

Ο ρόλος της Αντιθρομβίνης III στη Σήψη

Χ. Τσιότρας

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν. Θεσσαλονίκης

Περίληψη: Η σήψη παριστά συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού στη λοίμωξη. Κατά τη διαδικασία της σήψης προκύπτει συστηματική ενεργοποίηση του πήκτικου μηχανισμού και ενδοαγγειακή κατανάλωση των παραγόντων πήξεως και της AT III, ανάλογες με τη βαρύτητα της σήψης. Η διάχυτη εγκατάσταση θρόμβων στη μικροκυκλοφορία μειώνει σημαντικά τη διαθεσιμότητα του οξυγόνου στους ιστούς, καταλήγοντας σε δυσλειτουργία πολλών οργάνων. Η AT III είναι ρυθμιστής της ισορροπίας του πήκτικου μηχανισμού και ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση, επομένως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο κατά τη διαδικασία της σήψης. Με βάση το γεγονός ότι η θρομβοεμβολική βλάβη της

μικροκυκλοφορίας και η ενδοαγγειακή κατανάλωση των παραγόντων πήξης αναπτύσσονται νωρίς κατά τη διαδικασία της σήψης -προτού εκδηλωθεί κλινικά η δυσλειτουργία πολλών οργάνων- θα μπορούσε να προτείνει κανείς την πρόωπη αναπλήρωση του ελλείμματος AT III, με τη χορήγηση σκευάσματος συμπυκνωμένης AT III, ώστε να περιορισθεί η φλεγμονώδης αντίδραση και να προληφθεί η ιστική υποξία και η μεταβολική αναρχία. Επί του παρόντος, αναμένονται τα συμπεράσματα της φάσης III των σχετικών κλινικών ελεγχόμενων, τυχαιοποιημένων, πολυκεντρικών μελετών.

Ιπποκράτεια 1999, 3 (4): 160-165

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Η σήψη είναι μία δυναμική παθολογική κατάσταση, η οποία μπορεί να εξελιχθεί πολύ γρήγορα από την αντιρροπούμενη στη βαριά μορφή της, το γνωστό σε όλους τους κλινικούς ως "σηπτικό σύνδρομο" (χαρακτηριζόμενο από αγγειοδιαστολή και αιμοδυναμική αστάθεια) και τελικά σε σηπτικό shock και την ανεπάρχεια πολλών οργάνων, οπότε και απειλείται σοβαρά η ζωή του ασθενούς. Συνεπώς, η υποεκτίμηση της σοβαρότητας μιας λοίμωξης μπορεί να μειώσει σοβαρά την πιθανότητα επιβίωσης του αρρώστου.

Σύμφωνα με τα συμπεράσματα των αμερικανικών επιστημονικών εταιριών εντατικής θεραπείας ACCP και SCCM, η οξεία εμφάνιση δύο ή περισσότερων από τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα του πίνακα 1., όταν υπάρχει τεκμηριωμένη λοίμωξη και δεν ανιχνεύεται άλλη γνωστή αιτία, σημαίνει "Σήψη". Η οξεία εμφάνιση δύο ή περισσότερων κριτηρίων από τα ευρήματα του πίνακα 1, όταν δεν υπάρχει τεκμηριωμένη λοίμωξη και

άλλη γνωστή γενεσιουργός αιτία, χαρακτηρίζεται ως "Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS).

Πίνακας 1. Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια της Σήψης

Πυρετός > 38 °C ή Υποθερμία < 36 °C.
Ταχυκαρδία > 90 σφ/min.
Ταχύπνοια 20 αναπ/min ή Υποκαπνία PaCO ₂ <32 mmHg.
Λευκοκυττάρωση >12000 /mm ³ ή Λευκοπενία < 4000 /mm ³ ή εμφάνιση αώρων λευκών >10%

Στον πίνακα 2 φαίνονται οι προγνωστικοί δείκτες βαρύτητας της Σήψης που έχουν κατά καιρούς προταθεί.

Η λευκοκυττάρωση και ο πυρετός είναι κοινά και για τις δύο περιπτώσεις (SIRS από λοίμωξη=σήψη και SIRS άλλης αιτιολογίας), επομένως δεν είναι παθολογικά ευρήματα της λοίμωξης και έχουν μόνο 32-44% ευαισθησία.

Πίνακας 2. Προγνωστικοί δείκτες βαρύτητας της Σήψης.

Λευκοκυττάρωση
Πυρετός
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)
Κυτταροκίνες
Προκαλσιτονίνη (PCT)
Αντιθρομβίνη III (AT III)
Θρομβοπενία

Η ΤΚΕ και η CRP συσχετίζεται ποσοτικά με την βαρύτητα της φλεγμονώδους αντίδρασης (σε κάθε αιτιολογίας φλεγμονώδη αντίδραση), αλλά δεν είναι παθογνωμονική της λοίμωξης και η ευαισθησία της είναι μόνο 50%.

Οι κυτταροκίνες θεωρούνται δείκτες βαρύτητας της σήψης, αλλά και του SIRS. Επί πλέον, παρουσιάζουν πολύ βραχεία ημιπερίοδο ζωής στον ορό, με επακόλουθο να μην ανευρίσκονται πάντα, σε τυχαίο δείγμα. Άρα δεν είναι καλός δείκτης για τη διάγνωση της σήψης².

Η PCT, ένα πολυπεπτίδιο το οποίο διερευνήθηκε εκτενώς τα τελευταία χρόνια, αυξάνεται σημαντικά στον ορό μόνο στις βαριές βακτηριακές, μυκητιασικές και παρασιτικές λοιμώξεις, ενώ δεν αυξάνεται σημαντικά στις ιογενείς λοιμώξεις, στις εντοπισμένες λοιμώξεις και σε συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση μη λοιμώδους αιτιολογίας. Η ημιπερίοδος ζωής της στον ορό, αντίθετα με τις κυτοκίνες είναι μεγάλη (18 ώρες), και συνεπώς μπορεί να ανιχνευθεί σε τυχαίο δείγμα³, και η συγκέντρωσή είναι ανάλογη με τη βαρύτητα της λοίμωξης, ενώ περιορίζεται κατά τη διάρκεια μιας αποτελεσματικής θεραπείας.

Συγκεντρώσεις μέχρι και 2.5 ng / ml ανευρίσκονται σε εντοπισμένες λοιμώξεις, ενώ οι συγκεντρώσεις >2.5 ng / ml σημαίνουν σήψη. Η ευαισθησία της PCT σαν δείκτη συστηματικής λοίμωξης είναι > 86%⁴.

Προσδιορίζοντας τη συγκέντρωση της προκαλσιτονίνης στον ορό ασθενών με βαριά κλινική εικόνα και συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού έχουμε μια έγκαιρη και αξιόπιστη διαφορική διάγνωση μεταξύ:

- σήψης και SIRS άλλης αιτιολογίας π.χ σε πολυτραυματία, σε οξεία παγκρεατίτιδα, σε έγκαιμα, βακτηριακής και ιογενούς μηνιγγίτιδας, σηπτικής και άσηπτης νέκρωσης του παγκρέατος, σηπτικού shock και shock άλλης αιτιολογίας, έξαρσης της νόσου και λοίμωξης σε συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα π.χ. ερυθματώδη λύκο, αγγειίτιδα,

οξείας απόρριψης μοσχεύματος και λοίμωξης στον μεταμοσχευμένο ασθενή.

Η διαφορική διάγνωση είναι βέβαια καθοριστική σε όλες αυτές τις περιπτώσεις, δεδομένου ότι η θεραπευτική αντιμετώπιση διαφέρει ριζικά.

Η AT III είναι ένας καλός προγνωστικός δείκτης έκβασης της σήψης. Ασθενείς με σήψη που επιδεινώνονται, ιδιαίτερα αυτοί που καταλήγουν σε σηπτικό shock, παρουσιάζουν πρόωμη μείωση των επιπέδων της AT III. Η ημιπερίοδος ζωής της AT III σε υγιείς ενήλικες κυμαίνεται από 18-27 ώρες, σε ασθενείς όμως με βαριά σήψη μπορεί να είναι σημαντικά μειωμένη ακόμη και όταν απουσιάζουν κλινικές εκδηλώσεις διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης⁵.

Τα επίπεδα της AT III είναι σημαντικά χαμηλότερα στους σηπτικούς ασθενείς που δεν θα επιβιώσουν, σε σύγκριση με τους ασθενείς που θα επιβιώσουν. Στους σηπτικούς ασθενείς που θα επιβιώσουν αποκαθίσταται προοδευτικά η συγκέντρωση της AT III σε φυσιολογικά επίπεδα, ενώ σε αυτούς που δεν θα επιβιώσουν παραμένει συνήθως χαμηλή, μέχρι να καταλήξουν. Μείωση των επιπέδων της AT III κάτω από το 50% του φυσιολογικού προδικάζει επικείμενο θάνατο.

Η θρομβοπενία είναι ένας σημαντικό πρόωμος δείκτης της μικροθρόμβωσης, αλλά δεν είναι παθογνωμονικό εύρημα της σήψης.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΟΥ ΠΗΚΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΗΨΗ

Οι γνώσεις για την παθοφυσιολογία της σήψης περιορίζονταν, για μεγάλο χρονικό διάστημα, στις δράσεις της ενδοτοξίνης και των προφλεγμονωδών κυτοκινών. Όμως, προγραμματισμένες, ελεγχόμενες πολυκεντρικές κλινικές μελέτες με τυχαία κατανομή μεγάλου αριθμού σηπτικών ασθενών, απέτυχαν να δείξουν οποιαδήποτε συγκροτημένη κλινική ωφέλεια από την εκλεκτική δέσμευση (με μονοκλωνικά αντισώματα) της ενδοτοξίνης, του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF-α) ή της ιντερλευκίνης 1 (IL-1)⁶. Σήμερα είναι γνωστό ότι πολλά κλινικά συμπτώματα και σημεία της σήψης δεν οφείλονται στην άμεση δράση της ενδοτοξίνης και των κυτοκινών, αλλά σε άλλους μεσολαβητές⁷. Η ενδοτοξίνη ενεργοποιεί τα μονοκύτταρα/μακροφάγα των σηπτικών ασθενών. Τα κύτταρα αυτά παράγουν τότε δυσανάλογες ποσότητες κυτταροκινών, οι οποίες ενεργοποιούν διάφορους αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού, με επακόλουθο μία σειρά σοβαρών μεταβολικών διαταραχών. Οι δια-

ταραχές αυτές επιτείνονται καθώς η σήψη επιδεινώνεται, ιδιαίτερα όταν αυτή εξελιχθεί σε σηπτικό shock. Το σηπτικό shock αποτελεί μια κατάσταση μεταβολικής αναρχίας, κατά την οποία ο οργανισμός δεν μπορεί πια να ελέγξει τους ομοιοστατικούς μηχανισμούς του. Ένας από τους μηχανισμούς, που ενεργοποιούνται ανεξέλεγκτα, είναι η πήξη του αίματος, με επακόλουθο θρομβοεμβολική βλάβη της μικρο-κυκλοφορίας και ενδοαγγειακή κατανάλωση των παραγόντων της πήξης ή και διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (ΔΕΠ)⁸. Η μη ισορροπημένη δραστηριοποίηση του συστήματος πήξης και η επακόλουθη εκτεταμένη απόφραξη της μικροκυκλοφορίας κατέχει σημαντικό παθογενετικό ρόλο στην ανάπτυξη του συνδρόμου ανεπάρκειας πολλών οργάνων, αυξάνοντας τη θνησιμότητα⁹.

Η ΔΕΠ, η οποία συνιστά σύνδρομο και όχι αυτόνομη νόσο, ενεργοποιείται κατά τη σήψη από τοξίνες βακτηριδίων ή ιών, από την οξείωση, την υποξία, κυρίως μέσω του TNF- α , ο οποίος προκαλεί την απελευθέρωση του παράγοντα των ιστών (TF) (πίν. 3) από το ενδοθήλιο. Στα αρχικά στάδια της σήψης ενεργοποιούνται τόσο το σύστημα πήξης, όσο και αυτό της ινωδολύσης, καθώς όμως εξελίσσεται γρήγορα η σηπτική διαδικασία το ινωδολυτικό σύστημα αναστέλλεται λόγω απελευθέρωσης του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (PAI-1). Η έκλυση του PAI-1 είναι αποτέλεσμα κυρίως της δράσης της ενδοτοξίνης, του TNF και των IL-1 και IL-6. Αυτή η ανισορροπία μεταξύ του συστήματος πήξης και ινωδολύσης προκαλεί ενδοαγγειακή εναπόθεση ινικής και βλάβη της μικροκυκλοφορίας, με επακόλουθο την ανάπτυξη του συνδρόμου δυσλειτουργίας ή και ανεπάρκειας πολλών οργάνων¹⁰.

Πίνακας 3. Παράγοντες που ενεργοποιούν τον πηκτικό και τον ινωδολυτικό μηχανισμό

απελευθέρωση ιστικού παράγοντα (TF) από νεκρά κύτταρα ή βλάβη ενδοθηλίου
 παρουσία ινών κολλαγόνου ενδοαγγειακά, που οφείλεται σε ιστική βλάβη
 απελευθέρωση ADP ή φωσφολιποπρωτεΐνης από κυτταρική λύση
 απελευθέρωση TNF α , IL-1 και IL-6 στη συστηματική κυκλοφορία
 σύμπλοκα αντιγόνου / αντισώματος
 μεταβολή επιφανειακών φορτίων στα κύτταρα.

Η AT III αναστέλλει τη διαδικασία της πήξης σε διάφορα επίπεδα, αποτελώντας ένα σημαντικό φυσιολογικό ρυθμιστή του πηκτικού μηχανισμού¹¹.

Η κύρια δράση της συνίσταται στην αδρανοποίηση της θρομβίνης, αλλά, επί πλέον, ο παράγοντας αυτός αδρανοποιεί πρακτικά όλα τα ένζυμα που συμμετέχουν στο σχηματισμό του θρόμβου. Η ταχύτητα αδρανοποίησης της θρομβίνης πολλαπλασιάζεται (50-1000 φορές) με την παρουσία ηπαρίνης. Σε αντιδιαστολή όμως με την ηπαρίνη, τα υψηλά επίπεδα AT III στο πλάσμα δεν επιτείνουν την αιμορραγική διάθεση¹².

Η AT III συντίθεται κυρίως στο ήπαρ, ανευρίσκεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και κυκλοφορεί στο πλάσμα, σε συγκέντρωση 0.2 mg / ml.

Η ΔΕΠ εξελίσσεται σε τρεις φάσεις¹³:

Η πρώτη φάση -φάση της υπερπηκτικότητας- χαρακτηρίζεται από μαζική παραγωγή εξωγενών ή / και ενδογενών παραγόντων, που ενεργοποιούν την ενδοαγγειακή πήξη, προκαλώντας διάχυτες μικροθρομβώσεις. Η φάση αυτή διαφεύγει τον κλινικό έλεγχο. Εργαστηριακά, παρατηρείται μείωση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (α -PTT), καθώς και πτώση των επιπέδων της ATIII, ή -ακόμα πιο πρώιμα- αύξηση της συγκέντρωσης συμπλεγμάτων θρομβίνης / αντιθρομβίνης (TAT) και d-Dimers.

Καθώς η διαδικασία ενεργοποίησης της πήξης εξελίσσεται, η ανισορροπία μεταξύ ανασταλτών και ενεργοποιητών της πήξης επιτείνεται.

Κατά τη δεύτερη φάση -φάση της υποπηκτικότητας- εκδηλώνεται αιμορραγική διάθεση οφειλόμενη στην ενδοαγγειακή κατανάλωση των παραγόντων της πήξης. Ταυτόχρονα, η εκτεταμένη ενδοαγγειακή εναπόθεση ινώδους συνεπάγεται μία κλινικά σημαντική μείωση της διαθεσιμότητας του οξυγόνου στους ιστούς με συνέπεια δυσλειτουργία πολλών οργάνων. Εργαστηριακά, παρατηρείται μείωση όλων των παραγόντων πήξης και της ATIII, καθώς και έντονη θρομβοπενία. Οι τιμές των PT και α -PTT είναι παθολογικά παρατεταμένες. Επιπλέον, διαπιστώνεται παρουσία μονομερών του ινώδους.

Κατά την τρίτη φάση προκύπτει -για τη λύση των μικροθρόμβων- μία ενεργή υπερινωδολύση, η οποία χειροτερεύει την αιμορραγική διάθεση που ήδη υπάρχει. Εργαστηριακά ανιχνεύονται προϊόντα αποδόμησης του ινώδους/ινωδογόνου, τα επίπεδα των d-Dimers αυξάνονται, ενώ η συγκέντρωση του πλασμινογόνου ελαττώνεται. Οι τιμές του PT και του χρόνου ρεπτιλάσης αυξάνονται ακόμη περισσότερο.

Πέραν της αντιπηκτικής, η AT III έχει και αντιφλεγμονώδη δράση. Η δέσμευσή της στα ενδοθη-

λακά κύτταρα περιορίζει την έκλυση γλυκο-ζαμινογλυκιδίων, απελευθερώνοντας έτσι προστακυκλίνη (προσταγλανδίνη I₂).

Είναι γνωστό ότι η προστακυκλίνη αποτελεί ισχυρό αγγειοδιασταλτικό παράγοντα. Επιπλέον όμως, αναστέλλει την έκλυση του TNF-α, τη διέγερση των λευκοκυττάρων, τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, παριστάνοντας έτσι ένα ισχυρό ενδογενή αντιφλεγμονώδη παράγοντα (πίν. 4).

Πίνακας 4. Δράσεις της προστακυκλίνης

Αγγειοδιαστολή
Αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων
Αύξηση της αντίστασης στην ενδοτοξίνη
Μείωση έκλυσης ελευθέρων ριζών O₂
Μείωση έκλυσης TNF
Αναστολή διέγερσης λευκοκυττάρων

Έχει βρεθεί ότι η προστακυκλίνη προστατεύει το ενδοθήλιο των πνευμονικών τριχοειδών από τη βλάβη, που οδηγεί σε ARDS, δηλαδή την αυξημένη διαπερατότητα των πνευμονικών τριχοειδών στην αλβουμίνη. Αν όμως χορηγηθεί ηπαρίνη σε συνδυασμό με την AT III, η έκλυση προστακυκλίνης αναστέλλεται.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΔΕΠ

Η ΔΕΠ αναγνωρίζεται, τις περισσότερες φορές αργά, όταν εμφανίζονται μικροαιμορραγίες. Εν τούτοις, η αιμορραγία δεν είναι η μόνη ανησυχητική συνέπεια της ΔΕΠ. Εξ ίσου μεγάλης -αν όχι μεγαλύτερης- σημασίας είναι η αναγνώριση των προϋμώτερων σταδίων της διαταραχής, δηλαδή η διάγνωση της διάχυτης ενδαγγειακής μικροθρόμβωσης, δεδομένου ότι αυτή διαταράσσει σοβαρά τη μικροκυκλοφορία και συνεπάγεται σημαντική μείωση της διαθεσιμότητας του οξυγόνου στους ιστούς, καταλήγοντας σε δυσλειτουργία ή ανεπάρχεια πολλών οργάνων. Η πρόωπη διάγνωση της ΔΕΠ βασίζεται στα ευρήματα του επιχρίσματος περιφερικού αίματος, όπου παρατηρούνται αιμοπεταλιακοί θρόμβοι, σχιστοκύτταρα, λευκοκυττάρωση, δικτυοκυττάρωση και θρομβοπενία.

Η θρομβοπενία είναι ένα σημαντικό πρόωμο εύρημα της θρομβοεμβολικής βλάβης της μικροκυκλοφορίας, το οποίο θα πρέπει να αξιολογείται. Επί πλέον, ανευρίσκεται ελάττωση του ινωδογόνου, της προθρομβίνης, της AT III και των παραγόντων V και VIII. Οι χρόνοι προ-

θρομβίνης, κεφαλίνης-καολίνης και θρομβίνης είναι έντονα παρατεταμένοι, ενώ ανευρίσκονται προϊόντα αποδόμησης του ινώδους (FDP), διμερή ινώδους (d-dimers), κλάσματα προθρομβίνης (F₁, F₂) και πλασμίνης (PAP) και σύμπλοκα θρομβίνης - αντιθρομβίνης (TAT) (πίν. 5).

Πίνακας 5. Εργαστηριακά ευρήματα της ΔΕΠ.

Θρομβοπενία
Ινωδογονοπενία
Χαμηλός Ht
Ελάττωση προθρομβίνης
Ελάττωση AT III
Ελάττωση των παραγόντων V, VIII
Παράταση του PT
Παράταση του α-PTT
Παράταση του TT
d-Dimers, F 1+2, PAP και TAT, παρουσία σχιστοκυττάρων, FDP

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΔΕΠ ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΗΨΗ

Η θεραπευτική προσέγγιση της ΔΕΠ περιλαμβάνει τα εξής τρία βήματα:

- 1) Αντιμετώπιση της αιτίας, που ενεργοποιεί και τροφοδοτεί τη διαδικασία της ΔΕΠ, δηλαδή θεραπεία του shock, βελτίωση της ιστικής οξυγόνωσης, διόρθωση της οξέωσης, αντιμετώπιση της λοίμωξης (πίν. 6).

Πίνακας 6. Θεραπευτική αντιμετώπιση του σηπτικού ασθενούς

Αιμοδυναμική ανάνηψη
Υποστήριξη ή υποκατάσταση των λειτουργιών των ανεπαρκούντων οργάνων.
Εκρίζωση της λοίμωξης.
Αποκλεισμός παθογενετικών μηχανισμών.
Ενίσχυση της αμυντικής ικανότητας του οργανισμού

- 2) Διακοπή της διαδικασίας εξέλιξης της ΔΕΠ, δηλ. της διαδικασίας της ενδαγγειακής μικροθρόμβωσης¹⁰. Η παρέμβαση αυτή περιλαμβάνει (πίν. 7):

Χορήγηση ηπαρίνης. Η ηπαρίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγάλη έκταση στο παρελθόν, για τη θεραπεία της ΔΕΠ. Η ηπαρίνη συνδέεται με την AT III σε ένα μοριακό σύμπλεγμα, ενισχύοντας τη συγγένεια της AT III προς τη θρομβίνη και πολλαπλασιάζοντας έτσι -πάνω από εκατό φορές- τη δράση της AT III. Μετά το σχηματισμό ενός μη αντιστρεπτού συμπλέγματος AT III και θρομ-

βίνης (TAT), η ηπαρίνη αποσπάται και είναι διαθέσιμη για να αντιδράσει με άλλο μόριο AT III¹⁴. Παρ' όλα αυτά, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες απέτυχαν να δείξουν ευνοϊκά αποτελέσματα της χορήγησης ηπαρίνης. Άλλωστε, ο ηπαρινισμός ενός ασθενή που αιμορραγεί θα επιτείνει την αιμορραγική διάθεση. Συχνά τα επίπεδα της ATIII είναι τόσο χαμηλά, ώστε η ηπαρίνη δεν μπορεί να δράσει. Επιπλέον, η ηπαρίνη αναρρέει και κάποιες από τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της AT III.

Πίνακας 7. Θεραπευτική αντιμετώπιση της ΔΕΠ κατά τη Σήψη

A) Γενικά μέτρα
Καταπολέμηση της γενεσιουργού αιτίας
B) Ειδικά μέτρα
Χορήγηση ηπαρίνης?
Χορήγηση συμπυκνωμένης AT III
FFP
Αντιαμοπεταλιακοί παράγοντες (ασπιρίνη, τικλοπιδίνη)
Απρωτινίνη - Τρανσεξαμικό οξύ?
Αναστολείς TNF, IL-6, IL-8, ελαστάσης

Έτσι, η ηπαρινοθεραπεία- αν και θεωρητικά αποδεκτή- είναι σήμερα αμφιλεγόμενη και δεν εφαρμόζεται.

Χορήγηση συμπυκνωμένης AT III. Απαραίτητη προϋπόθεση για αυτό είναι ο προσδιορισμός των επιπέδων της AT III στο πλάσμα και η πιστοποίηση ταχείας κατανάλωσης της AT III, με ειδικές εργαστηριακές δοκιμασίες.

Σε μια πολυκεντρική, διπλή, τυφλή, placebo-ελεγχόμενη κλινική μελέτη (Intensive Care Medicine 1998) εξετάστηκαν 42 ασθενείς με βαριά σήψη, οι οποίοι έλαβαν τη συνήθη υποστηρικτική και αντιμικροβιακή αγωγή και, επιπρόσθετα, AT III ή placebo, με στόχο τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της AT III στη μείωση της θνητότητας 30 ημερών. Η μελέτη έδειξε μείωση της θνητότητας, κατά 39%, καθώς και σημαντικά βραχύτερη παραμονή στη ΜΕΘ στην ομάδα της AT III. Μία ανασκοπική μελέτη που περιέλαβε αυτή και άλλες δύο διπλές τυφλές placebo-ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ένα σύνολο 122 σηπτικών ασθενών, έδειξε μείωση, κατά 22.9%, στη θνητότητα 30 ημερών, επιβεβαιώνοντας την αποτελεσματικότητα της AT III στη βαριά σήψη. Παρατηρήθηκε, επιπρόσθετα, ότι τα υψηλότερα επίπεδα της AT III στο πλάσμα (υψηλότερα από 150%) δίνουν καλύτερο αποτέλεσμα από ότι η αποκατάσταση επιπέδων της AT III στο 100% του φυσιολογικού.

3) Διόρθωση του μηχανισμού αιμόστασης, δηλαδή αναπλήρωση των παραγόντων πήξης και των αιμοπεταλίων που έχουν καταναλωθεί.

Μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP) γίνεται, όταν ο PT και ο α-PTT είναι παρατεταμένοι περισσότερο ή ίσο με 1.5-2 φορές. Το FFP περιέχει περίπου 1UI AT III / ml και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συμπλήρωμα σε ανεπάρκεια AT III. Ωστόσο, το FFP περιέχει τους παράγοντες πήξης και τους αναστολείς τους σε φυσιολογικές αναλογίες. Κατά συνέπεια, η χορήγηση μόνο FFP δεν διορθώνει την ανισορροπία μεταξύ των παραγόντων. Αντίθετα, με την χορήγηση συμπυκνωμένης AT III αναπληρώνεται μόνο η AT III που λείπει και αποκαθίσταται η ισορροπία μεταξύ παραγόντων πήξης και ανασταλτών. Άλλωστε, η αποκατάσταση του ελλείμματος AT III με τη χορήγηση μόνο FFP εγκυμονεί τον κίνδυνο λοίμωξης ή/και υπεροργαιμίας: Για την χορήγηση 2000 IU AT III απαιτούνται 2 Lit FFP. Μετάγγιση πρόσφατων αιμοπεταλίων γίνεται, όταν ο αριθμός τους είναι κάτω από 30.000 / κ.χιλ. ή/και όταν ο ασθενής αιμορραγεί.

ABSTRACT

Tsiotras Ch. The role of antithrombin III in sepsis.
Hippokratia 1999, 3 (4): 160-165

Sepsis represents a systematic inflammatory reaction of the organism to infection. The septic procedure results in activation of the coagulation mechanism and the intravascular consumption of the clotting factors and AT III, depending on the severity of Sepsis. AT III is a coagulation mechanism balance regulator and has anti-inflammatory properties. As the microcirculation thromboembolic impairment and the intravascular consumption of the coagulation factors develop early during the septic process – before the multiple organ dysfunction appears- we could suggest the early replacement of the AT III deficit, by administering concentrated AT III preparation in order to eliminate the infectious reaction. The phase III results of the relative clinical randomized polycentric trials are being expected.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bone R: ACCP / SCCM Consensus conference. Definitions for Sepsis and Organ failure. Chest (1992) 101 : 1644-1655.
2. De Werra I: Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations:

- Comparisons in patient with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit. Care Med* (1997) 25: 607-613.
3. Dandona P.: procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1994) 79: 1605-1608.
 4. Oberhoffer M: Procalcitonin vs immunological markers in infection/inflammation. *Br. J. Anaesth.* (1996)76: A 352.
 5. Vinazzer H: Clinical use of AT III concentrate. *Vox Sanguinis*, (1987) 53: 193-198.
 6. Parrillo JE: Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N. Engl J. Med:* (1993) 1471-1477.
 7. Giroir BP: Mediators of septic shock: New approaches for interrupting the endogenous inflammatory cascade. *Crit Care Med.* 1993, 21:780-789.
 8. Bick R, Kunkel L: Disseminated intravascular coagulation syndromes. *Inter. Hematol* (1992) 55: 1-26.
 9. Χατζηνικολάου Κ: Σύνδρομο ανεπάρκειας πολλών οργάνων. *Fondation Europeenne d' Enseignement en Anesthesiologie*, (1996). εγχειρίδιο σεμιναρίου, σελ 70-96.
 10. Mammen E. F: The role of antithrombin III in DIC. *Biol. Clin. Haematol* (1987): 9 (suppl1) :69-73.
 11. Vinazzer H: Therapeutic use of antithrombine III in shock and disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb hemost* (1989): 15:347-352.
 12. Baron J. M, Baron B. W, in Hall J. B, Schmidt J. A, Wood L. D (eds): *Mc Graw-Hill, inc, New York Principles of critical care, Bleeding Disorders*, (1992):
 13. Herbert E: Hematology/Oncology (ch 9) in *Textbook of Critical Care Shoemaker/ Grenvik/ Ayres/ Holbrook* (1996) pp458-478.
 14. Okajima K: New therapeutic implications of antithrombin III replacement in disseminated intravascular coagulation and multiple organ failure. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, (1995) Band 33, Hefti, pp5-11. Steinkopff Verlag.

Αλληλογραφία

Χ. Τσιότρας,

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Π.Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο

Κων/λεως 49

54642 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Tsiotras Ch,

ICU - Hippokratio G.H.

Konstantinoupoleos 49, 546 42 Thessaloniki,

Greece