

CLINICAL CONTROVERSIES IN ANTICOAGULATION MONITORING AND ANTITHROMBIN SUPPLEMENTATION FOR ECMO

Kontrowersje kliniczne dotyczące monitorowania terapii przeciwzakrzepowej i suplementacji antytrombiny u pacjentów z ECMO

K. Mroczkowska

- ▶ **PODCZAS ECMO WYMAGANA JEST TERAPIA PRZECIWKRZEPLIWA CELEM ZAPOBIEGANIA INCYDENTOM ZAKRZEPOWYM**
 - ▶ **NIEFRAKCJONOWANA HEPARYNA (UFH) POZOSTAJE GŁÓWNYM LEKIEM STOSOWANYM W TERAPII ECMO**
 - ▶ **HEPARYNA WIĄŻE ANTYTROMBINĘ (AT) ZWIĘKSZAJĄC JEJ EFEKT HAMUJĄCY TROMBINĘ**
 - ▶ **ZREDUKOWANA ZDOLNOŚĆ HEPARYNY DO HAMOWANIA TROMBINY I FORMACJI FIBRYNY NAZYWANA JEST OPORNOŚCIĄ NA HEPARYNĘ. WYSTĘPUJE ONA WTĘDY KIEDY DALSZE ZWIĘKSZANIE DAWEK HEPARYNY NIE MA ODZWIERCIEDLENIA W DZIAŁANIU ANTYKOAGULACYJNYM. MUSIMY NA NIĄ SZCZEGÓLNIĘ UWAŻAĆ U PACJENTÓW Z ECMO, GDYŻ U NICH AKTYWNOŚĆ AT JEST CZĘSTO ZMNIEJSZONA**
 - ▶ **MINIMALNA AKTYWNOŚĆ AT DLA ADEKWATNEGO DZIAŁANIA ANTYKOAGULACYJNEGO JEST NIEZNANA I NIE POTRAFIMY JEJ ZBADAĆ. NIE MA TEŻ OKREŚLONYCH NORM W ZALEŻNOŚCI OD WIEKU JEST TO NIEZWYKLE TRUDNE DO ZBADANIA, GDYŻ EFEKT ANTYKOAGULACYJNY ZALEŻY OD BARDZO WIELU CZYNNIKÓW**
- ▶ **SUPLEMENTACJA AT W PRZYPADKU OPORNOŚCI NA HEPARYNĘ JEST KONTROWERSYJNA W POPULACJI DOROSŁYCH I PEDIATRYCZNEJ**

PRZEŻYWALNOŚĆ PACJENTÓW Z ECMO

**57% DLA POPULACJI DOROSŁYCH Z CHOROBYMI UKŁADU ODDECHOWEGO
42% PACJENTÓW Z CHOROBYMI UKŁADU KRAŻENIA**

55% W POPULACJI PEDIATRYCZNEJ

**61% DLA POPULACJI NOWORODKOWEJ I PEDIATRYCZNEJ Z ZABURZENIAMI KARDIOLOGICZNYMI
42% W POPULACJI NOWORODKOWEJ I PEDIATRYCZNEJ U PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI PŁUC I SERCA**

KRWOTOKI I ZAKRZEPY SĄ CZĘSTYMI POWIKŁANIAMI TERAPII ECMO I MAJĄ ZNACZNY WPŁYW NA POWODZENIE TERAPII

W 2017 ROKU W BADANIU, W KTÓRYM UDZIAŁ WZIĘŁO 8 OŚRODKÓW I 514 PACJENTÓW PONIŻEJ 19 ROKU ŻYCIA KRWAWIENIE WYSTĄPIŁO W 70% PRZYPADKÓW, WŁĄCZAJĄC 16% KRWOTOKÓW WEWNĄTRZCZASZKOWYCH, CO WIAZAŁO SIĘ Z WYŻSZYM RYZYKIEM ZGONU.

POWIKŁANIA ZAKRZEPOWE WYSTĄPIŁY U 13% BADANYCH, Z CZEGO 31% STANOWIŁY ZMIANY W NACZYNIACH OBWODOWYCH.

W BADANIU POSTMORTEM PACJENTÓW Z ECMO POWIKŁANIA KRWOTOCZNE I/LUB ZAKRZEPOWE BYŁY OBECNE U 86% BADANYCH.

U DOROSŁYCH ZABURZENIA KOAGULACJI WYSTĘPOWAŁY W 33% PRZYPADKÓW. W BADANIU POSTMORTEM (78 BADANYCH) STWIERDZONO RÓWNIEŻ WYSOKĄ CZĘSTOŚĆ NIEROZPOZNANYCH KLINICZNIE PRZYPADKÓW ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ I INCYDENTÓW ZAKRZEPOWO-ZATOROWYCH U 32% PACJENTÓW. MOŻE TO ŚWIADCZYĆ O NIEDOSZACOWANIU WYSTĘPOWANIA INCYDENTÓW ZAKRZEPOWYCH U PACJENTÓW PODDAWANYCH TERAPII ECMO – W PRZYPADKU ZASTOSOWANIA TYLKO OCENY KLINICZNEJ.

METODY MONITOROWANIA TERAPII PRZECIWKRZEPOWEJ

W PRZYPADKU BRAKU WCZEŚNIEJ WYSTĘPUJĄCEJ KOAGULOPATII, ZABURZENIA KRZEPNIĘCIA PODCZAS TERAPII ECMO POJAWIAJĄ SIĘ JAKO KONSEKWENCJA NAPRĘŻENIA ŚCINAJĄCEGO I EKSPOZYCJI KRWI NA NIEBIOLOGICZNĄ POWIERZCHNIĘ OBWODU ECMO.

SIŁY MECHANICZNE PROWOKUJĄ AKTYWACJĘ PŁYTEK KRWI, CZYNNIKÓW KRZEPNIĘCIA, ZAPASÓW FIBRYNOGENU, ZDOLNOŚĆ ICH PRZYŁĘGANIA DO NACZYNIA I PRODUKCJĘ TRÓMBINY.

ZWIĘKSZONE NAPRĘŻENIE ŚCINAJĄCE ZMIENIA KONFIGURACJĘ CZYNNIKA VON WILLEBRANDA, ROZSZCZEPIAJĄC JEGO FRAGMENTY MOLEKULARNE ORAZ ZWIĘKSZAJĄ JEGO ZUŻYCIĘ ZWIĘKSZAJĄC KRWAWIENIE.

PACJENT W STANIE KRYTYCZNYM, Z TOWARZYSZĄCYM LUB NIE WSTRZĄSEM KARDIOGENNYM, NIEWYDOLNOŚCIĄ WĄTROBY, KOAGULOPATIA W PRZEBIEGU SEPSY I / LUB ROZSIANĄ KOAGULOPATIA WENĄTRZNACZYNIÓWĄ, POPRZEZ SZLAKI AKTYWACJI IMMUNOLOGICZNEJ I ŚRÓDBŁONKOWEJ MOŻE MIEĆ ZMIENIONĄ HEMOSTAZĘ.

W CELU UZYSKANIA OPTYMALNEJ ANTYKOAGULACJI ECMO NALEŻY WZIĄĆ POD UWAGĘ WIELE ZMIENNYCH

WIEK PACJENTA

CHOROBE PODSTAWOWĄ

CZAS TRWANIA ECMO

DAWKĘ HEPARYNY

DOCELOWĄ AKTYWNOŚĆ ANTYTROMBINY

RYZIKO INCYDENTÓW ZAKRZEPOWO-ZATOROWYCH LUB KRWAWIENI

METODY MONITOROWANIA TERAPII PRZECIWKAZKROWEJ

NALEŻY PRZEMYŚLEĆ DOBÓR I SCHEMAT PRZEPROWADZANIA TESTÓW DIAGNOSTYCZNYCH OBEJMUJĄCYCH:

LICZBĘ PŁYTEK KRWI

ANTYTROMBINĘ (AT)

AKTYWOWANY CZAS KRZEPNIĘCIA (ACT)

AKTYWOWANY CZAS CZĘŚCIOWEJ TROMBOPLASTYNY (APTT)

ANTY-CZYNNIK XA (ANTY-XA)

CZAS PROTROMBINOWY I PT / INR

TROMBOELASTOGRAFIĘ (TEG®) LUB TROMBOELASTOMETRIĘ ROTACYJNĄ (ROTEM)

METODY MONITOROWANIA TERAPII PRZECIWZAKRZEPOWEJ

OSIĄGNIĘCIE WŁAŚCIWEJ RÓWNOWAGI MIĘDZY ZAPOBIEGANIEM ZAKRZEPICY A RYZYKIEM KRWAWIENIA JEST DODATKOWO KOMPLIKOWANE PRZEZ FAKT, ŻE STANDARDOWE TESTY DIAGNOSTYCZNE SĄ TYLKO CZĘŚCIOWYMI MIARAMI CZYNNOŚCIOWYMI HEMOSTAZY.

CHOCIAŻ TESTY KRZEPNIĘCIA SĄ WYKORZYSTYWANE DO MONITOROWANIA ANTYKOAGULACJI, TO NIE SĄ W STANIE DOKŁADNIE PRZEWIDZIEĆ ISTOTNYCH KLINICZNYCH ZABURZEŃ HEMOSTAZY, W TYM RYZYKA ZAKRZEPICY LUB KRWAWIENIA.

OBECNIE DOSTĘPNE TESTY MONITOROWANIA HEMOSTAZY SĄ NIEPRECYZYJNE, NIE ZOSTAŁY RÓWNIEŻ STWORZONE CELEM MONITOROWANIA TWORZENIA SIĘ TROMBINY, CZY RYZYKA NADMIERNEGO KRWAWIENIA U PACJENTÓW PODDANYCH TERAPII ECMO.

AKTYWOWANY CZAS KRZEPNIĘCIA

ACT JEST BADANIEM KRWI PEŁNEJ STOSOWANYM DO POMIARU DZIAŁANIA PRZECIWKRZEPLIWEGO HEPARYNY. ACT WYKONUJE SIĘ PRZEZ DODANIE PEŁNEJ KRWI DO PROBÓWKI ZAWIERAJĄCEJ AKTYWATOR POWIERZCHNIOWY, KAOLIN LUB ZIEMIĘ OKRZEMKOWĄ, CO STYMULUJE ŚCIEŻKĘ AKTYWACJI KONTAKTOWEJ. ACT JEST TESTEM NA SKRZEPY, KTÓRY MIERZY RUCHLIWOŚĆ MAGNESU PODCZAŚ TWORZENIA SKRZEPU, ALBO ZMIANY PRĘDKOŚCI RUCHU PRZEZ KREW JUŻ ZAKRZEPLĄ. CZAS POCZĄTKOWEGO TWORZENIA FIBRYNY W RURCE JEST MIERZONY W SEKUNDACH.

AKTYWOWANY CZAS KRZEPNIĘCIA

WIELE CZYNNIKÓW MOŻE PRZEDŁUŻAĆ ACT NIEZALEŻNIE OD DAWKI UFH:

HEMODYLUCJA

FUNKCJA I LICZBA PŁYTEK KRWI

HIPOTERMIA

HIPOFIBRYNOGENEMIA

NIEDOBORY CZYNNIKÓW KRZEPNIĘCIA

AKTYWOWANY CZAS KRZEPNIĘCIA

DLA ECMO SUGEROWANO ZAKRES ACT WYNOSZĄCY 180–200 S

METODY BADANIA ACT I ICH ZWIĄZEK Z MIERZONYMI POZIOMAMI HEPARYNY I APTT JEST NIESPÓJNY, SZCZEGÓLNIIE W DOLNYCH ZAKRESACH DOCELOWYCH ACT DLA ECMO.

W REZULTACIE ACT MA SŁABĄ KORELACJĘ ZE STĘŻENIAMI HEPARYNY W ZAKRESIE DAWEK ZWYKLE STOSOWANYCH W ECMO.

WYKAZANO SŁABĄ KORELACJĘ MIĘDZY ACT I AKTYWNOŚCIĄ ANTY-XA U 34 PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH ECLS, POMIMO DOBREJ KORELACJI MIĘDZY ACT A DAWKĄ WLEWU HEPARYNY U KAŻDEGO PACJENTA.

CHOCIAŻ NIE STWIERDZONO ZWIĄZKU POMIĘDZY NIEZGODNYMI WARTOŚCI ACT A WARTOŚCIAMI CZYNNIKA XA U PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁY POWIKŁANIA ZAKRZEPÓWE W NACZYNIACH OBWODOWYCH, STWIERDZONO ZNACZĄCĄ ROZBIEŻNOŚĆ MIĘDZY WARTOŚCIĄ ACT A WARTOŚCIAMI CZYNNIKA XA U PACJENTÓW Z POWIKŁANIEM KRWOTOCZNYM W PORÓWNANIU Z TYMI, U KTÓRYCH NIE WYSTĄPIŁY POWIKŁANIA KRWOTOCZNE

SUGERUJE TO, ŻE TEST ANTY-XA LEPIEJ KORELUJE Z POZIOMEM HEPARYNY W PORÓWNANIU Z APTT LUB ACT W POPULACJI PEDIATRYCZNEJ PODDANEJ ECMO. PODOBNE WYNIKI WYKAZANO RÓWNIEŻ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ECLS.

W RETROSPEKTYWNEJ ANALIZIE POMIARÓW ACT WYKONANYCH PODCZAS PROCEDUR ECMO STWIERDZONO SŁABĄ KORELACJĘ MIĘDZY WARTOŚCIAMI ACT A DAWKOWANIEM HEPARYNY.

AUTORZY ZGŁOSILI RÓWNIEŻ BRAK ZWIĄZKU MIĘDZY ACT I APTT I DOSZLI DO WNIOSKU, ŻE ACT JEST NIERZETELNYM NARZĘDZIEM DO MONITOROWANIA UFH PODCZAS ECLS U DOROSŁYCH.

CZAS CZĘŚCIOWEJ TROMBOPLASTYNY PO AKTYWACJI (CZAS KAOLINOWO-KEFALINÓWY)

TEST APTT JEST TESTEM TWORZENIA SKRZEPU (OSOCZOWYM) STOSOWANYM DO MONITOROWANIA UFH. ZAKRESY TERAPEUTYCZNE DLA ECMO WYNOSZĄ OD 60 DO 80 SEKUND W PRZYPADKU STANDARDOWEGO RYZYKA KRWAWIENIA I OD 40 DO 60 S U PACJENTÓW ZE ZWIĘKSZONYM RYZYKIEM KRWAWIENIA.

TEST PTT PRZEPROWADZA SIĘ PRZEZ ZMIESZANIE CYTRYNIANOWEGO OSOCZA Z KRZEMIONKĄ, SYNTETYCZNYM FOSFOLIPIDEM (KWASEM ELAGOWYM) I WAPNIEM W CELU ZAINICJOWANIA TWORZENIA SKRZEPU.

ISTNIEJĄ RÓŻNE METODY ANALITYCZNE OPARTE NA OPTYCZNYM LUB MECHANICZNYM WYKRYWANIU SKRZEPÓW. W METODZIE OPTYCZNEJ TWORZENIE SKRZEPU MIERZY SIĘ PRZEZ ZMIANĘ GĘSTOŚCI OPTYCZNEJ, PODCZAS GDY MECHANICZNE WYKRYWANIE SKRZEPU MONITORUJE RUCH LUB OSCYLACJĘ STALOWEJ KULKI W ROZTWORZE TESTOWYM. GDY TWORZY SIĘ FIBRYNA, TEMPO OSCYLACJI ZWALNIA I WŁAŚNIE W TYM MOMENCIE MIERZY SIĘ PTT.

PODOBNIIE JAK ACT, TEST APTT OCENIA AKTYWACJĘ KONTAKTOWĄ (SZLAK WEWNĄTRZPOCHODNY) I WPŁYWA NA NIEGO POZIOM FIBRYNOGENU I CZYNNIKA VIII.

CZAS CZĘŚCIOWEJ TROMBOPLASTYNY PO AKTYWACJI (CZAS KAOLINOWO-KEFALINÓWY)

STANDARDOWY LABORATORYJNY APTT WYKORZYSTUJE OSOCZE, ALE DOSTĘPNE SĄ TESTY Z KRWI PEŁNEJ. ISTNIEJE PONAD 300 METOD LABORATORYJNYCH STOSOWANYCH DO MONITOROWANIA APTT, PRZY CZYM RÓŻNE WYNIKI UZYSKUJE SIĘ W ZALEŻNOŚCI OD ZASTOSOWANEJ METODY.

W WYNIKU TEJ SZEROKIEJ ZMIENNOŚCI, ZAKRESU DOCELOWEGO PTT STOSOWANEGO W JEDNYM OŚRODKU ECMO NIE NALEŻY PRZENOSIĆ DO INNYCH OŚRODKÓW BEZ POTWIERDZENIA RODZAJU TESTU ZASTOSOWANEGO DLA APTT.

CZAS CZĘŚCIOWEJ TROMBOPLASTYNY PO AKTYWACJI (CZAS KAOLINOWO-KEFALINOWY)

OBECNIE 94% OŚRODKÓW CODZIENNIE SPRAWDZA APTT NA RÓŻNYCH CZĘSTOTLIWOŚCIACH.

KHAJA I IN. WYKAZAŁ LEPSZĄ KORELACJĘ APTT Z WYNIKAMI ANTY-XA W PORÓWNANIU Z ACT U NOWORODKÓW. PODOBNE WYNIKI ZAÓBSERWOWANO W POPULACJI DOROSŁYCH ECMO.

W RETROSPEKTYWNYM BADANIU 46 PACJENTÓW WYKAZANO NIEWIELKĄ LUB BRAK KORELACJI MIĘDZY ACT A DAWKĄ HEPARYNY, UMIARKOWANĄ KORELACJĘ MIĘDZY APTT I DAWKĄ HEPARYNY ORAZ SŁABĄ KÓRELACJĘ MIĘDZY ACT I APTT.

JEDNAK INNE BADANIE WYKAZAŁO, ŻE POMIMO POPRAWY KORELACJI APTT Z AKTYWNOŚCIĄ ANTY-XA, 44,2% POMIARÓW BYŁO NIEZGODNYCH. TO PRZEMAWIA PRZECIWKO STOSOWANIU SAMEGO APTT DO OCENY ADEKWATNOŚCI ANTYKOAGULACJI LUB JAKO DOKŁADNEJ OCENY EFEKTYWNOŚCI HEPARYNY W KONTEKŚCIE DIAGNOZOWANIA OPORNOŚCI NA HEPARYNĘ.

STĘŻENIE ANTY-XA BEZPOŚREDNIO MIERZY HAMOWANIE HEPARYNY CZYNNIKIEM XA I JEST CORAZ CZĘŚCIEJ STOSOWANE DO POMIARU EFEKTU HEPARYNY, SZCZEGÓLNIIE U DZIECI. WARTOŚCI DOCELOWE PODCZAS ECMO WYNOSZĄ OD 0,3 DO 0,7 IU / ML.

NA OZNACZANIE ANTY-XA MOGĄ MIEĆ WPŁYW HIPERBILIRUBINEMIA I WYSOKIE STĘŻENIE HEMOGLOBINY W OSOCZU, KTÓRE MOGĄ WYSTĄPIĆ U PACJENTÓW Z ECLS I FAŁSZYWIE OBNIŻAĆ AKTYWNOŚĆ ANTY-XA.

TEST ANTY-XA LEPIEJ KORELUJE ZE STĘŻENIEM HEPARYNY NIŻ Z ACT LUB APTT.

W JEDNOOŚRODKOWYM BADANIU Z UDZIAŁEM 12 NOWORODKOWYCH PACJENTÓW Z ECMO ISTNIAŁA SILNA KORELACJA MIĘDZY TESTAMI ANTY-XA A DAWKĄ HEPARYNY, PODCZAS GDY ACT NIE KORELOWAŁO Z TESTAMI ANTY-XA ANI DAWKĄ HEPARYNY.

OBSERWACYJNE BADANIE KOHORTOWE 34 PACJENTÓW Z ECMO U DZIECI POTWIERDZIŁO TE OBSERWACJE, WYKAZUJĄC UMIARKOWANĄ KORELACJĘ ZE STĘŻENIAMI HEPARYNY, A TAKŻE WYKAZUJĄC SŁABĄ KORELACJĘ Z ACT I APTT.

KRYTYKA STOSOWANIA IZOLOWANYCH WARTOŚCI ANTY-XA DO MIARECZKOWANIA HEPARYNY W CELU LECZENIA PRZECIWZAKRZEPOWEGO POLEGA NA TYM, ŻE CHOCIAŻ JEST TO BEZPOŚREDNIA MIARA DZIAŁANIA HEPARYNY, NIE REPREZENTUJE ONA OGÓLNEGO STANU HEMOSTATYCZNEGO PACJENTA.

WARTOŚCI ANTY-XA REPREZENTUJĄ STOPIEŃ HAMOWANIA, A NIE ILOŚĆ TROMBINY I FIBRYNY, KTÓRĄ MOŻNA WYTWORZYĆ U PACJENTA. JEDNYM Z POGŁADÓW JEST TO, ŻE STOPIEŃ HAMOWANIA NALEŻY USTAWIĆ W KONTEKŚCIE ILOŚCI TROMBINY I FIBRYNY WYTWARZANEJ U PACJENTA.

NA PRZYKŁAD PACJENT, KTÓRY PRZED TERAPIĄ HEPARYNĄ JEST WYSOCE ZAKRZEPOWY, MOŻE NADAL MIEĆ DZIAŁANIE PROTROMBOTYCZNE Z WARTOŚCIAMI ANTY-XA NA POZIOMACH UWAŻANYCH ZA TERAPEUTYCZNE.

TESTY LEPKOSPREŻYSTE

TROMBOELASTOGRAFIA (TEG®) I TROMBOESTROMETRIA ROTACYJNA (ROTEM) TO WISKOELASTYCZNE TESTY HEMOSTAZY WE KRWI PEŁNEJ, KTÓRE ZASTOSOWANO DO MONITOROWANIA ANTYKOAGULACJI ZA POMOCĄ ECMO

PARAMETRY TEG® / ROTEM POZWALAJĄ NA OCENĘ DYNAMIKI TWORZENIA SKRZEPU KRWI PEŁNEJ I JEGO JAKOŚCI ORAZ OBRAZUJĄ PROCES FIBRYNOLIZY.

SPAROWANE PRÓBKI TEG® / ROTEM Z DODATKIEM HEPARYNAZY I BEZ NIEJ POZWALAJĄ NA PODSTAWOWĄ OCENĘ HEMOSTAZY W OBECNOŚCI UFH.

BADANIE MOŻE BYĆ KORZYSTNE, GDY ISTNIEJE OBAWA O OPORNOŚĆ NA HEPARYNĘ.

TESTY LEPKOSPREŻYSTE

U 27 PEDIATRYCZNYCH PACJENTÓW Z ECLS POMIARY TEG® PRZEPROWADZONO WRAZ Z ACT I APTT. W 171 SPAROWANYCH WYNIKACH APTT KORELOWAŁO ZE WSZYSTKIMI PARAMETRAMI TEG®.

NATOMIAST ACT SŁABO KORELOWAŁ ZE WSZYSTKIMI PARAMETRAMI TEG®.

DO CHWILI OBECNEJ NIE MA DUŻYCH WIELOŚRODKOWYCH BADAŃ PORÓWNUJĄCYCH TESTY LEPKOSPREŻYSTE Z KONWENCJONALNYMI POMIARAMI KRZEPNIĘCIA I ICH ZDOLNOŚCIĄ DO PROWADZENIA TERAPII PRZECIWZAKRZEPWEJ

TESTY LEPKOSPREŻYSTE

DONIESIONO, ŻE TEG JEST UŻYTECZNY W IDENTYFIKOWANIU RÓŻNYCH STANÓW NADKRZEPLIWOŚCI, W TYM ZWIĄZANYCH Z POWAŻNYMI OPERACJAMI I NOWOTWORAMI ZŁOŚLIWYMI.

ANALIZY TROMBOELASTOMII SĄ CORAZ CZĘŚCIEJ UWZGLĘDNIANE W OCENIE GLOBALNEJ FUNKCJI KRZEPNIĘCIA I MONITOROWANIU LECZENIA HEMOSTATYCZNEGO W RÓŻNYCH SYTUACJACH KLINICZNYCH, W TYM TRANSPLANTACJI WĄTROBY, CHIRURGII SERCA, POŁOŻNICTWIE, URAZIE I HEMOFILII. JEST RÓWNIEŻ Powszechnie stosowany do zarządzania transfuzją.

W ODNIESIENIU DO PACJENTÓW WSPIERANYCH ECMO, W WIELU BADANIACH OCENIONO BEZPIECZEŃSTWO I WYKONALNOŚĆ STRATEGII MIARECZKOWANIA HEPARYNY OPARTEJ NA TEG W PORÓWNANIU Z „KONWENCJONALNYM” PODEJŚCIEM OPARTYM NA MONITOROWANIU APTT Z TENDENCJĄ DO POPRAWY W ZAKRESIE NIEKORZYSTNYCH WYNIKÓW.

TESTY LEPKOSPREŻYSTE

W NIEDAWNYM BADANIU PEDIATRYCZNYM PRZEPROWADZONO PRZEGLĄD RETROSPEKTYWNY PACJENTÓW WYMAGAJĄCYCH ECMO ŻYLNego (VV) I ŻYLNÓ-TĘTNICZEGO (VA) W JEDNYM DZIECIĘCYM SZPITALU Z TRZECIORZĘDOWĄ OPIEKĄ.

W BADANIU OCENIONO OPTYMALNE WARTOŚCI CZASU TEG R CYTOLINOWEGO I AKTYWNOŚCI ANTY-XA, KTÓRE ZMINIMALIZOWAŁYBY ZARÓWNO POWIKŁANIA KRWOTOCZNE, JAK I ZAKRZEPOWE U DZIECI I NOWORODKÓW.

W BADANIU STWIERDZONO, ŻE AKTYWNOŚĆ ANTY-XA WIĘKSZA NIŻ 0,25 IU / ML (CZUŁOŚĆ 81%, SWOISTOŚĆ 67%, PPV 81% I NPV 58%) I CZAS TEG R WIĘKSZY NIŻ 17,85 MIŃ (CZUŁOŚĆ 84%, SWOISTOŚĆ 68 %, PPV 82% I NPV 59%) MOŻE ZMINIMALIZOWAĆ RYZYKO ZAKRZEPICY U PACJENTÓW Z ECMO U DZIECI I NOWORODKÓW.

W TYM BADANIU NIE UDAŁO SIĘ ZIDENTYFIKOWAĆ OPTYMALNEGO CELU, ABY ZMINIMALIZOWAĆ RYZYKO KRWAWIEŃ.

ANTYTROMBINA

ANTYTROMBINA (AT), OSOCZOWA GLIKOPROTEINA ALFA-2, ODGRYWA KLUCZOWĄ ROLĘ W FIZJOLOGICZNYM UKŁADZIE PRZECIWZAKRZEPOWYM OSOCZA.

NORMALNE STĘŻENIE W OSOCZU WYNOSI 15–20 MG / DL.

JEJ DZIAŁANIE OBEJMUJE NIEODWRACALNE HAMOWANIE WIELU CZYNNIKÓW KRZEPNIĘCIA, W TYM TROMBINY (CZYNNIK IIA), CZYNNIKA XA ORAZ W MNIEJSZYM STOPNIU CZYNNIKÓW IXA, XIA, XII, TKANKOWEGO AKTYWATORA PLAZMINOGENU, PLAZMIN I KALIKREINY.

W SWOJEJ NATURALNEJ POSTACI AT MA NISKI POZIOM AKTYWNOŚCI PRZECIWZAKRZEPOWEJ. JEDNAK W OBECNOŚCI HEPARYNY AKTYWNOŚĆ PRZECIWZAKRZEPOWA ZWIĘKSZA SIĘ 1000–2000-KROTNIE.

NIEZALEŻNIE OD SWOICH WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWZAKRZEPOWYCH, AT MA RÓWNIEŻ WAŻNE WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWZAPALNE, WIĄŻE SIĘ ZE ŚRÓDBŁONKIEM PRZEZ PODOBNE DO HEPARYNY GLIKOZAMINOGLIKANY, POWODUJĄC UWALNIANIE PROSTACYKLINY. PROSTACYKLINA HAMUJE AKTYWACJĘ LEUKOCYTÓW POPRZECZ HAMOWANIE WYTWARZANIA CZYNNIKA MARTWICY NOWOTWORÓW ALFA I OGRANICZĄ AKTYWACJĘ NEUTROFILI I ADHEZJĘ DO KOMÓREK ŚRÓDBŁONKA

PONIEWAŻ RÓWNOWAGA BIAŁEK PRO I ANTYKOAGULACYJNYCH JEST RÓŻNA U DOROSŁYCH, DZIECI I NIEMOWLĄT, TRUDNO JEST USTALIĆ WPŁYW AKTYWNOŚCI AT NA OGÓLNĄ FUNKCJĘ HEMOSTAZY.

TO DODATKOWO KOMPLIKUJE ZARÓWNO INTERPRETACJĘ, JAK I PODEJMOWANIE DECYZJI DOTYCZĄCYCH SUPLEMENTACJI U PACJENTÓW LECZONYCH ECMO.

GDY AT JEST UZUPEŁNIANY U PACJENTÓW Z DZIEDZICZNYM NIEDOBOREM AT, UKŁAD HEMOSTATYCZNY JEST W NORMIE. W REZULTACIE MOŻNA ŁATWIEJ PRZEWIDZIEĆ HEMOSTATYCZNY EFEKT AT. W PRZECIWIENSTWIE DO PACJENTÓW LECZONYCH ECMO, GDZIE ZARÓWNO CHOROBA PODSTAWOWA, JAK I INTERAKCJA Z MEMBRANĄ ECMO MOGĄ WPŁYWAĆ NA RÓWNOWAGĘ HEMOSTATYCZNĄ. EFEKT SUPLEMENTACJI AT JEST PRZEZ TO MNIEJ PRZEWIDYWALNY.

OGRANICZENIA MONITOROWANIA HEMOSTAZY I ICH INTERPRETACJA

CELEM ANTYKOAGULACJI HEPARYNĄ JEST ZMNIEJSZENIE ZDARZEŃ ZAKRZEPOWYCH W OBWODZIE ECMO I WE KRWI PACJENTA POPRZEZ OGRANICZENIE TWORZENIA TROMBINY I FIBRYNY.

CELEM ANTYKOAGULACJI HEPARYNĄ NIE JEST OSIĄGNIĘCIE OKREŚLONEGO EFEKTU HEPARYNY W ODERWANIU OD OGÓLNEJ ZDOLNOŚCI HEMOSTATYCZNEJ PACJENTA LUB STANU KLINICZNEGO.

EFEKT HEPARYNY NALEŻY INTERPRETOWAĆ W KONTEKŚCIE ILOŚCI TROMBINY I FIBRYNY WYTWARZANEJ PRZED ROZPOCZĘCIEM HEPARYNIZACJI. PONADTO PRZY INTERPRETOWANIU WPŁYWU HEPARYNY NA PACJENTA NALEŻY RÓWNIEŻ WZIĄĆ POD UWAGĘ OGÓLNA ZDOLNOŚĆ HEMOSTATYCZNA PACJENTA W OPARCIU O POMIARY FIBRYNOGENU I FUNKCJI PŁYTEK KRWI.

OGRANICZENIA MONITOROWANIA HEMOSTAZY I ICH INTERPRETACJA

TESTY TAKIE JAK ANTY-XA UKAZUJĄ DOKŁADNY WYNIK DZIAŁANIA HEPARYNY, ALE NIE DOSTARCZAJĄ INFORMACJI NA TEMAT OGÓLNEGO TWORZENIA TROMBINY I FIBRYNY.

KLINICZNIE WAŻNY JEST OGÓLNY EFEKT OGRANICZENIA TWORZENIA TROMBINY I FIBRYNY PODCZAS HEPARYNIZACJI, A NIE STOPIEŃ HAMOWANIA CZYNNIKA XA LUB BEZPOŚREDNIEGO EFEKTU HEPARYNY. W ERZE TERAPII CELOWANEJ CELEM HEPARYNIZACJI JEST ZMNIEJSZENIE AKTYWNOŚCI TROMBINY I FORMOWANIA FIBRYNY W CELU ZMNIEJSZENIA ZDARZEŃ ZAKRZEPOWYCH BEZ POWODOWANIA KRWAWIENIA.

PRZYSZŁOŚĆ TERAPII ANTYKOAGULACJNEJ HEPARYNĄ I SUPLEMENTACJI AT MOŻE SIĘ ZMIENIĆ WRAZ Z POPRAWĄ MONITOROWANIA HEMOSTATYKI, KTÓRA UMOŻLIWI DOKŁADNIEJSZĄ OCENĘ OGÓLNEJ HEMOSTAZY PACJENTA I DOKŁADNĄ OCENĘ TWORZENIA TROMBINY / FIBRYNY.

SUPLEMENTACJA ANTYTROMBINY

ANTYTROMBINA JEST DOSTĘPNA W POSTACI POCHODZĄCEJ Z LUDZKIEGO OSOCZA THROMBATE III® LUB W POSTACI REKOMBINOWANEJ ATRYN®

THROMBATE III® WYTWARZA SIĘ Z POŁĄCZONEGO OSOCZA DAWCY Z WIELOETAPOWYM PROCESEM OCZYSZCZANIA, PODCZAS GDY REKOMBINOWANĄ ANTYTROMBINĘ ATRYN® WYTWARZA SIĘ Z MLEKA KÓZ PODDANYCH INŻYNIERII GENETYCZNEJ.

THROMBATE III® JEST ZATWIERDZONY DO LECZENIA I ZAPOBIEGANIA ZAKRZEPICY ZATOROWEJ U PACJENTÓW Z DZIEDZICZNYM NIEDOBREM ANTYTROMBINY

ATRYN® JEST WSKAZANY W ZAPOBIEGANIU OKOŁOOPERACYJNYM I OKOŁOPORODOWYM INCYDENTOM ZAKRZEPowo-ZATOROWYM U PACJENTÓW Z DZIEDZICZNYM NIEDOBREM ANTYTROMBINY.

NABYTY NIEDOBÓR ANTYTROMBINY WYSTĘPUJE CZĘŚCIEJ NIŻ WRODZONY NIEDOBÓR ANTYTROMBINY.

OKRES PÓŁTRWANIA W FAZIE ELIMINACJI AT POCHODZĄCEGO Z OSOCZA KONCENTRATU THROMBATE III® WYNOŚI 2,5–3,8 DNI W PORÓWNANIU DO 12–18 GODZIN DLA REKOMBINOWANEGO LUDZKIEGO KONCENTRATU AT ATRYN®.

TROMBAT III® PODAJE SIĘ W INFUZJI DOŻYLNIEJ W BOLUSIE, PODCZAS GDY ATRYN® PODAJE SIĘ JAKO POCZĄTKOWĄ DOŻYLNĄ DAWKĄ NASYCAJĄCĄ WLEW, A NASTĘPNIE CIĄGŁY WLEW.

PO OTWARCIU KONCENTRAT AT POCHODZĄCY Z OSOCZA NALEŻY PODAĆ W CIĄGU 3 GODZIN, W PORÓWNANIU DO 8–12 GODZIN W PRZYPADKU REKOMBINOWANEGO KONCENTRATU AT.

PODOBNIIE JAK W PRZYPADKU KAŻDEGO KONCENTRATU CZYNNIKÓW, THROMBATE III® MA POTENCJAŁ PRZENOSZENIA CZYNNIKÓW ZAKAŻNYCH (WARIANT CHOROBY CREUTZFELDTA–JAKOBA (VCJD) I CHOROBY CREUTZFELDTA–JAKOBA (CJD). NIE ZGŁOSZONO JEDNAK ŻADNYCH PRZYPADKÓW ZACHOROWANIA PO PRZETOCZENIU).

OPORNOŚĆ NA HEPARYNĘ

OPORNOŚĆ NA HEPARYNĘ WYSTĘPUJE, GDY KONIECZNE JEST ZWIĘKSZENIE DAWEK HEPARYNY W CELU OSIĄGNIĘCIA POŻĄDANEGO EFEKTU PRZECIWKRZEPOWEGO W OPARCIU O ANTY-XA, PTT LUB ACT.

KONWENCJONALNE LECZENIE OPORNOŚCI NA HEPARYNĘ OBEJMUJE PODAWANIE CORAZ WYŻSZYCH DAWEK HEPARYNY W CELU ZWIĄZANIA CAŁEJ DOSTĘPNEJ AT, UZUPEŁNIANIE EGZOGENNYM KONCENTRATEM AT LUB TRANSFUZJA ŚWIEŻO MROŻONEGO OSOCZA (FFP) JAKO ŹRÓDŁA AT.

DODATKOWA HEPARYNA MOŻE OKAZAĆ SIĘ NIESKUTECZNA, JEŚLI WYSTĘPUJE POWAŻNY NIEDOBÓR AT I OSIĄGNIĘTO EFEKTY PUŁAPU.

CHOCIAŻ FFP MOŻE BYĆ STOSOWANY JAKO ŹRÓDŁO ANTYTROMBINY, WYMAGA ONO PRÓBY ZGODNOŚCI I NIESIE POTENCJALNE RYZYKO CHORÓB ZAKAŹNYCH PRZENOSZONYCH PRZEZ TRANSFUZJĘ. PONADTO FFP ZAWIERA TYLKO 1 U / ML AT, WIĘC CELEM PRZYWRÓCENIA PRAWIDŁOWEGO POZIOMU AT MOGĄ BYĆ WYMAGANE DAWKI OKOŁO 20 ML / KG. MOŻE TO PROWADZIĆ DO PRZECIĄŻENIA KRAŻENIA ZWIĄZANEGO Z TRANSFUZJĄ (TACO) LUB OSTREGO USZKODZENIA PŁUC ZWIĄZANEGO Z TRANSFUZJĄ (TRALI).

OGRANICZENIA MONITOROWANIA HEMOSTAZY I ICH INTERPRETACJA

TRADYCYJNIE DAWKOWANIE AT ZALEŻY OD MASY CIAŁA PACJENTA I POŻĄDANEGO POZIOMU AKTYWNOŚCI AT WYRAŻONEGO JAKO PROCENT OD 80 DO 120%.

OPTYMALNY PRÓG DOCELOWY DLA ANTYTROMBINY PODCZAS ECMO NIE ZOSTAŁ JASNO ZDEFINIOWANY ANI ZWALIDOWANY, SZCZEGÓLNIIE GDY PACJENCI SĄ W PEŁNI HEPARYNIZOWANI.

W NIEDAWNYM MIĘDZYNARODOWYM BADANIU DOTYCZĄCYM PROWADZENIA ANTYKOAGULACJI PODCZAS ECLS RESPONDENCI ZGŁOSILI WYSOCE ZMIENNE DOCELOWE ZAKRESY AT OD TAK NISKIEGO, JAK 30%, AŻ DO 120%. PONADTO MONITOROWANIE POZIOMU ANTYTROMBINY JEST RÓWNIEŻ BARDZO ZMIENNE.

U PACJENTÓW Z WRODZONYM NIEDOBOREM AT WLEW CIĄGŁY PODAWANY CELEM USTABILIZOWANIA POZIOMU AT WE KRWI WIAZAŁ SIĘ ZE ZMNIJSZENIEM POWIKŁAŃ KRWOTOCZNYCH W PORÓWNANIU DO PODAWANIA BOLUSA. JEDNAK NIE ISTNIEJĄ DANE WSKAZUJĄCE, CZY BOLUS LUB DAWKOWANIE W CIĄGŁYM WLEWIE WPŁYWA NA WYNIKI KLINICZNE U PACJENTÓW LECZONYCH ECMO.

AKTUALNE WYTYCZNE ELSO DOTYCZĄCE ANTYKOAGULACJI PODCZAS ECMO ZALECAJĄ POCZĄTKOWĄ SZYBKOŚĆ WLEWU HEPARYNY NA POZIOMIE 7,5–20,0 JEDNOSTEK / KG / H.

TAK DUŻY ZAKRES I NIEWIELKA ILOŚĆ WSKAZÓWEK, KTÓRE TESTY LABORATORYJNE NALEŻY WYKORZYSTAĆ CELEM MONITOROWANIA TERAPII, WIELE INSTYTUCJI OPRACOWAŁO WŁASNY PROTOKÓŁ HEPARYNIZACJI BAZUJĄC NA LITERATURZE I DOŚWIADCZENIACH DANEGO OŚRODKA.

BADANIE ANKIETOWE WYKAZAŁO, ŻE ZASADY PROWADZENIA ANTYKOAGULACJI RÓŻNIĄ SIĘ ZNACZNIE W ZALEŻNOŚCI OD OŚRODKA.

INNE BADANIE WYKAZAŁO, ŻE STOSOWANIE STANDARDOWEGO PROTOKOŁU ANTYKOAGULACJI WIĄŻE SIĘ ZE ZMNIJSZENIEM POWIKŁAŃ KRWOTOCZNYCH.

WYTYCZNE SUGERUJĄ SUPLEMENTACJĘ AT PODCZAS ECMO TYLKO WTEDY, GDY JEJ NIEDOBÓR WSPÓŁISTNIEJE Z OPORNOŚCIĄ NA HEPARYNĘ.

TAKIE PODEJŚCIE MOŻE BYĆ JEDNAK NIEWYSTARCZAJĄCE.

RZECZYWISTY TERAPEUTYCZNY CEL AT POTRZEBNY DO OSIĄGNIĘCIA ODPOWIEDNIEGO DZIAŁANIA PRZECIWKRZEPOWEGO JEST NIEZNANY, A SKORYGOWANIE PÓZIOMU AT DO DOWOLNEGO DOCELOWEGO PUNKTU KOŃCOWEGO MOŻE SKUTKOWAĆ NIEKORZYSTNYMI SKUTKAMI, TAKIMI JAK ZAKRZEPICA LUB KRWAWIENIE.

ZASTOSOWANIE JEDNEGO TESTU LABORATORYJNEGO DO MONITOROWANIA EFEKTU PRZECIWKRZEPOWEGO I USTALENIA INTERWENCJI TERAPEUTYCZNYCH JEST NIEWYSTARCZAJĄCE.

ZAMIAST TEGO MOŻE BYĆ BARDZIEJ EFEKTYWNE DLA KLINICYSTÓW CAŁOŚCIOWE BADANIE UKŁADU HEMOSTATYCZNEGO ZA POMOCĄ WIELU TESTÓW LABORATORYJNYCH INTERPRETOWANYCH W KONTEKŚCIE WARUNKÓW PACJENTA I OBWODU ECMO.

OBECNE ZALECENIA OBEJMUJĄ STOSOWANIE WIELU TESTÓW LABORATORYJNYCH, W TYM MIĘDZY INNYMI POZIOMÓW ANTY-XA, TEG® / ROTEM, PTT I AT.

MONITOROWANIE ANTYKOAGULACJI JEST TRUDNE ZE WZGLĘDU NA NIEZLICZONĄ ZŁOŻONOŚĆ FIZJOLOGII KRZEPNIĘCIA, POTĘGOWANĄ PRZEZ ZWIĄZANE Z WIEKIEM ZMIANY HEMOSTATYZY PACJENTA, WPŁYW WSPÓLISTNIEJĄCYCH CHORÓB I ZMIANY WE KRWI ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM ECMO.

NIE MA ZNORMALIZOWANEJ METODY OSIĄGANIA I MONITOROWANIA ANTYKOAGULACJI PODCZAS ECMO.

ISTNIEJE ZNACZNA RÓŻNORODNOŚĆ PRAKTYK W RÓŻNYCH OŚRODKACH DOTYCZĄCYCH LECZENIA PRZECIWKRZEPOWEGO, PONIEWAŻ NIE MA OPARTEGO NA DOWODACH KONSENSUSU CO DO TEGO, KTÓRE TESTY, PROGI TESTOWE I INTERWENCJE MOGĄ ZOPTYMALIZOWAĆ WYNIKI LECZENIA I OGRANICZYĆ POWIKŁANIA ZAKRZEPOWE I KRWAWIENIA.

STOSOWANIE SAMEGO ACT CELEM MONITOROWANIA ANTYKOAGULACJI MOŻE NIE BYĆ OPTYMALNE.

MONITOROWANIE POZIOMÓW ANTYTROMBINY JEST WAŻNYM SKŁADNIKIEM KAŻDEGO PROTOKOŁU ZARZĄDZANIA ANTYKOAGULACJĄ.

KONIECZNE JEST WDROŻENIE OPARTYCH NA DOWODACH PROTOKOŁÓW ANTYKOAGULACJI I TRANSFUZJI.

OPTYMALNE LECZENIE PRZECIWKAZRZEPWE, W TYM WSKAZANIA DO SUPLEMENTACJI ANTYTROMBINY, OPIERA SIĘ NA KOMPLEKSOWEJ I ZNORMALIZOWANEJ OCENIE WIELU SPOSOBÓW MONITOROWANIA HEMOSTAZY, W TYM APTT, ANT-XA, TEG[®], AKTYWNOŚCI AT, LICZBY PŁYTEK KRWI I STĘŻENIA FIBRYNOGENU.

ANTYKOAGULACJĘ NALEŻY DOSTOSOWYWAĆ DO OGÓLNEGO STAN HEMOSTATYCZNEGO PACJENTA, RYZYKA KRWAWIENIA, RYZYKA POWIKŁAŃ ZAKRZEPOWYCH W OPARCIU O BADANIA LABORATORYJNE I OCENĘ KLINICZNĄ.

KONIECZNE JEST OPRACOWANIE DOKŁADNIEJSZYCH POMIARÓW HEMOSTAZY, KTÓRE BĘDĄ UWZGLĘDNIĄŁY W OCENIE WPŁYW ECMO NA PACJENTA TJ. OBECNOŚĆ NAPRĘŻENIA ŚCINAJĄCEGO I EKSPÓZYCJI KRWI NA NIEBIOLOGICZNĄ POWIERZCHNIĘ OBWODU ECMO.