

## KAZUISTIKA

# Úloha antitrombínu a tromboelastometrie v manažmente počínajúcej diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie po peripartálnej hysterektómii

Durila M.<sup>1</sup>, Teslík L.<sup>2</sup>, Astraverkhava M.<sup>1</sup>, Vymazal T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 2. LF UK a FN v Motole, Praha

<sup>2</sup>Gynekologicko-porodnická klinika, 2. LF UK a FN v Motole, Praha

*Anest. intenziv. Med.*, 27, 2016, č. 2, s. 75–77

## SÚHRN

Diseminovaná intravaskulárna koagulopatia je život ohrozujúci stav, ktorý sa môže vyvinúť po peripartálnej hysterektómii, podstupenej kvôli život ohrozujúcemu krvácaniu u tehotných žien. V kazuistike popisujeme prípad, kde sa laboratórne a tromboelastometrické výsledky naznačujúce rozvoj konzumpčnej koagulopatie zlepšili po podaní antitrombínu. Chceme poukázať na to, že správne načasované podanie antitrombínu môže mať význam v terapii v liečbe konzumpčnej koagulopatie. Tromboelastometria sa javí ako vhodná metodika pri diagnostike a monitorovaní takejto koagulopatie. Je však nutné poznať hladinu antitrombínu, pretože rovnakú hypokoagulačnú tromboelastometrickú krivku možno nájsť aj u pacienta s chronickým autoimunitným ochorením s normálnou hladinou antitrombinu, napr. pri ulceróznej kolitide.

## KLÚČOVÉ SLOVÁ

antitrombín – krvácanie – diseminovaná intravaskulárna koagulopatia – hysterektómia – tromboelastometria

## ABSTRACT

**Durila M., Teslík L., Astraverkhava M., Vymazal T.: The role of antithrombin and thromboelastography in the management of early disseminated intravascular coagulopathy following peripartum hysterectomy**

Disseminated intravascular coagulopathy is a life threatening condition, which can develop after hysterectomy performed because of peripartum life threatening bleeding in pregnant women. We present a case report where the laboratory and thromboelastography results indicating consumptive coagulopathy improved after the administration of antithrombin alone. In this case report we can see that antithrombin can help in the treatment of consumptive coagulopathy when administered at the right moment. Thromboelastography can be used for the diagnosis and monitoring of coagulopathy but it is also necessary to determine the antithrombin level because the same thromboelastography hypocoagulation pattern can be found in chronic autoimmune conditions with normal antithrombin level, e.g. in ulcerative colitis.

## KEYWORDS

antithrombin – haemorrhage – disseminated intravascular coagulation – hysterectomy – thromboelastography

## ÚVOD

Popôrodné krvácanie je závažný stav, ktorý môže ohroziť život matky a niekedy je nutné vykonať hysterektómiu k zastaveniu život ohrozujúceho krvácania. Avšak ani vykonanie hysterektómie nemusí zabrániť ďalšiemu rozvoju koagulopatie. Je preto doporučené včasné monitorovanie koagulácie a korekcia patologických hodnôt [1]. Toto popôrodné krvácanie môže byť sprevádzané rozvo-

jom diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (DIK) [2]. DIK je komplexný syndróm, ktorý sa môže prejavovať krvácaním alebo zlyhaním orgánov. Jeho liečba je veľmi náročná a zahŕňa podanie prokoagulačných faktorov až po antikoagulačné faktory, ako je antitrombín (AT). O úlohe antitrombínu sa vedú rôzne diskusie, pričom niektoré spoločnosti ho pre nedostatok randomizovaných štúdií nedoporučujú k štandardnému používaniu u DIK

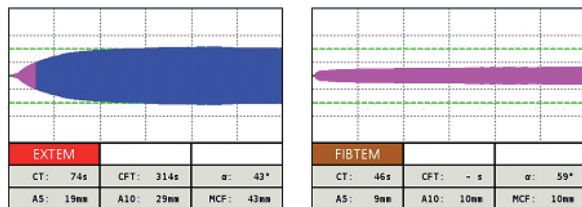
(Britská spoločnosť hematológie, Medzinárodná spoločnosť pre trombózu a hemostázu), na druhej strane Japonská spoločnosť trombózy a hemostázy antitrombín v liečbe DIK doporučuje (sila doporučení B1) [3]. Metóda tromboelastometrie (ROTEM) hodnotiaca koaguláciu plnej krvi umožňuje odlišiť hyperkoagulačný stav od hypokoagulácie a môže pomôcť presnejšie a lepšie monitorovať vývoj koagulopatie pri rozvoji DIK [4]. Základným testom ROTEM je vyšetrenie EXTEM, z ktorého získame informácie o poruche iniciačnej fázy zrážania plnej krvi (CT – coagulation time, koriguje sa podávaním zrážacích faktorov), o propagačnej fáze zrážania (CFT – clot formation time a uhol alfa) a o sile koagula (MCF – maximum clot firmness). Ku korekcii propagačnej fázy a sily koagula sa podáva fibrinogén alebo trombocyty. Ako doplnujúci test používame FIBTEM (obsahuje blokátor trombocytov), ktorý nás informuje o hladine funkčného fibrinogénu.

Prezentujeme prípad, kde popôrodná konzumpčná koagulopatia vznikajúca po hysterektómii (vykonaná za účelom zastavenia peripartálneho život ohrozujúceho krvácania) bola monitorovaná pomocou ROTEM a liečená podaním antitrombínu.

## POPIS PRÍPADU

Tehotná žena podstúpila pôrod, ktorý bol komplikovaný život ohrozujúcim krvácaním a nakoniec bolo pristúpené k hysterektómii. Krvná strata bola odhadovaná na 3000 ml a bola hrazená 4 jednotkami erytrocytarnej masy a 6 jednotkami čerstvej mrazenej plazmy. Po výkone bola hodnota Hb 82 g/l, hodnota fibrinogénu 2,53 g/l a počet trombocytov  $78 \times 10^9/l$  a vyšetrenie ROTEM preukázalo trombocytopatiu/peniu spolu s hraničnou hodnotou funkčného fibrinogénu (maximum clot firmness, MCF FIBTEM 10 mm) – obrázok 1a).

Keďže pacientka-rodička čerstvo prekonala život ohrozujúce krvácanie a očakával sa rozvoj ďalších

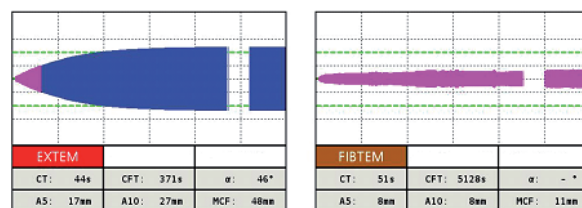


**Obr. 1a** Tromboelastometrické krivky pred podaním a po podaní antitrombínu pri non-overt DIK

Hypokoagulačný stav s predĺžením propagačnej fázy zrážania reprezentovaný CFT (clot formation time) a  $\alpha$  uhlom a s veľmi nízkou silou koagula (MCF, maximum clot formation). Hladina antitrombínu bola 65%. Hladina funkčného fibrinogénu (FIBTEM) MCF bola 10 mm.

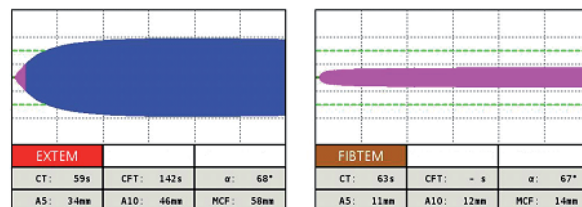
komplikácii (príznaky systémovej zápalovej odpovede, krvácanie...) boli jej podané 2 jednotky erytrocytarnej masy s cieľom dosiahnutia hornej doporučovanej hranice Hb 90–100 g/l. Pretože je u rodičiek fyziologicky zvýšená hladina fibrinogénu ( $> 3 \text{ g/l}$ ) a je doporučované substituovať fibrinogén na hodnotu Fibtém MCF  $\geq 12 \text{ mm}$ , podali sme pacientke taktiež 1 g fibrinogénu (Haemocomplettan, CSL Behring, Marburg, Germany). Hladina AT bola 65 %.

O šesť hodín sa výsledky ROTEM zhoršili ešte viac (obr. 1b), a to napriek podanému fibrinogénu. Rovnako došlo aj k zhoršeniu laboratórnych výsledkov v zmysle poklesu trombocytov na  $62 \times 10^9/l$ , fibrinogénu na 2,51 g/l a hodnota AT klesla na 52 %. Zaujímavé je, že parameter ROTEM – coagulation time (CT, iniciačný čas zrážania) sa skrátil zo 74 sekúnd na 44 sekúnd, čo znamená, že iniciačná fáza zrážania bola zvýšená (intenzívnejšia), napriek globálnemu hypokoagulačnému stavu. Pacientka v tom čase stále nemala krvácavé prejavy, ale hladina Hb napriek substitúcii klesla na Hb 78 g/l. Keďže hladina AT bola 52 % a hodnota D-dimérov bola vysoká (4732 ng/ml), mali sme podozrenie na počínajúci rozvoj DIK. Vypočítané DIK skóre malo hodnotu 4, čo znamená, že sa mohlo skutočne jednať o tzv. non-overt DIK. Preto sme sa rozhodli podať 500 jednotiek AT s cieľom zablokovat iniciačnú fázu zrážania.



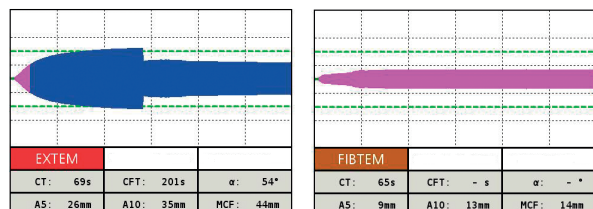
**Obr. 1b** Tromboelastometrické krivky pred podaním a po podaní antitrombínu pri non-overt DIK

Oproti obrázku 1a na EXTEM krivke vidíme skrátenie času zrážania (CT, coagulation time), čo predstavuje iniciačnú fázu zrážania a zhoršenie propagačnej fázy – CFT. Prítomný je pokles trombocytov v laboratóriu na  $62 \times 10^9/l$  a antitrombínu na 52%. Hladina funkčného fibrinogénu (FIBTEM) MCF je 11 mm.



**Obr. 1c** Tromboelastometrické krivky pred podaním a po podaní antitrombínu pri non-overt DIK

Normálna ROTEM krivka po terapii 500 jednotiek antitrombínu. Oproti obrázku 1b vidíme zlepšenie propagačnej fázy, sily koagula a funkčného fibrinogénu (FIBTEM MCF 14 mm). Hladina antitrombínu je 97%.



**Obr. 2** Tromboelastografická krivka pacienta s ulceróznou kolitídou

Krivka (a, b) je podobná obrázku 1, ale v tomto prípade je hladina antitrombínu v norme.

O sedemdesiat minút neskôr bola urobená kontrola laboratórnych parametrov, pričom hladina AT stúpla na 97 %, počet trombocytov stúpol na  $84 \times 10^9/l$  a hladina fibrinogénu sa zvýšila na 3,28 g/l. Pacientka nekrvácala, a ani nedochádzalo k poklesu hemoglobínu. Rovnako aj parametre ROTEM boli v normálnych hodnotách (obr. 1c) a pacientke sa darilo dobre.

## DISKUSIA

Na tomto prípade chceme poukázať, že opakované hodnotenie koagulácie pomocou ROTEM môže byť užitočné pri sledovaní dynamiky rozvoja konzumpčnej koagulopatie. V prípade non-overt DIK sa nám osvedčila hematologicko-patofyziologická úvaha, že antitrombín, svojím zásahom do iniciačnej fázy zrážania môže zabrániť konzumpcii zrážacích komponentov. Dôvodom, prečo antitrombín nie je celosvetovo jednohlasne doporučovaný k liečbe DIK, môže byť fakt, že DIK môže prebiehať rôzne rýchlo a naprojektovať štúdiu s homogénnou skupinou pacientov je prakticky takmer nemožné, a už vôbec nie u tehotných žien. Domnievame sa preto, že jednotlivé kazuistiky môžu byť veľmi užitočné.

Otázka podávania AT pri DIK je veľmi diskutovaná. Práce, ktoré hodnotili vplyv AT na mortalitu pacientov u DIK boli robené na skupine septických pacientov a nebol zistený rozdiel v mortalite medzi pacientmi so substitúciou AT a bez substitúcie a navyše v skupine pacientov so súčasným podávaním heparinu bola zistená zvýšená incidencia krvácania [5].

Kienast et al. však vo svojej štúdii ukázali, že AT je účinný pri non-overt DIK a jeho podanie bez súčasného podávania heparinu viedlo k zníženej mortalite [6].

V našom prípade sme podávali antitrombín bez heparinu a k monitorovaniu koagulopatie sme použili ROTEM. Výsledky ROTEM v zmysle hypokoagulačnej krivky boli podobné tým, ktoré opísali Sharma a Saxena v ich DIK skórovacom systéme [4]. S autormi sa zhodujeme v tom, že hypokoagulačný ROTEM výsledok môže byť prítomný aj pri

iných chronických autoimunitných ochoreniach, ako poukazujeme na obrázku 2, kde prezentujeme nálež pacienta s ulceróznou kolitídou a autoimunitnou hepatitídou. Hladina fibrinogénu je u tohto pacienta 2,21 g/l, počet trombocytov  $85 \times 10^9/l$ , ale aktivita AT je 99 %. K odlišeniu tohto fenoménu je preto nutné vyšetriť hladinu AT.

Záverom chceme povedať, že opakované vyšetrenie ROTEM a aktivity AT môže byť nápomocné pre časný záchyt DIK a pre monitorovanie účinnosti terapie a na rozdiel od laboratórnych testov, ROTEM poskytuje informácie o funkčnom stave zrážacích komponentov a o prítomnej fibrinolýze.

## Podakovanie

Podporené projektom (Ministerstva zdravotníctva) koncepčného rozvoja výskumnej organizácie 00064203 (FN MOTOL).

## LITERATÚRA

1. Abdul-Kadir, R., McLintock, C., Ducloy, A. S. et al. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion*, 2014, 54, 7, p. 1756–1768.
2. Krishna, H., Chava, M., Jasmine, N., Shetty, N. Patients with postpartum hemorrhage admitted in intensive care unit: Patient condition, interventions, and outcome. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.*, 2011, 27, 2, p. 192–194.
3. Wada, H., Asakura, H., Okamoto, K. et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb. Res.*, 2010, 125, 1, p. 6–11.
4. Sharma, P., Saxena, R. A novel thromboelastographic score to identify overt disseminated intravascular coagulation resulting in a hypocoagulable state. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2010, 134, 1, p. 97–102.
5. Warren, B. L., Eid, A., Singer, P. et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 286, 15, p. 1869–1878.
6. Kienast, J., Juers, M., Wiedermann, C. J. et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.*, 2006, 4, 1, p. 90–97.

Autori čestne prehlasujú, že táto práca nebola publikovaná v nijakom inom časopise a že vylučujú akýkoľvek konflikt záujmu.

Do redakcie došlo dne 23. 11. 2015.

Do tisku prijato dne 13. 1. 2016.

Adresa pro korespondenci:

**MUDr. Miroslav Durila, Ph.D.**  
KARIM 2. LFUK a FN v Motole, Praha  
V Úvalu 84  
150 00 Praha 5  
e-mail: miroslav.durila@fnmotol.cz