
Je léčba inhibitory krevního srážení u pacientů se sepsí vhodná, či nikoli?

Blatný J., Zapletal O.

Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Brno

Souhrn

Autoři se z pohledu hematologa zaměřují na nejčastější a mnohdy palčivé otázky týkající se podávání inhibitorů krevního srážení při léčbě septického pacienta, které denně vyvstanou nad lůžkem nemocných se sepsí. Na základě aktuálních informací dostupných v literatuře je pak formulováno doporučení pro podávání jednotlivých komerčně dostupných koncentrátů inhibitorů krevního srážení, zejména antitrombinu (AT), proteinu C (PC), aktivovaného proteinu C (aPC) a heparinů.

Klíčová slova: sepsa – koagulace – antitrombin – heparin – protein C – krvácení – trombóza

Abstract

Is haemocoagulation inhibitor therapy in sepsis appropriate?

This review focuses on the problems and questions regarding the treatment of septic patients using coagulation inhibitor concentrates from the haematologist's point of view. Currently available published data are reviewed and summarised and on its basis recommendations for the administration of commercially available coagulation inhibitor concentrates (mainly AT, PC, aPC and heparins) are formulated.

Key words: sepsis – coagulation – antithrombin – heparin – protein C – bleeding – thrombosis

Anest. intenziv. Med., 19, 2008, č. 1, s. 12–15.

Trombóza i krvácení jsou známými a obávanými komplikacemi sepsy. Je prokázáno, že existuje velmi úzký vztah mezi zánětem a krevním srážením, který je zprostředkován zejména prozánětlivými cytokiny [1]. Zatímco trombóza velkých cév pacienta se sepsí ohrožuje poměrně vzácně (výjimkou jsou trombózy způsobené centrálními žilními katétry, CŽK), trombotizace mikrocirkulace – zejména jedná-li se o systémové poškození – je komplikací život ohrožující.

Fyziologicky je krevní srážení regulováno přirozenými inhibitory na různých úrovních tohoto procesu. Pravděpodobně nejdůležitější – alespoň s ohledem na dnešní znalosti této problematiky – je působení inhibitoru cesty tkáňového faktoru (TFPI), působení proteinu C (PC) spolu s jeho kofaktorem proteinem S (PS) a působení antitrombinu (AT). Aktivita antitrombinu pak může být potencována léčebným podáním heparinů. Soustředit se na tyto inhibitory krevního srážení je vhodné i z toho důvodu, že všechny zmíněné faktory jsou dostupné ve formě komerčně vyráběných léčebných přípravků.

Na počátku procesu krevního srážení, v době jeho iniciace, je tento proces regulován TFPI, který má schopnost inaktivovat komplex tkáňového faktoru a aktivovaného faktoru VII (TF/FVIIa) a FXa. Protein C spolu se svým kofaktorem PS je jedním z nejpotentnějších inhibitorů krevního srážení, který zasahuje přímo do tzv. amplifikační smyčky (model koagulace, Monroe et al., 1998) a pomocí inhibice FVa a FVIIIa je schopen účinně bránit hyperkoagulačnímu stavu. Tento mechanismus je vyřazen u pacientů s Leidenskou mutací FV (FV Leiden), což je důvodem zvýšeného rizika DVT u těchto

pacientů [2]. Jeden z nejdéle známých inhibitorů krevního srážení – antitrombin (AT) – potom přispívá k udržení fluidokoagulační rovnováhy vytvářením komplexů s FIIa, FXa, FIXa, FXIa [2, 3]. Rychlost těchto reakcí může být až 1000krát zvýšena podáním heparinů [3]. V důsledku úzkého vztahu mezi procesem krevního srážení a zánětem mají některé přirozené inhibitory krevního srážení i protizánětlivý účinek.

V poslední době byly publikovány výsledky několika velkých dvojité slepých randomizovaných studií zaměřených na použití komerčně dostupných inhibitorů krevního srážení. Studie OPTIMIST (OPTimized phase 3 TIFacogin in Multicenter International Sepsis Trial) zkoumala použití TFPI, PROWESS (PROtein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis) pak podávání rekombinantního aktivovaného PC (raPC) u sepsy, KyberSept se zaměřil na podávání antitrombinu a studie RESOLVE (Researching severe Sepsis and Organ dysfunction in children: a gLobal perspective) na léčbu aPC u dětí se sepsí. Doposud však nebyla publikována žádná podobná studie, která by zohlednila efekt heparinů (UFH a/nebo LMWH) při léčbě sepsy, ačkoli jsou tyto léky v dané indikaci velmi často užívané. Dokonce i v rámci výše uvedených studií byli někteří pacienti léčeni současně hepariny a je možné, že právě tato léčba snížila praktický význam uvedených studií. Ve studii KyberSept byla dokonce patrné, že u pacientů, kterým byl zároveň podáván AT i heparin, vymizel pozitivní vliv antitrombinu na celkovou mortalitu, a to zejména díky vyšší frekvenci závažných krvácivých komplikací [4]. Je tedy zřejmé, že by bylo vhodné mít k dispozici výsledky obdobné stu-

die zaměřené na efekt heparinů na mikrotrombotizaci a imunomodulaci u sepsé.

Na základě výše uvedeného se nabízejí tyto, možná poněkud spekulativní otázky:

- Jaké jsou indikace antitrombinu u septických pacientů?
- Je nepodání antitrombinu při sepsi postupem *non lege artis*?
- Když antitrombin podáme, jaká má být jeho dávka?
- Proč je takový rozdíl v efektu podání aktivovaného proteinu C u dospělých a u dětí? Jaká je role neaktivovaného PC v oblasti léčby sepsé?
- Je podání heparinu při sepsi prospěšné, nebo škodlivé?

Žádná z těchto otázek nemá jednoznačnou odpověď a každá z nich jistě vyvolá vášnivou diskusi mezi zastánci a odpůrci jednotlivých způsobů léčby. Přesto si myslíme, že je přínosné si je položit.

• Jaké jsou indikace antitrombinu u septických pacientů?

Jedinou jasnou a uznávanou indikací antitrombinu je jeho podání u hereditárního deficitu. Na tom se shodují jak evropská, tak severoamerická doporučení [5]. Všechny ostatní indikace jsou fakultativní a je třeba říci, že je mnoho zemí, které antitrombin pro jiné podání než u hereditárního deficitu nemají dokonce ani registrované. Studie KyberSept a její následné metaanalýzy však prokázaly, že u pacientů, kteří byli léčeni antitrombinem (30 000 IU během čtyř po sobě následujících dnů) a nebyli léčeni heparinem, došlo k redukci 28denní mortality z 43,6 % (placebo) na 37,8 % (AT) a tento rozdíl se ještě prohloubil v 90 den (52,5 % placebo vs 44,9 % AT). U pacientů, kteří byli současně léčeni heparinem, rozdíl v mortalitě prokázán nebyl. Navíc tito pacienti častěji trpěli krvácivými komplikacemi [4]. *In vitro* experimenty rovněž prokázaly na myším modelu, že dávka antitrombinu 50–100 IU/kg je schopna snížit riziko vzniku trombu v arteriolách a venulách po poškození endotelu a dávka AT 250 IU/kg je schopna tvorbu trombu v tomto modelu zcela zabránit [6].

• Je nepodání antitrombinu pacientům v sepsi postupem *non lege artis*?

Na tuto otázku je poněkud těžké odpovědět, protože pojem *non lege artis* je definicí spíše medicínskou a etickou než právní. S ohledem na to, že byly a patrně i budou prováděny randomizované studie s tímto preparátem, nelze nepodání AT u pacienta v sepsi v současné době považovat za medicínské pochybení či neposkytnutí adekvátní léčebné péče.

• Když antitrombin podáme, jaká má být jeho dávka?

S ohledem na to, že nejsou přesvědčivější data než data ze studie KyberSept, musíme akceptovat právě tuto studii jako referenční, a to přes všechna její omezení a nedostatky. Na jejím základě pak lze doporučit vysoké dávky AT v celkových hodnotách 30 000 IU na dospělého člověka (pro hmotnost 75 kg se tak jedná o dávku 100 IU/kg/den). Toto dávkování ostatně vychází i z *in vitro* experimentů.

• Proč je takový rozdíl v efektu podání aktivovaného proteinu C u dospělých a u dětí? Jaká je role neaktivovaného PC v oblasti léčby sepsé?

Studie PROWESS prokázala 29% relativní redukci úmrtí vysoce rizikových pacientů se sepsí (APACHE II skóre ≥ 25) v 28. den. Tento rozdíl byl statisticky signifikantní ($p = 0,0002$) a trval po celou dobu sledování, tedy po 2,5 roku. Byl však také zdůrazněn trend k častějším závažným krvácivým epizodám ve skupině léčené aPC (3,5 % vs 2,6 %), avšak nebyl shledán statisticky signifikantní ($p = 0,06$). I v této studii je ze zvýšeného množství krvácivých komplikací obviňována kombinace studiového léku a heparinu. Studie PROWESS byla navíc zatížena mnoha metodickými nejednotnostmi a někteří autoři mimo jiné i na jejím základě zpochybňují, zda je správné při současném stavu znalostí používat rutinně aPC u pacientů se sepsí, neboť efekt nebyl dokumentován přesvědčivě a riziko krvácení je reálnou hrozbou [7]. Existuje však mnoho prací, které léčbu aPC u sepsé za standardní považují [8]. Jako syntézu současných znalostí o efektu a bezpečnosti léčby aPC u dospělých pacientů s těžkou sepsí lze použít stanovisko FDA (The Food and Drug Administration). Tato organizace při udělení licence vyjádřila své obavy týkající se nekonzistentního efektu této léčby, nejednotnosti v mechanismu působení aPC a bezpečnosti zejména u některých skupin pacientů [9]. Lincenci však pro tuto indikaci udělila.

Výsledky studie RESOLVE, která se zatím jako jediná zaměřila na dětskou populaci, jsou ještě rozporuplnější. Děti ve věku od 38. týdne gestace do 17 let se sepsí indukovaným kardiovaskulárním či respiračním selháním byly randomizovány do dvou skupin (placebo vs aPC 24 ug/kg/h po dobu 96 h). Dávkovací schéma bylo tedy stejné jako ve studii PROWESS. Jako endpoint bylo zvoleno porovnání CTCOFR (Composite Time to Complete Organ Failure Resolution) a jako sekundární výstup mělo být srovnání mortality 28. den, srovnání počtu závažných amputací a srovnání bezpečnosti. Studie byla předčasně ukončena po zařazení 477 dětí, neboť nebyl prokázán ani signifikantní rozdíl v mortalitě 28. den, ani rozdíl v parametru CTCOFR. Nebyl prokázán ani rozdíl v incidenci krvácivých epizod, ale absolutní počet závažných CNS krvácení převažoval ve skupině s aPC (11 [4,6 %] aPC vs 5 [2,1 %] placebo; $p = 0,13$), zejména pak u dětí mladších 60 dnů [10]. I nad touto studií se vznáší mnoho otázníků a bylo by pouze spekulací se jimi nyní konkrétně zabývat. Odpověď mohou dát jen další lépe vedené studie.

Rozdíl mezi relativně pozitivními výsledky u dospělých a neprokazatelným rozdílem mezi léčbou aPC a placebem u dětí bývá často odůvodňován rozdílem v klinických a laboratorních charakteristikách sepsé dětí a dospělých, a/nebo rozdílem v hemostáze mezi těmito věkovými kategoriemi.

Léčba aPC zřejmě má své místo u pacientů s těžkou sepsí, je ale třeba individuálně hodnotit pro a proti, a zejména mít na mysli riziko krvácení. I když se původně zdálo, že pravděpodobně nelze doporučit současné podání aPC a heparinu, data publikovaná v tomto roce nabádají k opatrnosti v této otázce, neboť při srovnání 1994 pacientů studie XPRESS (Xigris and Prophylactic HepaRin Evaluation in Severe Sepsis) s těžkou sep-

sí léčených aPC, kteří byli randomizováni do dvou skupin (heparin vs placebo), byla prokázána vyšší mortalita (28,3 % vs 31,9 %; $p = 0,08$) 28. den ve skupině s placebem. Byla sice nalezena vyšší frekvence krvácení v průběhu prvních šesti dní (placebo, $n = 78$; heparin, $n = 105$; $p = 0,049$), ale do 28. dne byla naopak prokázána zvýšená incidence ischemických CNS příhod (placebo, $n = 17$; heparin, $n = 5$; $p = 0,009$) [11]. V případě, že je aPC podáván, dávka, kterou je možno považovat na základě výše uvedených studií za dobře dokumentovanou, je 24 ug/kg/h po dobu 96 h.

U dětí léčba aPC u sepsy v současné době ke standardním postupům nepatří.

- **Jaká je role neaktivovaného PC v oblasti léčby sepsy?**

Tato oblast je, jak se v současné době zdá, doménou pediatrie. K dnešnímu dni nebyla sice ukončena žádná studie srovnatelná se studií PROWESS či RESOLVE, je však otázkou, zda tento fakt považovat za pozitivum či spíše negativum. Přesvědčivá data z nepřesně vedené studie by totiž mohla na dlouhou dobu zavřít cestu směrem, který se doposud zdá nadějný. Jsme si dobře vědomi, že tato poznámka je pouze spekulací, přesto si myslíme, že spekulací opodstatněnou.

Různými autory bylo prokázáno, že podání neaktivovaného PC má pozitivní vliv na klinický i laboratorní stav nejen u dětí s hereditárním deficitem PC, ale i u dětí s deficitem PC způsobeným sepsí, zejména meningo-kovou [12, 13, 14]. K aktivaci PC na aPC dochází i při nedostatku trombomodulinu a endoteliálního receptoru pro PC (jako např. při meningokové sepsi) a u zatím publikovaných případů nebylo pozorováno zvýšené riziko krvácení [15], a to ani u pacientů s trombocytopenií (vlastní nepublikovaná data).

Rozhodneme-li se podávat PC, existují dvě nejčastěji používaná léčebná schémata. Prvním z nich je bolusové podání (iniciální bolus 100 IU/kg následovaný udržovacími bolusy 50 IU/kg každých šest hodin; minimální doporučená doba léčby je 24 h), nebo kontinuální infuze (iniciální bolus 100 IU/kg a pak kontinuální infuze 20 IU/kg/h; doba léčby se v jednotlivých publikacích liší, trvá i několik dnů).

V případě, že by se v budoucnu podařilo připravit multicentrickou randomizovanou studii zaměřenou na hodnocení efektu a bezpečnosti PC u pacientů se sepsí, bylo by zřejmě možné poučit se z chyb studií předcházejících. Použití proteinu C u sepsy je však zatím stále „off-label“, nicméně cesta tímto směrem je zatím otevřená.

- **Je podání heparinu při sepsi prospěšné, nebo škodlivé?**

Heparin je nejdéle užívaným inhibitorem krevního srážení a jeho indikace jsou velmi široké. Zahrnují i podání u sepsy. Jeho indikace a dávkování nebylo stanoveno žádnou dvojité slepou randomizovanou studií a nikdy nebylo srovnáno s placebem. Přesto si nikdo nedovolí o jeho indikacích příliš hlasitě pochybovat a za několik desetiletí doby jeho užívání je obecně přijímáno i jeho dávkovací schéma v různých indikacích. Z pohledu „evidence based medicine“ je to však lék, který neprošel

všemi procesy preklinického a klinického zkoušení, které nyní vyžadujeme pro moderní léky a které s ním často srovnáváme.

Uvedenou otázku je tedy zřejmě správně rozdělit na dvě, byť se odpovědi budou prolínat:

- a) **Je prospěšné podávat heparin při sepsi jako jediný inhibitor krevního srážení?**

- b) **Je vhodné podávat heparin při sepsi spolu s novými inhibitory?**

Jak vyplývá z práce Leviho et al. [11], je důvodem podání heparinů u sepsy zejména snaha předcházet trombotickým událostem včetně hluboké žilní trombózy (HŽT). Z tohoto pohledu, který odpovídá původní indikaci heparinů uznávané již po desítky let, je očekávaný mechanismus účinku heparinů odlišný od toho, který přisuzujeme novým lékům, jako je např. aPC, PC, TFPI. Ty totiž mají kromě ovlivnění koagulace zasáhnout i do procesu zánětu. Z tohoto pohledu je podání heparinů u sepsy opodstatněné a je třeba často individuálně posuzovat, zda tento pozitivní účinek nebude negativně vyvážen rizikem krvácení. Heparin by se tedy neměl paušálně odsoudit, a dokonce zřejmě existují pacienti, u nichž současné podání heparinů, např. společně s aPC, může mít pozitivní vliv na trombotické události (CNS infarkt a/nebo HŽT), aniž by ovlivnilo negativně mortalitu. Někteří autoři dokonce hovoří o tom, že hepariny samy o sobě mohou mít nejen antikoagulační, ale i imunomodulační účinek v průběhu sepsy, a mohou tak být za jistých okolností levnou alternativou nových léků [16]. Většinou se však jedná o práce shrnující dostupné vědomosti a data shromážděná primárně za jiným účelem. Randomizovaná studie, která by hodnotila pouze antikoagulační a/nebo protizánětlivý účinek heparinů u pacientů v sepsi a zaměřila by se i na bezpečnost jeho podání, zatím dostupná není. Heparin tedy bude zřejmě i nadále používán podle protokolů jednotlivých pracovišť bez toho, aby jeho podání bylo zcela jednoznačně standardizováno.

Závěr

V předcházejících odstavcích jsou nastíněny otázky, které z pohledu hematologa denně vyvstanou nad lůžkem nemocných se sepsí. I když ne na všechny je možno dát s ohledem na dnešní znalosti jasnou odpověď, věříme, že jejich sumarizace na jednom místě může být prospěšná a motivující. Informace obsažené v citované literatuře se pro názornost dají shrnout do následujících formulací:

- Absolutní indikací koncentrátu AT je pouze hereditární deficit.
- Podáváme-li AT u sepsy, lze u dospělého člověka doporučit dávku 30 000 IU během 4 následujících dní [17].
- aPC je indikován u dospělých pacientů s těžkou sepsí. Jeho doporučená dávka je 24 mcg/kg/h po dobu 96 h a jeho podání může být spojeno s rizikem krvácení zejména u pacientů, kteří mají další krvácivé dispozice.
- Nebylo prokázáno, ale ani vyloučeno, že současné

podání aPC a heparinů může zvýšit riziko krvácení nad únosnou míru.

- aPC není indikován u dětí se sepsí. Existují data o úspěšném podání PC u dětí se sepsí, a to nejen meningokokovou. Zvýšené krvácivé komplikace u léčby PC u dětí publikovány nebyly.
- Hepariny mohou snížit riziko trombotických komplikací (zejména HŽT a CNS infarktů) u dospělých pacientů se sepsí, aniž by negativně ovlivnily mortalitu. Tento efekt trvá zřejmě i u pacientů léčených hepariny společně s aPC, byť pravděpodobně zvyšuje riziko krvácivých komplikací.

Literatura

1. **van der Poll, T.** Coagulation and inflammation. *J. Endotoxin Res.*, 2001, 7, 4, p. 301–304.
2. **Kolde, H. J.** *Haemostasis*. 2nd edition, 2004.
3. **Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood**. 6th edition.
4. **Hoffmann, J. N., Wiedermann, C. J., Juers, M., Ostermann, H., Kienast, J., Briegel, J., Strauss, R., Warren, B. L., Opal, S. M.** KyberSept investigators, Benefit/risk profile of high-dose antithrombin in patients with severe sepsis treated with and without concomitant heparin. *Thromb. Haemost.*, 2006, 95, p. 850–856.
5. **Bucur, S. Z., Levy, J. H., Despotis, G. J., Spiess, B. D., Hillyer, C. D.** Uses of antithrombin III concentrate in congenital and acquired deficiency states. *Transfusion*, 1998, 38, p. 481–498.
6. **Sorg, H., Hoffmann, J. N., Menger, M. D., Lindenblatt, N., Goehring, P., Vollmar, B.** Antithrombin is as effective as heparin and hirudin to prevent formation of microvascular thrombosis in a murine model. *Thromb. Haemost.*, 2006, 96, p. 371–377.
7. **Drotrecogin alfa: a second look. More clinical trials in severe sepsis: mostly negative results.** *Prescrire Int.*, 2007, 16, 87, p. 7–9.
8. **McCoy, C.** Safety of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of patients with severe sepsis. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2004, 3, 6, p. 625–637.
9. **Haley, M., Cui, X., Minneci, P. C., Deans, K. J., Natanson, C., Eichacker, P. Q.** Recombinant human activated protein C in sepsis: assessing its clinical use. *Am. J. Med. Sci.*, 2004, 328, p. 215–219.
10. **Nadel, S., Goldstein, B., Williams, M. D., Dalton, H., Peters, M., Macias, W. L., Abd-Allah, S. A., Levy, H., Angle, R., Wang, D., Sundin, D. P., Giroir, B.** REsearching severe Sepsis and Organ dysfunction in children: a gLocal perspective (RESOLVE) study group., Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 10, 369, 9564, p. 836–843.
11. **Levi, M., Levy, M., Williams, M. D., Douglas, I., Artigas, A., Antonelli, M., Wyncoll, D., Janes, J., Booth, F. V., Wang, D., Sundin, D. P., Macias, W. L., for the Xigris and Prophylactic HepaRin Evaluation in Severe Sepsis (XPRESS) Study Group.** Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, 176, p. 483–490. (Epub 2007 Jun 7)
12. **Ettingshausen, C. E., Veldmann, A., Beeg, T., Schneider, W., Jager, G., Kreuz, W.** Replacement therapy with protein C concentrate in infants and adolescents with meningococcal sepsis and purpura fulminans. *Semin. Thromb. Hemost.*, 1999, 25, p. 537–541.
13. **Kreuz, W., Veldmann, A., Fischer, D., Schlosser, R., Volk, W. R., Ettingshausen, C. E.** Neonatal sepsis: a challenge in hemostaseology. *Semin. Thromb. Hemost.*, 1999, 25, p. 531–535.
14. **Smith, O. P., White, B., Vaughan, D., Rafferty, M., Claffey, L., Lyons, B., Casey, W.** Use of protein-C concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet*, 1997, 29, 350, 9091, p. 1590–1593.
15. **de Kleijn, E. D., de Groot, R., Hack, C. E., Mulder, P. G., Engl, W., Moritz, B., Joosten, K. F., Hazelzet, J. A.** Activation of protein C following infusion of protein C concentrate in children with severe meningococcal sepsis and purpura fulminans: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-finding study. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, p. 1839–1847.
16. **Robertson, M. S.** Heparin: the cheap alternative for immunomodulation in sepsis? *Crit. Care Resusc.*, 2006, 8, 3, p. 235–238.
17. **Warren, B. L., Eid, A., Singer, P., Pillay, S. S., Carl, P., Novak, I., Chalupa, P., Atherstone, A., Penzes, I., Kubler, A., Knaub, S., Keinecke, H. O., Heinrichs, H., Schindel, F., Juers, M., Bone, R. C., Opal, S. M., KyberSept Trial Study Group.** Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 286, p. 1869–1878. (Erratum in: *JAMA* 2002, 287, p. 192)

Adresa pro korespondenci:

Jan Blatny, MD, PhD

Consultant Haematologist Children's University Hospital

Temple Street Dublin 1

Ireland

e-mail: Jan.Blatny@cuh.ie