

**Folyadékreszuszcitáció hatására
bekövetkező makrohemodinamikai és
hemosztázis változások vérzéses sokkban
- összefoglalás -**

Dr. Tánczos Krisztián

Szegedi Tudományegyetem
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

Témavezető:

Prof. Dr. Molnár Zsolt



Szeged

2017

PhD alapját képező közlemények listája:

1. **Tánczos K**, Németh M, Trásy D, László I, Palágyi P, Szabó Z, Varga G, Kaszaki J. Goal-Directed Resuscitation Aiming Cardiac Index Masks Residual Hypovolemia: An Animal Experiment. *Biomed Res Int.* 2015;160979. doi: 10.1155/2015/160979.
IF:2,134
2. **Tánczos K**, Németh M, Molnár Zs. What's new in hemorrhagic shock? *Intensive Care Med.* 2015;41:712.doi:10.1007/s00134-015-3658-8
IF:10,125
3. Németh M, **K. Tánczos**, G. Demeter, D. Érces, J. Kaszaki, A. Mikor, Z. Molnár. Central venous oxygen saturation and carbon dioxide gap as resuscitation targets in a hemorrhagic shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58:611-9.
IF:2.322
4. **Dr. Tánczos Krisztián**, Dr. Fazakas János. Paradigmaváltás a trauma okozta koagulopátia ellátásában. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia.* 2015. 45. évf. 1.ksz.
IF:-

1. Bevezetés

Fejlett országokban a súlyos traumás sérülések képezik a vezető halálokat, és a betegek 40%-ában a súlyos kivérzés tehető felelőssé a rossz kimenetelért. Régóta ismert, hogy vérzéses sokkban az intravaszkuláris volumen hiány és alacsony hemoglobin szint a szervezet oxigénszállító képességének csökkenéséhez vezet, ami kritikus esetben a sejtek oxigénadósságát, következményes szervelégtelenséget és végső soron halált okozhat. Ezért a vérző betegek sikeres kezeléséhez egyrészt az adekvát perfúziós nyomás illetve a megfelelő mennyiségű (euvolémia) és minőségű (oxigenizáció és hemoglobinszint) vér biztosítására van szükség. Másrészt ma már tudjuk, hogy a politraumatizált betegekben az oxigénadósság mellett a súlyos sérülés okozta véralvadászavar is független prediktora a rossz klinikai kimenetelnek. Ezért a súlyos sérültek elsődleges ellátásában a korábbi gyakorlattól eltérően ma azt javasolják, hogy a mielőbbi vérzéscsillapítás, illetve az adekvát oxigénszállító kapacitás és perfúziós nyomás rendezésével egyidőben a hemosztázis „reszuszcitációját” is végezzük el („Damage Control Resuscitatio”).

Az oxigénadósság kezelésének egyik legfontosabb eszköze a folyadékreszuszcitáció. Megfelelő mennyiségű folyadék adásával optimalizálhatjuk a globális perctérfogatot és ezáltal

javíthatjuk a szövetek perfúzióját. Ugyanakkor túlzott mennyiségű folyadék adása fokozott oedémaképződést, mikrocirkulációs zavart okozhat, a véralvadási faktorok dilúciójával további koagulopátiát indukálhat. Ezért a sebészi vérzés ellátását követően, vagyis a közvetlen életveszély elhárítása után – az úgynevezett kompenzált sokk fázisában – precíz folyadékterápiára van szükség, melynek vezetésére számos irányelv a perctérfogat – vagy perctérfogathoz köthető egyéb hemodinamikai paraméter – használatát javasolja.

2. Célkitűzések

A perctérfogat-vezérelt folyadék-optimalizációt azonban a vérzéses sokkban aktiválódott neuroendokrin rendszer jelentősen befolyásolhatja. Mivel a perctérfogat a verőtérfogat és a pulzusszám szorzata, ezért a vérzéses sokk kompenzált szakaszában is jelenlévő tachycardia a perctérfogat hamis normalizálódását okozhatja alacsony verőtérfogat (vagyis reziduális hipovolémia) mellett. Ezért a perctérfogat-vezérelte folyadékreszuszcitáció helyett logikusnak tűnik a szívfrekvencia által nem befolyásolt verőtérfogat-vezérelt folyadékterápia alkalmazása. Ennek a hipotézisnek a vizsgálata céljából a vérzéses sokk kompenzált fázisát szimuláló állatkísérleti modellt (**I. kísérlet**) dolgoztunk

ki, majd ezt a modellt felhasználva összehasonlítottuk a perctérfogat- és a verőtérfogat-vezérelt folyadékreszuszcitáció **(II: kísérlet)** eredményességét.

Politraumatizált betegekben jól ismert, hogy a súlyos hipoperfúzió (súlyos acidózis) illetve a jelentős szöveti sérülés (különösen koponyasérülés) a thrombociták működésének károsodását okozhatja, mely megfelelő számú vérlemezke esetén is vérzéses szövődménnyel járhat. Harmadik kísérletünkben arra voltunk kíváncsiak, hogy jelentős acidózissal illetve szöveti sérüléssel nem járó, közepesen súlyos, rövid ideig fennálló hipoperfúzió okozhat-e thrombocita-diszfunkciót **(III.kísérlet - előtanulmány)**.

3. Kísérletek

Vizsgálatainkat a kísérleti és más tudományos célokra felhasznált állatok védelmére szóló 2010/63/EU számú ajánlásnak megfelelően a NIH (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) irányelvei alapján végeztük el, a Nemzeti Állatkísérletes Etikai Bizottság (esz.: V./142/2013) jóváhagyásával. A kísérletek végén az állatokon Nantobarbitál használatával eutanáziát végeztünk.

I. Vérzéses – reszuscitációs állatmodell

Anyag és módszer

A kísérlethez felhasznált 12 db. vietnámi törpesertésnél (testtömeg: 23 ± 5 kg) altatásban (ketamin+xylazin), a trachea intubációja után gépi lélegeztetést kezdtünk. A anesztézia és analgézia fenntartásához folyamatos propofol infúziót illetve nalbuphin bólusokat alkalmaztunk. Indukciót követően a jobb oldali artéria femoralist (Picco® kanül, PULSION Medical System SE, München, Németország) és a jobb oldali véna jugularist kanüláltuk (centrális vénás kanül) és invazív hemodinamikai monitorozást (pulzusszám HR, artériás középnyomás MAP, centrális vénás nyomás CVP, verőtérfogat index SVI, perctérfogat index CI, globális végdiasztolés volumen GEDI, verőtérfogat variabilitás SVV, pulzusnyomás variabilitás PPV, laktát) indítottunk (kiindulási érték - T_{bsl}). Ezt követően a kezdeti verőtérfogat index ($SVI_{T_{bsl}}$) 50%-t elérő véreztetést alkalmaztunk a bal oldali artéria carotis communisba helyezett katéteren át (T_0). Rövid egyensúlyi periódus után az állatokat 4 lépésben (T_1 - T_4) balanszírozott krisztalloid bólusokkal reszuscitáltuk mindaddig, míg az SVI_{T_4} el nem érte a kezdeti $SVI_{T_{bsl}}$ értékét. Minden fázis elérésekor 10 percet vártunk az egyensúlyi

állapot kialakulásáig, ezután végeztük el a hemodinamikai méréseket.

Eredmények

A vérzéses fázisban összesen 314 ± 65 ml vért bocsájtottunk le, melyet ezután 951 ± 307 ml krisztalloiddal pótolunk. A kitűzött célnak megfelelően az SVI a véreztetés végére (T_0) elérte az 50%-os csökkenést, majd folyadékreszuszcitációt követően normalizálódott a T_4 időpontban. A CI szintén csökkent T_0 -ban, de a reszuszcitáció végére a kiindulásinál szignifikánsan magasabb értékre emelkedett. A véreztetés során a pulzusszám a T_{bsl} -hoz képest szignifikánsan megemelkedett, majd a kísérlet teljes ideje alatt magasabb maradt. Az artériás középnyomás a T_{bsl} és T_0 időpontok között jelentősen csökkent, majd a folyadék terápia hatására megemelkedett ugyan de az SVI normalizálódását (T_4) követően is szignifikánsan alacsonyabb értéken maradt. A statikus hemodinamikai paraméterek közül a GEDI a T_0 időpontra szignifikánsan csökkent a T_{bsl} -hoz képest, és bár a reszuszcitáció ideje alatt emelkedett, a kiindulási értéket nem érte el. A CVP a véreztetés után szignifikánsan csökkent, majd T_4 végére visszatért az eredeti értékére. A pulzuskontúr analízis során nyert dinamikus paraméterek (SVV és PPV) szignifikánsan megemelkedtek a T_{Bsl} -tól T_0 -ig tartó

időszakban, majd a folyadékbólusokat követően normalizálódtak a kísérlet végére (T_4). Az összes paraméter közül az SVV és a PPV mutatott szignifikáns korrelációt a termodilúcióval meghatározott SVI változásával ($R = -0.53$; $p < 0.001$; $R = -0.615$; $p < 0.001$). A szérum laktát szignifikánsan megemelkedett (T_0), majd csökkent, de T_4 végéig magasabb maradt a kiindulási értékhez képest.

A hipovolémiát jelző hemodinamikai paraméterek közül (CVP, GEDI, SVV, PPV) állatmodellünkben a vérzéses sokk kompenzált fázisában az SVV/PPV követte leginkább a folyadékpótlás okozta SVI változást, szignifikáns negatív korrelációt mutatva az SVI változásával. Ezért a második kísérletünk során, az SVI- és CI-vezérelte folyadékreszuszcitáció összehasonlításánál az SVV-t választottuk hemodinamikai végpontnak.

II. SVI- és a CI- vezérelte folyadékreszuszcitáció összehasonlítása vérzéses sokkban

Anyag és módszer

A korábban kidolgozott vérzéses sokkos állatmodellünknek megfelelően 26 db. vietnámi törpesertés esetén az anesztézia indukcióját és a kanulálást követően elvégeztük a kiindulási (T_{bsl}) hemodinamikai méréseket (pulzusszám HR, artériás

középnomás MAP, centrális vénás nyomás CVP, verőtérfogat index SVI, perctérfogat index CI, globális végdiasztolés volumen GEDI, verőtérfogat variabilitás SVV, pulzusnyomás variabilitás PPV, laktát). Ezután a kezdeti verőtérfogatuk (SVI_{bsl}) 50%-ára történő véreztetést (T_0) alkalmaztunk. Ezen a ponton az állatokat két csoportba randomizáltuk. Az egyik csoportban (SVI csoport) a 4 lépéses folyadékreszuszcitációt (a korábbiaknak megfelelően) SVI vezérelve végeztük (T_1 - T_4), míg T_4 időpontra a kiindulási SVI értéket (SVI_{Tbsl}) el nem értük. A második csoportban (CI csoport) a T_0 időpontot követően a 4 lépéses folyadékterápia (T_1 - T_4) célja a kiindulási perctérfogat (CI_{Tbsl}) elérése volt. Minden fázis (T_{bsl} - T_0 - T_1 - T_2 - T_3 - T_4) elérésekor 10 percet vártunk az egyensúlyi állapot kialakulásáig, ezután végeztük el a hemodinamikai méréseket.

Eredmények

A kísérletet során összesen 26 állat (SVI csoport $n=14$, CI csoport $n=12$) eredményeit dolgoztuk fel, mert egy állat a CI csoportban az anesztézia bevezetésekor exitált. A két csoportban hasonló méretű állatok szerepeltek (SVI csoport testtömeg: 29.00 ± 5.36 vs. CI csoport testtömeg: 27.54 ± 5.46 kg, $p=0.606$). Mindkét csoportban hasonló mennyiségű vér lebocsájtására volt szükség, hogy a kiindulási SVI 50%-kal

csökkenjen (SVI csoport 492 ± 59 vs. CI csoport 508 ± 101 ml, $p=0.719$). Az SVI vezérelte reszuszcitáció során (az $SVI_{T_{bsl}}$ eléréséhez) az állatok szignifikánsan több krisztalloidot kaptak, mint a CI csoportban (a $CI_{T_{bsl}}$ eléréséhez) lévő állatok ($1965 [1584-2165]$ vs. $900 [850-1780]$ ml, $p=0.02$). A különbség szignifikáns maradt akkor is, ha a folyadékpótlást az elvesztett vérmennyiség 10 ml-enkénti egységeire vonatkoztattuk (SVI: 40 ± 12 ml/10ml vs. CI: 25 ± 12 ml/10 ml vérvesztés, $p=0.027$). A hemodinamikai paraméterek között a véreztetés végéig nem volt szignifikáns különbség (T_{Bsl} és T_0 időpontokban). Ezt követően azonban a folyadékreszuszcitáció során az SVI csoportban T_4 végére az SVI visszatért a kiindulási értékre, míg a CI szignifikánsan magasabb lett, a kiindulási értékhez képest. A CI csoportban ugyanakkor a kiindulási CI érték elérését követően az SVI szignifikánsan alacsonyabb maradt az $SVI_{T_{bsl}}$ képest. Az artériás középnyomás és a szívfrekvencia hasonlóan alakult mindkét csoportban, de a frekvencia a CI csoportban szignifikánsan magasabb értéken maradt T_4 végére, míg az SVI csoportban normalizálódott. A CVP mérésekor csak kisebb változásokat láttunk, szignifikáns emelkedést (T_0 -hoz viszonyítva) csak az SVI csoport mutatott T_3 -ban és T_4 -ben. A globális végdiasztolés térfogat csökkent, majd emelkedett mindkét csoportban és az SVI által vezérelt kísérletben T_4 végére

visszatért a kiindulási értékre. Mindeközben a CI csoportban a GEDI szignifikánsan alacsonyabb maradt mind az SVI csoporthoz, mind a CI csoportban mért T_{Bsl} értékhez képest. Az SVV és PPV az SVI vezérelte csoportban a folyadékreszuszcitációt követően normalizálódott, míg a CI csoportban szignifikánsan emelkedett maradt a kiindulási értékhez képest. Továbbá az SVV/PPV szignifikáns különbséget mutatott a T_4 időpontban a két csoport között (SVI: 12.1 ± 3.6 vs CI: $17.4 \pm 7.6\%$, $p < 0.05$).

A korábbi kísérletünkben legjobb hemodinamikai paraméternek bizonyult SVV/PPV alapján tehát a CI-vezérelte folyadékterápiában részesülő állatok a perctérfogat normalizálódásának ellenére hipovolémiásak maradtak, míg az SVI vezérelte csoportban az SVV/PPV visszatért a kiindulási értékére. Ennek megfelelően hasonló mennyiségű vézést követően a CI csoportban az állatok szignifikánsan kevesebb folyadékot kaptak, mint az SVI csoportban. Továbbá a CI csoportban a malacok szignifikánsan tachycardabbak voltak a reszuszcitáció végén, utalva arra, hogy ezekben az állatokban még kompenzáló mechanizmusokra volt szükség a javuló perfúzió (csökkenő laktát) fenttartásához.

III. Thrombocita funkció változása moderált hipoperfúzió során – előtanulmány

Anyag és módszer

A jelentős szöveti sérülés illetve súlyos hipoperfúzió nélkül, moderált vérzéssel járó állapotokban kialakuló esetleges vérlemezke működési zavar vizsgálatához a korábban kidolgozott vérzéssel járó állatmodellünket (I. kísérlet) használtuk fel. Az állatokat (6 db. vietnámi törpesertés, testtömeg: 36.16 ± 5.36 kg) a narkózis indukciója után az előzőeknek megfelelően kanüláltuk. Ezen kívül a jobb femorális vénán keresztül pulmonáris artériás katétert helyeztünk be, melyet a pulmonáris artériás nyomásgörbe alapján pozicionáltunk. Továbbá a jobb jugularis interna vénán át a jobb oldali jugularis bulbusba katétert vezettünk. Ezt követően (T_{bsl}) az állatokat a kiindulási verőterfogatuk 50%-ra véreztettük (T_0), majd – hogy moderált hipoperfúziót érjünk el – a reszuszcitációs fázist a korábbiakhoz képest hamarabb megkezdtük, és az állatokat krisztalloid infúzióval (T_1 - T_4) reszuszcitáltuk. A vizsgálat kezdetén (T_{bsl}), a véreztetés után (T_0) és a folyadékreszuszcitáció végén (T_4) a standard véralvadási paraméterek (PT, INR, APTI, fibrinogén, Tct szám, hemoglobin, anthithrombin III) valamint impedancia aggregométer (Multiplate® analyzer, Roche Diagnostic

International Ltd., Rotkreuz, Switzerland) segítségével a thrombociták funkciójának (aggregációs képesség ADP, arachidonsav - ASPI és kollagén -COLL hatására) megmérése céljából vért vettünk a pulmonáris katéterből (Mix), a bulbus juguli katéterből (Bulbus) és a véna cava inferiorból (VCI)

Eredmények

A kísérletet során összesen 5 állat eredményeit dolgoztuk fel, mert egy állat a véreztetést követően exitált. A véreztetés során összesen 568 ± 137 ml vért (a kalkulált térfogat kb. 24.12 %-át) bocsátottuk le, melyet ezután 1175 ± 1036 ml balanszírozott krisztalloiddal pótolunk. A gyorsan megkezdett reszuszcitációnak köszönhetően a véreztetés hatására a T_0 időpontban az állatok vérnyomás ugyan szignifikánsan csökkent a kiindulási értékhez képest (114 ± 9 -ről 76 ± 10 Hgmm-re, $p < 0.05$), de a szérum laktát szint csak enyhén emelkedett (laktát $_{T_0}$: 2.75 ± 1.02 mmol/l) és nem okozott metabolikus acidózist (pH $_{T_0}$: 7.45 ± 0.02). A standard véralvadási paraméterek közül a fibrinogénszint már a véreztetés során szignifikánsan esett ($T_{bsl} - T_0$), míg a többi paraméter inkább a folyadékreszuszcitáció hatására csökkent jelentősen ($T_0 - T_4$). Ezeket a paramétereket nem befolyásolta a mintavétel helye. A thrombocita funkciós vizsgálatok közül mind a három vizsgálat (ADP, ASPI, COLL) a normál

tartomány alsó határán mozgott. Az ASPI és COLL tesztek nem mutattak szignifikáns változást a kísérlet során. Ugyanakkor a vérlemezkék ADP receptoron történő aktiválódása a Mix és a VCI mintákban közvetlenül a véreztetési szakot követően, már a folyadék adását megelőzően ($T_{bsl} - T_0$) szignifikánsan csökkent a kiindulási értékhez képest, majd érdemben nem változott a reszuszcitáció során. A Bulbus mintában azonban az ADP teszt által jelzett thrombocita funkciók zavar csak a folyadékreszuszcitációt követően vált szignifikánssá ($T_{bsl} - T_4$).

4. Megállapítások:

I/1. A verőtérfogat 50%-ára történő véreztetés állatmodellünkben jelentős hipotenzióval és laktát emelkedéssel járó vérzéses sokkhoz vezetett.

I/2. A vérzéses sokk kompenzált fázisában a hemodinamikai paraméterek közül a dinamikus SVV/PPV megbízhatóbban jelezte a makrocirkuláció változásait, mint a konvencionális paraméterek (HR, MAP, CVP).

II/1. A vérzéses sokkal járó állatmodellünkben - a vérzés okozta stressz hatására aktiválódó neuroendokrin rendszer miatt - a perctérfogat által vezérelt folyadékterápia elégtelen

folyadékpótlást és következményes reziduális hipovolémiát eredményezett.

II/2. Az SVI által vezérelt folyadékpótlás a vérzéses sokk kompenzált fázisában a legtöbb hemodinamikai paraméter normalizálódását okozta, így szignifikánsan jobb makrohemodinamikai optimalizációhoz vezetett, mint a CI vezérelt reszuszcitáció.

II/3. Heveny vérzés kompenzált fázisában a folyadékpótlás vezetéséhez a perctérfogat helyett a verőtérfogat monitorozását és rendezését javasoljuk.

III/1. Előzetes adataink arra utalhatnak, hogy vérzés során a vérlemezkék károsodott funkciója súlyos hipoperfúzió és kiterjedt szöveti sérülés nélkül is jelen lehet, mégpedig már a vérzés korai fázisában, a folyadékpótlás megkezdése előtt. Az a megfigyelés, hogy ezek a változások nem azonosak a különböző helyekről vett vérmintákban (Bulbus vs VCI vagy Mix) a vérzés hatására létrejövő szervspecifikus trombocita aktiválódásra és/vagy funkciókárosodásra hívhatja fel a figyelmet. Ezért a trombocitafunkció változására vonatkozó vizsgálatok folytatását tervezzük.

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt hálás köszönetemet szeretném kifejezeni mentoromnak és témavezetőmnek Prof. Dr. Molnár Zsoltnak. Az Ő útmutatása és baráti támogatása kulcsszerepet töltött be eddigi pályafutásom és kutatómunkám során. Hálás vagyok türelméért, motivációjáért és segítségéért, melyek eredményeként értekezésem létrejöhett.

Köszönettel tartozom Dr. László Ildikónak, Dr. Trásy Domonkosnak és Dr. Németh Mártonnak az évek során a munkámhoz nyújtott sok segítségért .

Szeretnék köszönetet mondani dr. Fazakas Jánosnak a kéziratom áttekintése kapcsán megfogalmazott konstruktív kritikájáért, mely segítette dolgozatom végleges formába való öntését.

Külön köszönet illeti dr. Kaszaki Józsefet és Prof. dr. Boros Mihályt a kísérleti munkához fűződő útmutatásért és támogatásért.

Hálás vagyok a Szegedi Tudományegyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet és Kísérleti Sebészeti Kutató Intézet minden alkalmazottjának a sok segítségért.

Köszönet illeti meg a Roche Magyarország Kft-t a kísérletek pénzügyi támogatásáért.

Végül legmélyebb köszönetem fejezem ki Feleségemnek, hogy segített, szeretett és megértett Engem ezen évek alatt.

Társszerzői nyilatkozat

Alulírott Dr. Németh Márton Ferenc nyilatkozom, hogy az alábbi kettő publikációban a kísérletek során a vérgáz méréseket, azok dokumentálást és kiértékelését én végeztem el. A doktori disszertációmhoz ezen eredményeket felhasználom. Társszerzőm, Dr. Tánczos Krisztián nem kívánja őket felhasználni semmilyen formában a doktori disszertációjához. Az alábbi kettő cikkben megjelent hemodinamikai méréseket Dr. Tánczos Krisztián végezte el, jómagam nem használom fel a disszertációmhoz. Ezen eredményekről lemondok Dr. Tánczos Krisztián, társszerző javára.

Németh M, Tánczos K, Demeter G, Erces D, Kaszaki J, Mikor A, Molnár Z. Central venous oxygen saturation and carbon dioxide gap as resuscitation targets in a hemorrhagic shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58:611-9.

Tánczos K, Németh M, Trásy D, László I, Palágyi P, Szabó Z, Varga G, Kaszaki J. Goal-Directed Resuscitation Aiming Cardiac Index Masks Residual Hypovolemia: An Animal Experiment. *Biomed Res Int.* 2015;2015:160979.

Szeged 2016.11.15.