

26%. *P. aeruginosa* là vi khuẩn được phân lập nhiều nhất trong nhóm vi khuẩn PES; với 108/1597 mẫu bệnh PES được phân lập có 72 trường hợp là *P. aeruginosa*, 15 trường hợp *Enterobacteriaceae* tiết men  $\beta$ -lactamase phổ rộng và 21 trường hợp là *Staphylococcus aureus* kháng methicillin [3]. *P. aeruginosa* trong VPCĐ nhập viện cũng là gánh nặng của hơn 54 quốc gia trên toàn cầu, tỷ lệ này lần lượt là 6% ở Châu Âu, 2,5% ở Bắc Mỹ, 2,2% ở Châu Á, 3,0% ở Nam Mỹ và 3,9% ở Châu Phi [5]. Những bệnh nhân nhiễm tác nhân gây bệnh PES có xu hướng thất bại trong điều trị ban đầu, tái nhập viện trong vòng 30 ngày và kéo dài thời gian điều trị [6]. Tỷ lệ VPCĐ nhập viện do PES đang gia tăng và cần được chú ý bởi vì kết cục lâm sàng xấu nhưng các thuốc kháng sinh kinh nghiệm thông thường trong điều trị VPCĐ thường không hiệu quả [2,5,6].

Việc xác định yếu tố nguy cơ của nhiễm vi khuẩn PES đã được thực hiện trong nhiều nghiên cứu để hỗ trợ các nhà lâm sàng trong điều trị sớm các tác nhân này [2,6,7,8]. Mỗi nghiên cứu có những yếu tố nguy cơ khác nhau, một vài nghiên cứu cũng đã phát triển thành các bảng điểm. Shorr và cộng sự đã phát triển một hệ thống tính điểm nguy cơ nhiễm PES sử dụng các yếu tố sau: nhập viện gần đây, cư trú tại cơ sở dài hạn, nhập viện ICU và chạy thận nhân tạo [7]. Aliberti và cộng sự sử dụng hệ thống tính điểm gồm các yếu tố như suy thận mãn tính, nhập viện gần đây, cư trú tại viện dưỡng lão, bệnh mạch máu não, tiểu đường, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, liệu pháp kháng khuẩn gần đây, ức chế miễn dịch, chăm sóc vết thương tại nhà và liệu pháp truyền dịch tại nhà [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi và một số tác giả khác cũng ghi nhận bệnh nhân > 65 tuổi, nữ, VPCĐ nặng, suy hô hấp và tổn thương nhiều thùy ở phổi trên XQuang ngực có liên quan đến nhiễm trùng vi khuẩn PES [2,6].

VPCĐ nặng là thể bệnh đe dọa tính mạng nhất, gánh nặng của VPCĐ nặng được thể hiện trong một nghiên cứu dựa trên dân số VPCĐ nhập viện tại Hoa Kỳ như sau 3% cần nhập viện khoa hồi sức tích cực, 20% cần thở máy không xâm lấn và 24% cần thở máy xâm lấn [9]. CURB 65 và PSI là các bảng điểm được sử dụng trong tiên lượng mức độ nặng của VPCĐ. Trong nghiên cứu của tác giả Elena Prina có đến 71% bệnh nhân VP do vi khuẩn PES thuộc nhóm IV-V theo thang điểm PSI [3]. Ngoài ra, suy hô hấp và tổn thương nhiều thùy trên XQuang ngực cũng là những đặc điểm của VPCĐ nặng [1,4]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ suy hô

hấp là 69,2%, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Ah Young Leem và cộng sự (66,7%) [10]. Tổn thương nhiều thùy trên X-quang ngực của nhóm bệnh nhân viêm phổi do PES là 33,8%. Tỷ lệ này cũng phù hợp với nghiên cứu tác giả Nancy Thabet (56,1% tổn thương lan tỏa cả 2 phổi) và tác giả Tạ Thị Diệu Ngân (85,7% có tổn thương phổi lan tỏa ở nhiều hơn một thùy phổi).

## V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ viêm phổi cộng đồng nhập viện do PES là 26%. Các đặc điểm thường gặp ở bệnh nhân viêm phổi cộng đồng nhập viện liên quan đến nhiễm nhóm vi khuẩn PES bao gồm > 65 tuổi, nữ, suy hô hấp, bệnh nhân VPCĐ nặng (PSI IV – V hoặc CURB 65  $\geq$  3 điểm) và tổn thương đa thùy phổi trên Xquang ngực.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, et al.** ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2023 Jun; 49 (6):615-632. doi: 10.1007/s00134-023-07033-8.
- Cillóniz C, Dominedò C, Torres A.** Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care.* 2019 Mar 9;23(1):79. doi: 10.1186/s13054-019-2371-3.
- Prina E, Ranzani OT, Polverino E, et al. A.** Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 Feb;12 (2):153-60. doi: 10.1513/AnnalsATS.201407-305OC.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG;** Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007 Mar 1;44 Suppl 2(Suppl 2): S27-72. doi: 10.1086/511159.
- Restrepo MI, Babu BL, Reyes LF, et al.** Burden and risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia: a multinational point prevalence study of hospitalised patients. *European Respiratory Journal.* 2018, 52: 1701190; DOI: 10.1183/13993003.01190-2017
- Ishida T, Ito A, Washio Y, Yamazaki A, Noyama M, Tokioka F, Arita M.** Risk factors for drug-resistant pathogens in immunocompetent patients with pneumonia: Evaluation of PES pathogens. *J Infect Chemother.* 2017, 23(1):23-28. doi: 10.1016/j.jiac.2016.09.002. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27729192.
- Shorr AF, Zilberberg MD, Reichley R, et al.** Validation of a clinical score for assessing the risk of resistant pathogens in patients with pneumonia presenting to the emergency department. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(2):193-8. doi: 10.1093/cid/cir813.

8. **Aliberti S, Di Pasquale M, Zanaboni AM, Cosentini R, Brambilla AM, Segezzi S,** Tarsia P, Mantero M, Blasi F. Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(4):470-8. doi: 10.1093/cid/cir840.
9. **Cavallazzi R, Furmanek S, Arnold FW, et al.** The burden of community-acquired pneumonia

requiring admission to ICU in the United States. *Chest* 2020; 158: 1008-1016. doi:10.1016/j.chest.2020.03.051.

10. **Leem AY, Jung WJ, Kang YA, et al.** Comparison of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Yonsei Med J.* 2014; 55(4):967-74. doi: 10.3349/yjm.2014.55.4.967.

## KHÁNG HEPARIN DO THIẾU YẾU TỐ ANTI THROMBIN III TRONG PHẪU THUẬT TIM TRẺ EM CÓ SỬ DỤNG TUẦN HOÀN NGOÀI CƠ THỂ: BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Lê Thành Khánh Phong\*, Vũ Thị Duy Hảo\*,  
Trần Thị Kim Phượng\*, Nguyễn Thị Thảo Trang\*

### TÓM TẮT

**Tổng quan:** Heparin làm cho anti thrombin III liên kết các yếu tố đông máu dẫn đến bất hoạt các yếu tố đông máu IIa, IXa, Xa, XIa và XIIa. Sự ức chế này dẫn đến tác dụng chống đông máu. Tiêm mạch 300- 400 UI/Kg heparin trước khi tiến hành tuần hoàn ngoài cơ thể. Xét nghiệm ACT là phương pháp được sử dụng để theo dõi hiệu quả chống đông máu của Heparin trước khi tuần hoàn ngoài cơ thể, và tiến hành chạy tuần hoàn ngoài cơ thể khi ACT đạt > 480 giây. Tình trạng kháng heparin do thiếu yếu tố anti thrombin III là một trong những nguyên nhân chủ yếu trong phẫu thuật tim có chạy tuần hoàn ngoài cơ thể. Đây là một trường hợp cần điều trị để có thể tiến hành tuần hoàn ngoài cơ thể. Chúng tôi trình bày một trường hợp kháng heparin trong trường hợp chuẩn bị chạy tuần hoàn ngoài cơ thể. **Trình bày trường hợp:** Bệnh nhi nam, sinh năm 2021, cân nặng 8.4 kg, chẩn đoán hoán vị đại động mạch (D-TGV), thông liên thất dưới động mạch phổi, shunt hai chiều, thông liên nhĩ, tiền sử phẫu thuật thắt ống động mạch, mở rộng vách liên nhĩ, thắt hẹp động mạch phổi, có chỉ định phẫu thuật chuyển vị đại động mạch, trước khi chạy tuần hoàn ngoài cơ thể bệnh nhi được bolus 4 lần heparin với tổng liều 4100 UI (490 UI/kg), giá trị ACT đo được cao nhất là 250 giây. Nhận định có tình trạng kháng heparin nên tiến hành xét nghiệm định lượng AT -III kết quả thu được 32.8% (giá trị bình thường là 80-139), tiến hành điều trị bệnh nhân bằng plasma tươi đông lạnh, chuyển hồi sức theo dõi và điều trị nội khoa. **Phân kết luận:** Kháng heparin là tình trạng cần phải điều trị trong tuần hoàn ngoài cơ thể do đó chúng tôi đưa ra cảnh báo khi gặp tình trạng kháng heparin và đã cho plasma tươi đông lạnh nhưng vẫn chưa đạt mức ACT cần thiết. Và mong muốn có thuốc thay thế chống đông trong tuần hoàn ngoài cơ thể

khác như Bivalirudin, Argatroban và một số khuyến nghị từ các hướng dẫn lâm sàng. **Từ khóa:** AT-III, Heparin, cardiopulmonary bypass, bivalirubin

### SUMMARY

#### HEPARIN RESISTANCE BECAUSE OF LACKING ANTI THROMBIN III FACTOR IN THE CARDIOPULMONARY BYPASS IN PEDIATRIC. CASE REPORT

**Overview:** Heparin causes anti thrombin III to bind to coagulation factors, leading to inactivation of coagulation factors IIa, IXa, Xa, XIa and XIIa. This inhibition results in an anticoagulant effect. Bolus 300-400 IU/Kg heparin before performing extracorporeal circulation. ACT test is a method used to monitor the anticoagulant effect of heparin before performing extracorporeal circulation, and performing cardiopulmonary bypass when ACT reaches > 480s. Heparin resistance due to anti thrombin III deficiency is one of the main causes in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. This is a case that needs to be treated before performing cardiopulmonary bypass. We present a case of heparin resistance in the case of preparing for cardiopulmonary bypass. **Case presentation:** Male patient, born in 2021, weight 8.4 kg, diagnosed with transposition of the great arteries (D-TGV), sub pulmonary ventricular septal defect, bidirectional shunt, atrial septal defect, history of ductus arteriosus surgery, widening of the atrial septum, pulmonary artery stenosis, indication for transposition of the great arteries surgery, the patient was bolused 4 times with heparin with a total dose of 4100 IU (490 IU/kg), the highest measured ACT value was 250 seconds. Heparin resistance was diagnosed, so a quantitative AT-III test was performed, the result was 32.8% (normal value is 80-139), the patient was treated with fresh frozen plasma, transferred to intensive care, treated medically. **Conclusion:** Heparin resistance is a condition that requires treatment in cardiopulmonary bypass, so we give warnings when encountering heparin resistance and have given fresh frozen plasma but still do not reach the required ACT level. And we hope to have alternative anticoagulants in cardiopulmonary bypass

\**Bệnh viện Chợ Rẫy*

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thành Khánh Phong

Email: ltkphong@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 10.9.2024

Ngày duyệt bài: 7.10.2024

such as Bivalirudin and some recommendations from clinical guidelines. **Keywords:** AT-III, Heparin, cardiopulmonary bypass, bivalirubin

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cùng với sự phát triển của tim mạch học (nội, ngoại, hồi sức) gây mê và tuần hoàn ngoài cơ thể đồng hành phát triển theo hướng an toàn, lợi ích bệnh nhân. Tuần hoàn ngoài cơ thể có chức năng là hỗ trợ tuần hoàn và hô hấp cùng với kiểm soát nhiệt độ để tạo điều kiện thuận lợi để phẫu thuật trên tim và các mạch máu lớn. Tuần hoàn ngoài cơ thể đầu tiên thực hiện thành công vào năm 1952 do bác sĩ John Gibbon [8] trong phẫu thuật vá thông liên nhĩ.

Mặc dù có hơn nửa thế kỉ là thực hiện tuần hoàn ngoài cơ thể là "an toàn". Cơ sở bằng chứng xung quanh việc theo dõi kháng đông trong việc thiết lập tuần hoàn ngoài cơ thể là chưa có tổ chức nào đưa ra một hướng dẫn hoàn chỉnh. Do rất nhiều nguyên nhân khác nhau trong đó có việc sử dụng liều heparin, theo dõi kháng đông heparin và hóa giải kháng đông heparin.

Hiện nay có nhiều bằng chứng và hướng dẫn về việc sử dụng liều heparin trong tuần hoàn ngoài cơ thể như STS (The Society of Thoracic Surgeons) hay như NATA (Network for the advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis). Các hiệp hội đưa ra liều heparin là 300- 400 UI/ kg và đưa ra ACT(Activated Clot time) là 480s thì thực hiện an toàn trong tuần hoàn ngoài cơ thể. [4]

Tuy nhiên khi cho đủ liều heparin mà ACT chưa đạt thì hiện nay trên thế giới ghi nhận tỉ lệ 4% đến 26 % ở phẫu thuật tim người lớn, và trên phẫu thuật tim trẻ em tỉ lệ này có thể lên đến 31%[6]. Hiện nay tại Việt Nam thì các bài báo cáo về vấn đề kháng heparin trong phẫu thuật tim vẫn chưa có bài báo cáo. Nguyên nhân của việc kháng heparin ghi nhận gồm có hai nguyên nhân chính: Thiếu anti thrombin (AT), không phụ thuộc AT

Thiếu AT sẽ làm giảm khả năng của heparin làm ức chế thrombin do đó làm tăng khả năng hình thành cục máu đông. Thiếu AT có thể do bệnh lý di truyền hoặc nguyên nhân mắc phải. Do bẩm sinh thì tỉ lệ chiếm 1/3000 bệnh nhân [5] và những bệnh nhân có mức AT khoảng 40% đến 60%. Thiếu AT do nguyên nhân mắc phải có thể tại gan, hội chứng thận hư, suy dinh dưỡng hoặc do heparin.

Ngoài việc thiếu AT thì tình trạng kháng heparin vẫn còn nhiều cơ chế chưa được biết đến khác như tác giả Becker và cộng sự đã tìm

thấy tình trạng kháng heparin sau khi sử dụng nitroglycerin hay như tác giả Brack và cộng sự cho thấy có sự liên quan giữa việc duy trì nitroglycerin và tình trạng kháng heparin. Ngoài ra tăng yếu tố VIII cũng góp phần làm tăng tỉ lệ kháng heparin.

Việc sử dụng liều heparin hiện nay vẫn khác nhau giữa các hướng dẫn lâm sàng. Liều heparin dao động từ 300UI/ kg đến 400 UI/kg để đạt mức ACT dao động từ 400s cho đến 480s. Việc sử dụng thể nào gọi là heparin liều cao thì hiện nay vẫn còn nhiều hướng dẫn khác nhau và chưa có một sự thống nhất.

Chúng tôi mô tả một ca kháng heparin do thiếu yếu tố AT trong phẫu thuật tim trẻ em. Chúng tôi đưa ra các khuyến cáo về việc sử dụng heparin liều cao nhưng vẫn chưa đạt được ACT cần thiết đủ để chạy tuần hoàn ngoài cơ thể và những khuyến cáo sử dụng thuốc trong trường hợp kháng heparin.

Bài báo cáo này nhằm mục đích cảnh báo về việc sử dụng heparin liều cao và cần phải tuân thủ nghiêm ngặt các cảnh báo về mức ACT trong tuần hoàn ngoài cơ thể.

## II. CA LÂM SÀNG

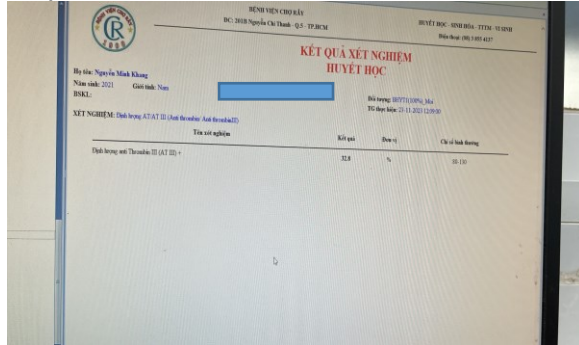
Bệnh nhi nam, sinh năm 2021, cân nặng 8.4 kg, tiền sử phẫu thuật thắt ống động mạch, mở rộng vách liên nhĩ, thắt hẹp động mạch phổi. Bệnh nhi có chẩn đoán hoán vị đại động mạch (D-TGV), thông liên thất dưới động mạch phổi, shunt hai chiều, thông liên nhĩ đã mở rộng vách liên nhĩ, hở van 2 lá 2/4-2.5/4. Sau khi được làm các xét nghiệm tiền phẫu bệnh nhi được hội chẩn và lên lịch mổ chương trình phẫu thuật chuyển gốc đại động mạch.

Trong ngày phẫu thuật bệnh nhân được thở mask với servorance, sau đó đặt IV ngoại biên, sufentanyl với liều 0.2 microgram/kg phổi hợp với thuốc dẫn cơ rocuronium liều 1 mg/kg. Sau đó duy trì mê bằng servorance, sufentanyl và rocuronium. Tiến hành đặt IAP và CVC

Bệnh nhân bộc lộ phẫu trường, bóc tách vùng phẫu thuật. Giai đoạn chuẩn bị đặt canyl động mạch chủ để tiến hành kết nối với máy tuần hoàn ngoài cơ thể thì được cho heparin là 2600 UI (liều khoảng 310 UI/kg), sau 03 phút thử lại ACT chỉ đạt 200 giây. Tiếp tục cho hem liều thử hem à 500 UI ( 60UI/kg). Tiếp theo 03 phút thử lại ACT đạt mức 240 giây. Tiếp tục lần ba cho hem 500 UI (60 UI/kg) với tổng liều 3600 UI (410 U/kg) nhưng ACT cũng chỉ đạt 300 giây. Nhận thấy có tình trạng kháng Heparin nên sử dụng plasma tươi đông lạnh truyền 100 ml cùng với hem Heparin 500 UI. Đồng thời giai

đoạn này lấy máu thử xét nghiệm AT thì kết quả AT đạt được chỉ 32.8%. Sau cùng thử ACT vẫn chỉ có 280 giây.

Hội chẩn cùng chuyên gia đồng ngực, chuyển hồi sức điều trị nội khoa tích cực.



**Hình 1:** Kết quả anti thrombin III của bệnh nhân

### III. BÀN LUẬN

**Sử dụng liều cao heparin.** Trong thực hành lâm sàng hiện nay khi có hiện tượng cho heparin đủ liều nhưng không đạt thời gian ACT ít gặp do đó vẫn còn khó khăn trong cách chẩn đoán và xử lý. Hiện nay có một số hướng dẫn trong việc chẩn đoán sử dụng liều cao heparin và chẩn đoán kháng heparin. Tuy nhiên giữa các hướng dẫn này vẫn chưa có một sự thống nhất. Trong hướng dẫn thực hành lâm sàng NATA 2019 khi đưa ra kháng heparin thì cho thêm sau 100 U/kg sau khi cho 400 U/kg [4].

- We recommend targeting an ACT > 480 sec before and throughout CPB (Grade 1B).
- We recommend an initial dose of 400 units/kg of unfractionated heparin prior to CPB initiation

(Grade 1C). In the presence of heparin resistance and in absence of antithrombin deficiency, we suggest the administration of an additional 100 units/kg (Grade 2C). We recommend fresh frozen plasma (10 mL/kg) or antithrombin supplementation in the presence of heparin resistance secondary to antithrombin deficiency (Grade 1C).

#### **Hình 2: Khuyến cáo NATA 2019**

Còn trong bài báo cáo của tác giả Yufan Chen và cộng sự năm 2022 thì đưa ra việc sử dụng thêm heparin để đạt được ACT an toàn sử dụng chạy tuần hoàn ngoài cơ thể là 600 U/kg chiếm tỉ lệ 30%, và một số nhỏ chỉ sử dụng liều 800 U/kg [3]. Và tác giả Manjula Sarkar và cộng sự lại đưa ra một liều kháng heparin cao hơn là 800 UI/kg đến 1000 U/kg [8]. Do có nhiều khuyến cáo khác nhau, và đây là ca đầu tiên chúng tôi gặp nên liều đưa ra là gần 500 U/kg cũng khá là hợp lý phù hợp với tác giả Yufan và cộng sự, cũng như theo hướng dẫn của NATA 2019. Sau thử ba lần ACT và thêm plasma tươi

đông lạnh cộng với xét nghiệm nồng độ anti thrombin không đạt chúng tôi hội chẩn cùng các chuyên gia đưa ra chẩn đoán là kháng heparin do thiếu anti thrombin. Đây cũng là một trong các nguyên nhân chính gây kháng heparin.

**Sử dụng plasma tươi đông lạnh.** Việc sử dụng plasma tươi đông lạnh hiện nay đang được các tác giả và các hướng dẫn trên thế khuyến cáo dùng. Hướng dẫn NATA với mức độ 1C [4]. Ngoài ra của tác giả Yufan và cộng sự còn khuyến cáo sử dụng sớm plasma tươi đông lạnh cho trường hợp kháng heparin do thiếu yếu tố anti thrombin[3]. Việc sử dụng plasma tươi đông lạnh là phù hợp với các hướng dẫn trên thế giới. Tuy nhiên nếu NATA 2019 thì sử dụng liều 10 ml/kg thì tác giả Yufan lại đưa ra nồng độ ml với 1 UI AT. Chúng tôi sử dụng liều 12 ml/kg, tuy nhiên sau truyền plasma tươi đông lạnh và cho thêm liều heparin vẫn không đạt để có thể chạy tuần hoàn ngoài cơ thể an toàn.

**Các thuốc khác thay thế heparin.** Hiện nay các hướng dẫn điều trị kháng heparin đã được cập nhật trên các hướng dẫn của thế giới. Đầu tiên đó là sử dụng thuốc Anti thrombin đã được hiệp hội quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) cấp phép 1980. Và hiện nay việc sử dụng thuốc anti thrombin với độ 1C [3]. Khoa gây mê phẫu thuật tim của Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston đưa ra khuyến cáo sử dụng liều Anti thrombin là 576 U [1]. B. Cartwright và cộng sự thì đưa ra công thức tính liều khi biết trước mức anti thrombin là  $(100 - \text{AT activity}) \times \text{cân nặng(kg)} \times 0.8$  [2]. Trên là liều khuyến cáo của các tác giả khác nhau.

Thuốc thứ hai là thuốc kháng đông thay thế heparin là thuốc kháng đông bivalirudin. Theo khuyến cáo của STS với liều tải là 1mg/kg, sau đó truyền liên tục 2.5 mg/kg/h [9]. Bivalirudin thời gian bán hủy 25 phút với chức năng thận bình thường. và tác giả Dheeraj Goswami và cộng sự ngoài liều trên còn thêm 50 mg trong tuần hoàn ngoài cơ thể [7].

### IV. KẾT LUẬN

Khi để chạy tuần hoàn ngoài cơ thể an toàn thì ngoài việc cho đúng và đủ liều heparin thì luôn tuân thủ mức độ an toàn của ACT. Ngay trước chạy tuần hoàn ngoài cơ thể và ngay cả trong khi chạy tuần hoàn ngoài cơ thể để có thể chẩn đoán kịp thời tình trạng kháng heparin. Tài liệu tham khảo

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, "Guidelines on the Use of Antithrombin III Concentrate in Cardiac Surgical Patients".