Vérmentő Program szerves részét alkotják.

A ClotPro készülékek alkalmazásával kapcsolatban egyelőre kevés adat áll rendelkezésre, ezért a MAITT Hemosztázis Szekciója a 2013-ban megjelent szakmai ajánlás kiegészítéseként ezzel az összefoglalóval támpontot kíván adni ahhoz, hogy a különböző klinikai helyzetekben milyen mérést, tesztet érdemes végezni a ClotPro készülékkel, az eredményeket hogyan kell értékelni, és jelen tudásunk, tapasztalataink szerint hogyan orvosolhatjuk a görbék által jelzett egyensúlyzavarokat. Bemutatunk a klinikai gyakorlatban gyakran előforduló egyensúlyzavarokra jellemző görbéket is.

Hangsúlyozni szeretnénk, hogy a terápiás beavatkozásokat az orvos a beteg állapotától függően, saját döntése alapján alkalmazhatja. Az összefoglaló segítséget nyújt ahhoz, hogy a viszkoelasztikus diagnosztika és cél vezérelt terápia a napi gyakorlat része legyen perioperatív és sürgősségi esetekben vagy az intenzív kezelésben.

Kiadványunk nyomtatott és digitális formában is elérhető és frissítésre kerül újabb kutatási eredmények vagy irányelvek megjelenésével.

Prof. Gál János
MAITT elnöke

Dr. Fazakas János PhD.
MAITT Hemosztázis Szekció elnöke

Prof. Fülesdi Béla
MAITT Tudományos Bizottság elnöke

Prof. Babik Barna
MAITT Hemosztázis Szekció vezetőségi tagja

Dr. Smudla Anikó PhD.
MAITT Hemosztázis Szekció vezetőségi tagja

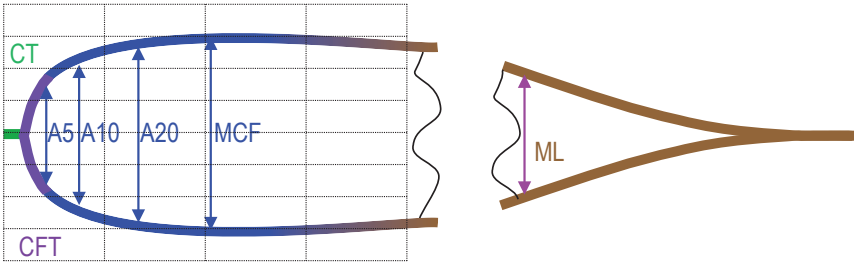
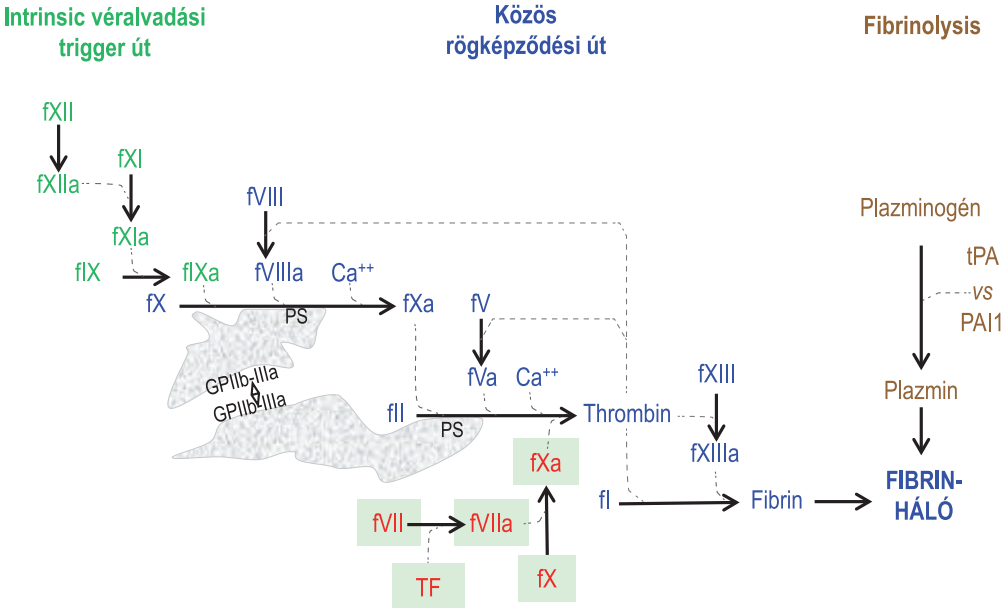
Nemzeti Véradó és Vérmentő Program 3 pillére

	Preoperatív időszak	Intraoperatív időszak	Posztoperatív időszak
A vérkép rendezése, lehetőség szerint transzfúzió nélkül	Restriktív transzfúziós gyakorlat: az allogén vérkészítmények megfontolt használata (a transzfúziós trigger gondos, individuális meghatározása; tünetmentes és krónikus vagy hiányanaemiát ne kezeljünk transzfúzióval)		
	■ Az anaemia – korai felismerése – etiológiájának tisztázása – oki és gyógyszeres kezelése (vaspótlás, EPO, B12-vitamin, folsav stb.) ■ Elektív műtét tervezett időpontjának meghatározása a vérkép ismeretében (is) történjen	■ Elsősorban a vérvesztés csökkentése (lásd a vérvesztés minimalizálása – intraoperatív időszak) ■ Gondos preoperatív előkészítés (lásd a preoperatív időszak oszlopban) révén érhető el	■ Az anaemia – etiológiájának tisztázása – oki és gyógyszeres kezelése (vaspótlás, EPO), megfelelő táplálás, vitaminok és nyomelemek bevitele ■ Infekciók megelőzése és kezelése
A vérvesztés minimalizálása	A iatrogén vérvesztés minimalizálása: a vérvételek számának racionalizálása, kis mennyiségű frakciók levétele A homeostasis fenntartása: normothermia, a sav-bázis háztartás egyensúlyának biztosítása, az iCa-szint fenntartása		
	■ A haemostasis veleszületett és/vagy szerzett zavarainak időben történő felismerése (kérdőív, szükség esetén laborvizsgálat, szakkonzíliumok) ■ Az ok ismeretében a haemostasiszavar rendezése Indokolt esetben a haemostasira ható gyógyszerek időben történő kihagyása vagy hatásuk felfüggesztése (faktorkoncentrátumok célzott használata preferált az allogén vérkészítmények alkalmazásával szemben)	■ Vérzés esetén VE POC-tesztrel monitorozott célzott kezelés, faktorkoncentrátumok preferálása, a szekunder coagulopathia megelőzése, helyi protokoll alkalmazása ■ Atraumatikus sebészeti technika ■ Minimálinvazív beavatkozások preferálása ■ Gondos sebészi vérzéscsillapítás ■ Lokális hemosztriptikumok szükség szerinti alkalmazása ■ Autológ vérmentő technika alkalmazása (cell saver), autológ vér (re)transzfúziója ■ Kontrollált hypotensio megfontolt alkalmazása ■ Regionális anesztézia preferálása	■ A posztoperatív vérzés követése, kezelése ■ A szekunder coagulopathia megelőzése, kezelése (faktorkoncentrátumok preferálása) ■ Autológ vérmentési eljárások ■ A posztoperatív vérzés és anaemia kialakulásának megelőzése (stresszulus-profilaxis, egyénre szabott haemostasis/antikoaguláció biztosítása, anaemiát fokozó gyógyszerhatások felismerése és lehetőség szerinti megszüntetése)
Az anaemiával szembeni tolerancia fokozása	Az O2 kereslet/kínálat ideális arányának biztosítása, az O2-adósság elkerülése A homeostasis fenntartása		
	■ A fiziológiás tartalékok és rizikótényezők felmérése, rendezése, a társbetegségek megfelelő kezelése ■ A várható és tolerálható vérvesztés összevetése ■ Individualizált kezelési terv előzetes készítése, majd alkalmazása, rendszeres revidálása	■ Az O2-felhasználás minimalizálása: narkózis mélysége, fájdalomcsillapítás, szükség szerint izomrelaxáció, stb. ■ Megfelelő O2-kínálat biztosítása: normovolaemia, O2, inotrop szerek, stb.	■ Az O2-felhasználás minimalizálása: légzéstámogatás, lázcillapítás, fájdalomcsillapítás, szedáció, stb. ■ Megfelelő O2-kínálat biztosítása

Forrás: A perioperatív vérgazdálkodási program alapelvei. Orvosi hetilap 161. évf. 37.szám 1554-1568. The three-pillar matrix of patient blood management Best Practice and Research Clinical Anesthesiology 27 (2013) 69-84

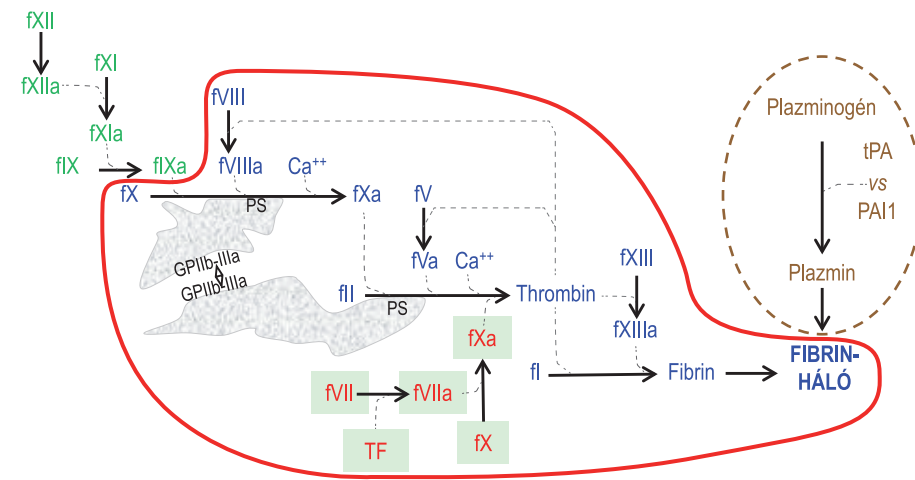
ClotPro paraméterek értelmezése

	Élettani jelentés	Klinikai jelentés	Kóros, ha
CT	- Alvadási faktorok aktiválódása - Thrombin formáció	Alvadási folyamat kezdete	- Faktor szint alacsony - Erős antikoaguláns aktivitás
CFT	- Alvadási faktorok amplifikációja - Fibrinszálak megjelenése	Alvadék kialakulása	- Fibrinogén hiány és/vagy - Thrombocyta szám/funkció zavar
A5	Alvadék expanszió	Alvadék erősség	Lásd MCF
A10	Alvadék expanszió	Alvadék erősség	
A20	Alvadék expanszió	Alvadék erősség	
MCF	- Alvadék expanszió - Fibrinháló stabilizációja	Alvadék erősség	- Fibrinogén hiány és/vagy - Thrombocyta szám/funkció zavar
ML	Fibrinolysis dinamikája	Alvadék feloldódása	- tPA fokozott szintézis - tPA csökkent clearance (májlaesio) - PAI1 fokozott szintézis (szepszis)
LT	Fibrinolysis modellezett dinamikája rtPA adása után a küvettában (csak TPA-test-en)	Fibrinolysis (relatív) inszufficiencia?	PAI1 túlsúly endothel gyulladásos fenotípus kialakulása mellett (szepszis, súlyos COVID-19)

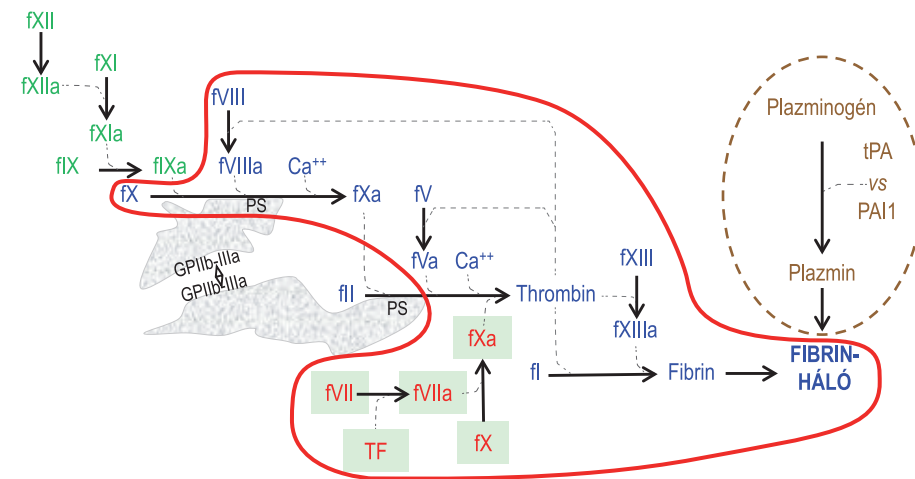


Véralvadási folyamatrészek *ex vivo* viszkoelasztikus modellezése ClotPro segítségével

EX-test	
Küvetta-reagensek	Szöveti faktor, CaCl_2 , polybrene (heparin közömbösítés)
Hatásmechanizmus	Szöveti faktor az extrinsic aktivációt indítja
Leképzett kórélettan	Extrinsic és közös út aktiválása, és esetleg fibrinolysis
Leképzett klinikai folyamat	Alvadék képződés potenciálja és dinamikája szöveti sérülés esetén
Mikor kórjelző?	Extrinsic véralvadási út faktorainak hiánya (warfarin terápia, májkárosodás)
Megjegyzés	PT-vel analóg, de az elsődleges cél nem a ~4% thrombin, hanem teljes rög



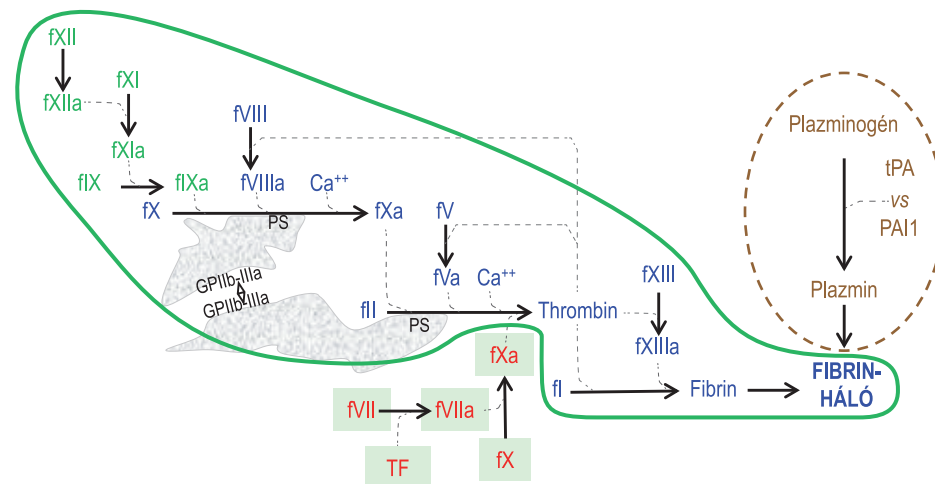
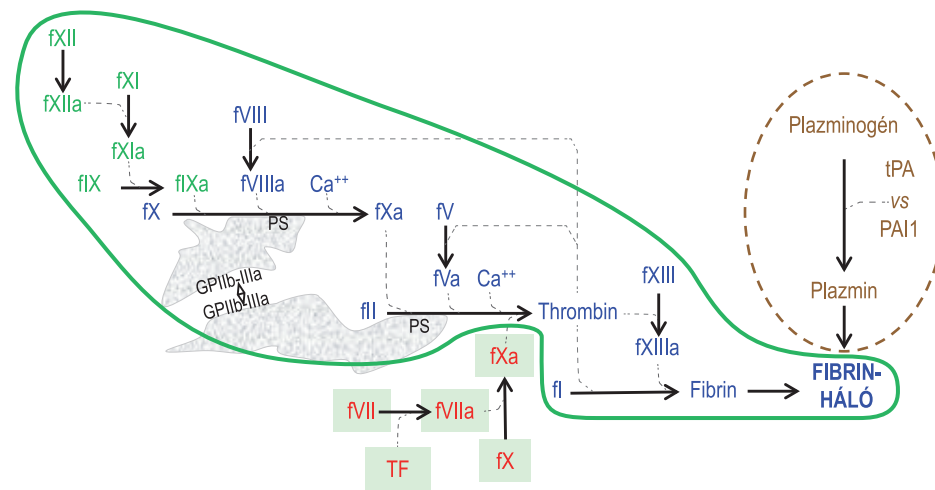
FIB-test	
Küvetta-reagensek	Szöveti faktor, Ca^{++} , polybrene (heparin közömbösítés), és cytochalasin D, és GPIIb-IIIa blokkoló
Hatásmechanizmus	Extrinsic aktiváció egyidejű thrombocytá gátlással
Leképzett kórélettan	Extrinsic és közös út aktiválása a thrombocyták hatásának kikapcsolásával, valamint esetleg fibrinolysis
Leképzett klinikai folyamat	A szekunder alvadásra korlátozott alvadék-képződés potenciálja és dinamikája sérülés esetén
Mikor kórjelző?	Extrinsic véralvadási út faktorainak hiánya (CT), valamint fibrinogén hiány (MCF)
Megjegyzés	EX-test-el összehasonlítva a fibrinogén hozzájárulása az alvadékhoz kvalitatívan jellemezhető



Véralvadási folyamatrészek *ex vivo* viszkoelasztikus modellezése ClotPro segítségével

IN-test	
Küvetta-reagensek	Foszfolipid (PS), ellagsav (EA), CaCl_2
Hatásmechanizmus	PS: katalizátor felszínként működik, EA: fémionokkal kapcsolódik, és negatív töltésével aktiválja a XII-s faktort
Leképzett kórélettan	Intrinsic és közös út aktiválása, és esetleg fibrinolysis
Leképzett klinikai folyamat	Alvadék képződés potenciálja és dinamikája idegen felszín és a vér találkozása esetén
Mikor kórjelző?	Intrinsic véralvadási út faktorainak hiánya
Megjegyzés	APTI-val analóg, de az elsődleges cél nem a ~4% thrombin, hanem teljes rög

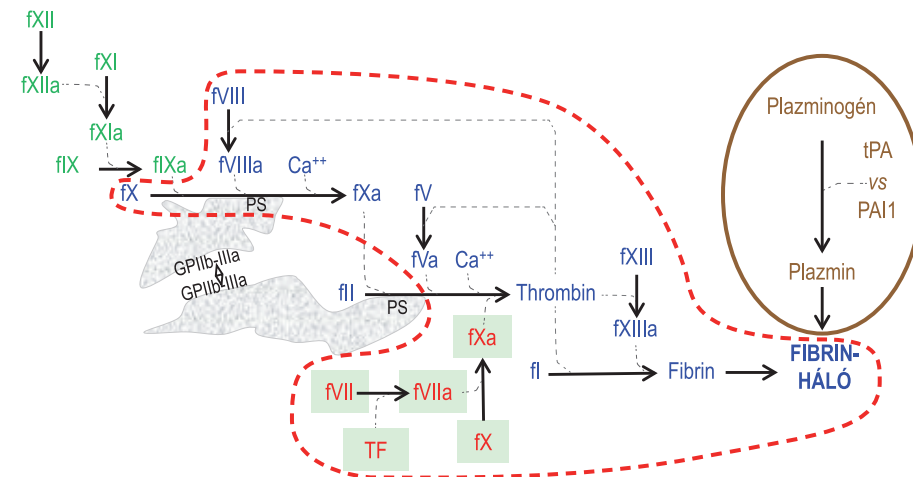
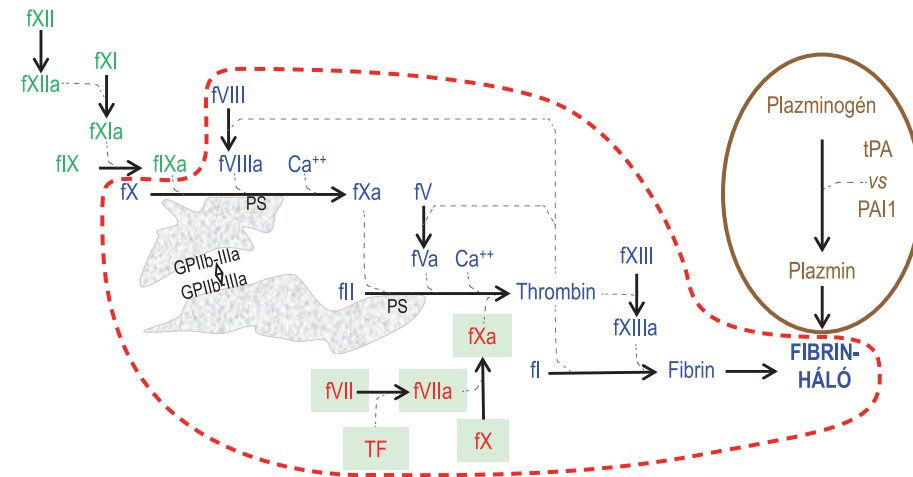
HI-test	
Küvetta-reagensek	Liofilizált heparináz, foszfolipid, ellagsav, CaCl_2
Hatásmechanizmus	PS: katalizátor felszínként működik, EA: fémionokkal kapcsolódik, és negatív töltésével aktiválja a XII-s faktort, heparináz elbontja a heparint
Leképzett kórélettan	Intrinsic és közös út aktiválása, és esetleg fibrinolysis
Leképzett klinikai folyamat	Intrinsic véralvadási út faktorainak hiánya
Mikor kórjelző?	Heparin jelenléte
Megjegyzés	IN-test-el összehasonlítva heparin hatást jelez



Véralvadási folyamatrészek *ex vivo* viszkoelasztikus modellezése ClotPro segítségével

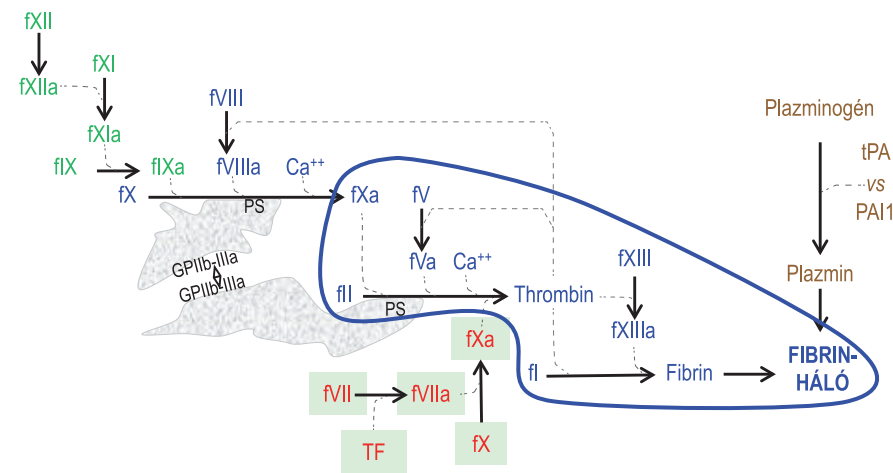
AP-test	
Küvetta-reagensek	Szöveti faktor, CaCl_2 , polybrene, aprotinin
Hatásmechanizmus	Szöveti faktor az extrinsic aktivációt indítja, aprotinin fibrinolysist gátol
Leképzett kórélettan	Extrinsic és közös út aktiválása, és az esetleges (korábbi EX-testen látott) fibrinolysis gátlása
Leképzett klinikai folyamat	Fibrinolysis kimutatása
Mikor kórjelző?	Fokozott lysis miatti vérzésben
Megjegyzés	EX-test-el összehasonlítva a fibrinolysis fokozódása felismerhető

TPA-test	
Küvetta-reagensek	Szöveti faktor, CaCl_2 , polybrene, rekombinánt tPA
Hatásmechanizmus	Szöveti faktor az extrinsic aktivációt indítja, a tPA fibrinolysist stimulál
Leképzett kórélettan	Extrinsic és közös út aktiválása és fibrinolysis
Leképzett klinikai folyamat	Extrinsic véralvadási út, és az exogén (pl. TXA), vagy endogén (pl. súlyos COVID-19) fibrinolysis-gátlás
Mikor kórjelző?	Iatrogén, vagy kóros fibrinolysis
Megjegyzés	EX-test-el összehasonlítva relatív vagy abszolút fibrinolysis inszufficienciát jelez

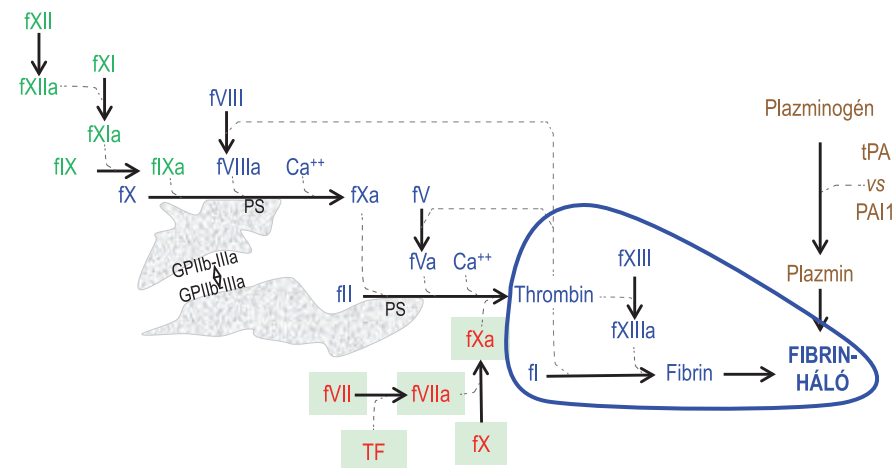


Véralvadási folyamatrészletek *ex vivo* viszkoelasztikus modellezése ClotPro segítségével

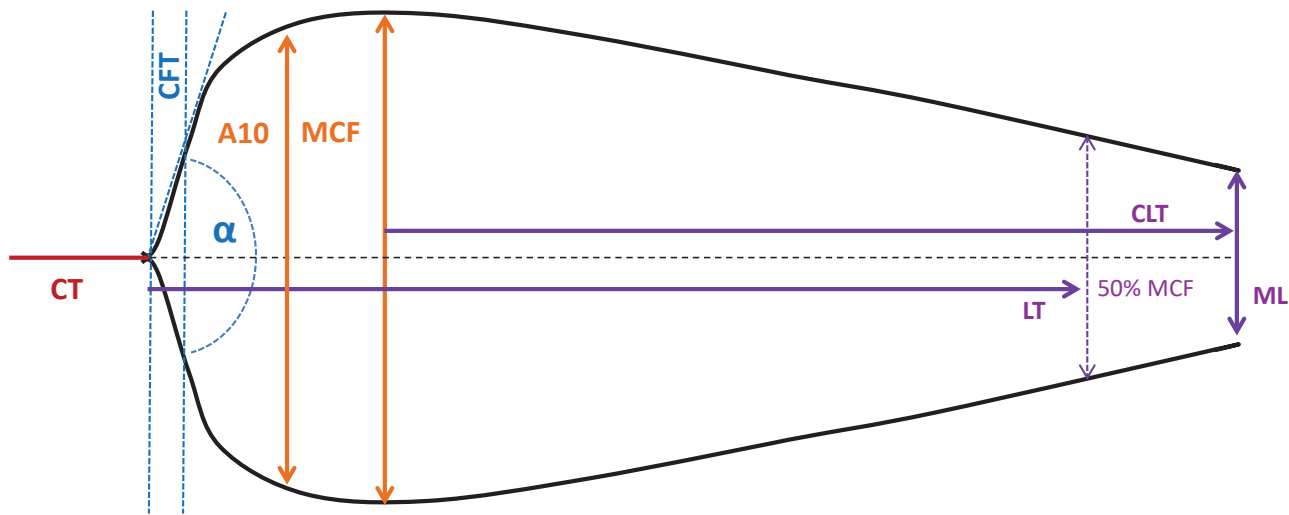
RVV-test	
Küvetta-reagensek	Russel vipera mérge, CaCl_2
Hatásmechanizmus	A Russel vipera mérge aktiválja a FX-t FXa-á, a kaszkád innen indul a közös úton tovább rögzépződéssé
Leképzett kórélettan	Közös út aktiválása a FXa-tól
Leképzett klinikai folyamat	Direkt orális antikoagulánsok (X faktor- és thrombin antagonisták) hatása
Mikor kórjelző?	DOAC / Anti-Xa kimutatás
Megjegyzés	Lásd lejjebb



ECA-test	
Küvetta-reagensek	Arab efa vipera (saw-scaled viper) (Echis carinatus) mérge
Hatásmechanizmus	Ez a viperamérgek aktiválja a prothrombint thrombinná, a kaszkád innen megy a közös úton tovább
Leképzett kórélettan	Extrinsic és közös út aktiválása és fibrinolysis
Leképzett klinikai folyamat	Direkt orális antikoagulánsok (thrombin antagonisták) hatása
Mikor kórjelző?	DOAC / antithrombin kimutatás
Megjegyzés	Lásd lejjebb: Korai / késői fibrinolysis



ClotPro görbe – normál értékek



CT (koagulációs idő)

Az indulástól a 2 mm-es rög amplitúdóig eltelt idő.

CFT (rög kialakulási idő)

A 2 mm-es és a 20 mm-es rög amplitúdó között eltelt idő.

α (α-szög)

Az alapvonal és 2 mm-es amplitúdónál a görbe tangencionális érintője között bezárt szög.

MCF (maximum rög erősség)

A vizsgálat alatti legnagyobb amplitúdó.

ML (maximum lysis)

A maximális lysis mértéke a vizsgálat alatt az MCF %-ban kifejezve.

LT (Lysis idő)

CT utáni időtartam, mely során az MCF 50%-kal csökken.

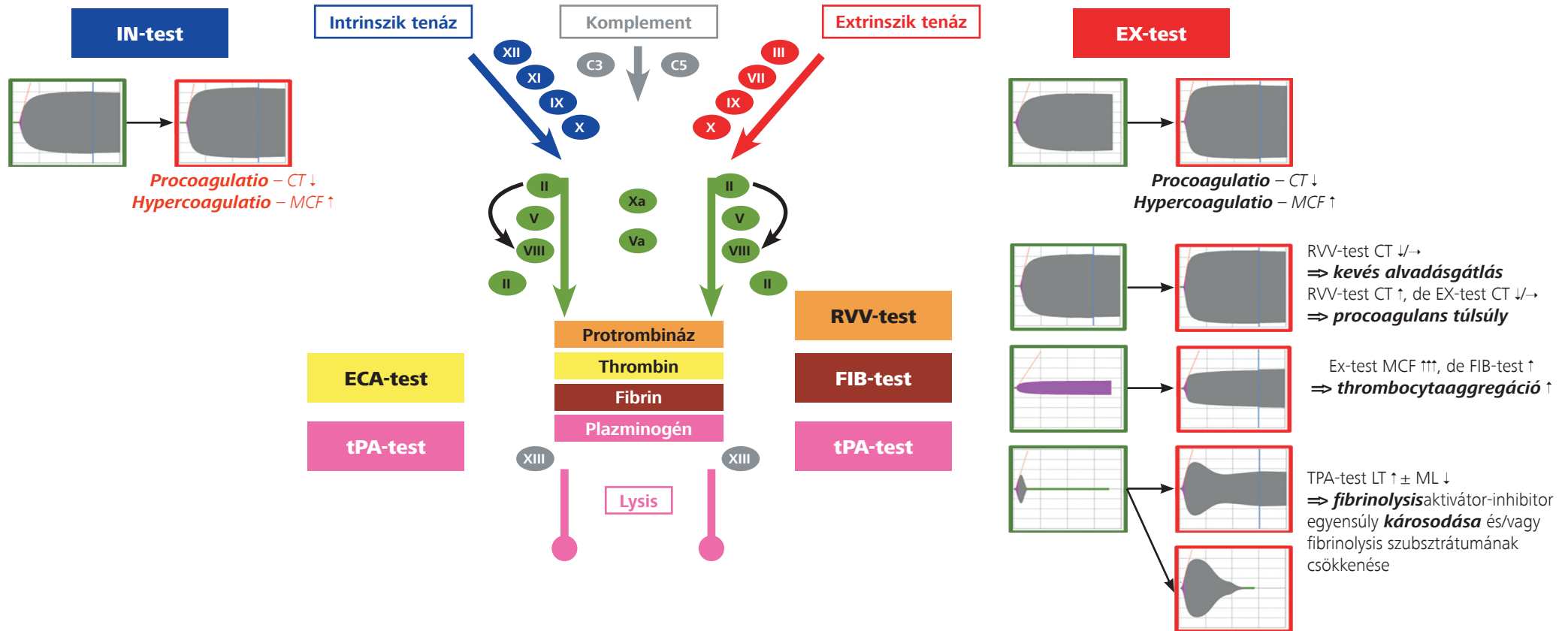
	CT (s)	CFT (s)	A5 (mm)	A10 (mm)	A20 (mm)	MCF (mm)	ML (%)	LT (s)
EX-test	38–65	42–93	39–58	47–64	52–67	53–68	2–12	n.d.
FIB-test	55–87	n.d.	6–21	7–23	8–25	9–27	0–2	n.d.
AP-test	44–76	46–118	36–59	46–65	51–67	51–67	2–13	n.d.
IN-test	139–187	52–139	32–53	41–61	48–65	49–65	1–11	n.d.
HI-test	141–185	47–108	36–56	45–61	49–65	49–65	2–13	n.d.
TPA-test	31–57	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	25–52	94–100	255–555
RVV-test	48–77	42–103	38–55	47–63	53–67	54–68	1–9	n.d.
ECA-test	68–100	60–92	45–58	54–66	58–70	61–72	0–1	n.d.
NA-test	400–632	152–267	22–34	37–48	45–57	46–60	1–7	n.d.

$$\frac{CT_{\text{beteg}}}{CT_{\text{max}}} \text{ RVV-test} \gg \frac{CT_{\text{beteg}}}{CT_{\text{max}}} \text{ EX-test} < 1,1-1,2$$

Komplementaktiváció?

Immunothrombosis?

Károsodott endothel szabályozási funkció?



A COVID–19-beteg haemostasisának jellegzetes eltérései az egészséges betegek ClotPro-vizsgálataihoz képest az Y alvadási modell alapján. A normális ClotPro-eredmények zöld színnel, a SARS-CoV-2-fertőzésben várható tipikusabb kóros eredmények piros színnel vannak jelölve. Az extrinzikus út haemostasisát jellemző EX-test, illetve az intrinzikus alvadási út haemostasisát jellemző IN-test esetében az LMWH-kezelés mellett relatív prokoagulációt a megrövidült CT, a hypercoagulációt a megnövekedett MCF jelzi. Fokozott trombocytagregációt jelezhet, ha az EX-test szerinti MCF arányában jobban megnő, mint a FIB-test szerinti MCF. Az anti-Xa-hatást (például heparin, LMWH, endogén anti-Xa-inhibitorok) jelző RVC-test CT-megnyúlása mellett az EX-test szerinti normális vagy csökkent CT a komplementrendszer aktiválódása következtében kialakult immuno-thrombositát jelezheti. A TPA-teszten a fibrinolysis csökkenése vagy hiánya (csökkent ML) vagy késve való kialakulása (megnyúlt LT) antifibrinolyticus diszfunkciót jelez, mely kialakulhat a fibrinolysis-aktivátor- (például tPA-) hiány, a szubsztrátumának (plazminogén) hiánya vagy a fibrinolysis túlzott gátlásának (például PAI-1) következtében is COVID–19 = koronavírus-betegség 2019; CT = alvadási idő; LT = fibrinolysisidő; LMWH = kis molekulásúlyú heparin; MCF = maximális alvadékerősség; ML = maximális fibrinolysis; PAI-1 = plazminogén-aktivátor-inhibitor-1; SARS-CoV-2 = súlyos akut légúti tünetegyküppstet okozó koronavírus-2; tPA = szöveti plazminogénaktivátor.

Forrás: Procoagulation, hypercoagulation and fibrinolytic "shut down" detected with ClotPro viscoelastic tests in COVID-19 patient. Orvosi Hetilap 161 évf. (2020): 22 szám 899-907.