



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)**Praca oryginalna/Original research article**

## Zastosowanie koncentratu czynników zespołu protrombiny w leczeniu zaburzeń hemostazy osoczowej po operacji transplantacji serca

*Plasma hemostasis disturbances after heart transplantation procedure corrected by of human prothrombin complex*

**Tomasz Urbanowicz\***, Mateusz Puślecki, Wiktor Budniak, Piotr Buczkowski, Jadwiga Tomczyk, Maciej Walczak, Marcin Ligowski, Izabela Katyńska, Marek Jemielity

Klinika Kardiologii Katedry Kardio-Torakochirurgii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marek Jemielity, Poland

## INFORMACJE O ARTYKULE

## Historia artykułu:

Otrzymano: 21.12.2012

Zaakceptowano: 17.01.2013

Dostępne online: 22.02.2013

## Słowa kluczowe:

- zaburzenia hemostazy
- koncentrat czynników zespołu protrombiny
- krążenie pozaustrojowe
- transplantacja serca

## Keywords:

- Hemostasis disturbances
- Prothrombin complex
- Cardiopulmonary bypass
- Heart transplantation

## A B S T R A C T

Hemostasis involves complex processes meaning blood not to extravasate. It's temporary cessation is necessary to perform cardiac surgery procedure with cardiopulmonary bypass. In heart transplantation, standard procedures of heparine neutralization are insufficient. We present results obtained from the group of 10 patients (8 men and 2 women) in mean age of  $41 \pm 15$  years, who underwent heart transplantation procedure with Lower-Shumway technique in moderate hypothermia ( $28^\circ\text{C}$ ). Mean cardiopulmonary bypass time was  $218 \pm 20$  min, cross clamping aortic time was  $114 \pm 18$  min and organ cold ischemia time was  $221 \pm 16$  min. Postoperative human prothrombin complex was given after INR result ( $2.2 \pm 0.3$ ) was obtained followed by normalized activated clotting time (ACT)  $124 \pm 17$  seconds. In high risk patients undergoing cardiac surgery procedure, standard international normalized ration (INR) measurements following ACT results are required to obtain more detailed information concerning plasma hemostasis disturbances. Prothromplex Total NF (Baxter International Inc, USA) is a safe option to correct the problem without risk of overloading the patients circulatory system.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

\* Adres do korespondencji: Klinika Kardiologii, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego ul. Długa 1/2 61-848 Poznań.  
Adres email: [tomasz.urbanowicz@skpp.edu.pl](mailto:tomasz.urbanowicz@skpp.edu.pl) (T. Urbanowicz).

## Wstęp

Hemostaza jest zespołem procesów obronnych organizmu zapewniającym integralność układu krążenia i zapobiegającym wypływowi krwi poza naczynia krwionośne w warunkach prawidłowych oraz sytuacjach ich uszkodzeń. W przypadku operacji kardiochirurgicznych, hamowanie procesów hemostazy jest warunkiem niezbędnym bezpiecznie przeprowadzonej procedury. Zastosowanie hipotermii ogólnoustrojowej podczas operacji w krążeniu pozaustrojowym, mające funkcję kardioprotekcyjną, może również zaburzać elementy hemostazy pierwotnej (krwinki płytkowe), jak i hemostazy wtórnej (hemostazy osoczowej). Niedobory osoczowych czynników krzepnięcia, będące głównie efektem upośledzonej produkcji wątrobowej jako skutku hipoperfuzji trzewnej podczas operacji w krążeniu pozaustrojowym, rzadko mają znaczenie kliniczne.

## Cel

Celem pracy była ocena hemostazy wtórnej, osoczowej, w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, u chorych poddanych transplantacji serca.

## Pacjenci

Badaniem objęto 10 chorych (8 mężczyzn i 2 kobiety) w wieku  $41 \pm 15$  lat poddanych operacji transplantacji serca z użyciem hipotermii umiarkowanej w krążeniu pozaustrojowym.

Do badania włączono pacjentów z rozpoznaniem kardiomyopatii rozstrzeniowej, cierpiących na długotrwałą niewydolność krążenia w stadium NYHA 3,2 (NYHA III-8, NYHA IV-2). Średnia wartość rzutu serca w przedoperacyjnym badaniu cewnikowania prawostronnego wyniosła  $1,4 \pm 0,3$  l/m<sup>2</sup>/min, a wartość frakcji wyrzutowej lewej komory oceniono na  $15 \pm 3\%$  w badaniu echokardiografii przezklatkowej. Z badania wyłączono chorych skierowanych na operację transplantacji serca z powodu nagłego pogorszenia stanu klinicznego, wymagających stosowania leków inotropowych dodatknych. Z badania wykluczono także pacjentów, u których wskazaniem do procedury była choroba niedokrwienna serca niepoddająca się rewaskularyzacji, a którzy cechowali się lepszym stanem klinicznym ocenianym w klasie NYHA. Z badania wyłączono również jednego chorego, u którego w bezpośrednim okresie pooperacyjnym zastosowano kontrapulsację wewnątrzortalną z powodu zespołu małego rzutu.

## Metoda

Chorych poddano operacji w krążeniu pozaustrojowym z zastosowaniem umiarkowanej hipotermii ogólnoustrojowej, mierzonej w nosogardzieli na poziomie 28°C. Podczas krążenia pozaustrojowego rzut serca, generowany przez maszynę, wyniósł średnio  $2,7 \pm 0,3$  l/m<sup>2</sup>/min. Temperaturę

pacjentów obniżano w tempie nieprzekraczającym 1,5°C na minutę oraz podwyższano, w okresie reperfuzji, z prędkością mniejszą niż 1°C na minutę, przestrzegając, by różnica temperatur pomiędzy krwią chorego a temperaturą perfuzatu wymiennika ciepła nie przekraczała 8°C. Operację transplantacji serca wykonywano, stosując technikę Lower-Shumway [1]. Czas reperfuzji każdorazowo nie był krótszy niż 1/3 czasu zaklemowania aorty i wyniósł średnio  $77 \pm 21$  minut. Każdy chory przed operacją poddany był ocenie wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR), która wyniosła średnio  $1,3 \pm 0,1$ . Przed rozpoczęciem krążenia podawano standardowo heparynę niefrakcjonowaną w dawce 2 mg/kg mc., a następnie oceniano wartość aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT). Wartość ACT powtarzano co 30 minut, w przypadku uzyskania czasu ACT krótszego niż 480 s podawano dodatkowe dawki heparyny niefrakcjonowanej [2-4]. Pod koniec operacji, po dekanulacji, podawano siarczan protaminy w dawce zależnej od skumulowanej dawki uprzednio podanej heparyny w stosunku 1:1 oraz dodatkowe 50 mg w drugiej dawce. Po podaniu pierwszej dawki protaminy oceniano wartość ACT, a następnie podawano drugą dawkę protaminy, modyfikowaną w przypadku wysokiej wartości ACT podczas reosyntezy kości mostka. Każdy chory otrzymywał 10 jednostek preparatu krwinek płytkowych pomiędzy oboma dawkami protaminy. Po zakończonej operacji oceniano standardowo wartość ACT oraz INR. W przypadku wartości INR przekraczającej 1,5 podawano koncentrat czynników zespołu protrombiny (np. Prothromplex Total NF, Baxter International Inc, USA) oraz 10 mg witaminy K (Vitacon®, Polfa S.A.).

Ocenę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica.

## Wyniki

Nie obserwowano zgonu śródoperacyjnego, a średnia wartość pooperacyjnej frakcji wyrzutowej lewej komory wyniosła  $49 \pm 8\%$  w badaniu echokardiografii przezklatkowej. Żaden z chorych nie był reoperowany z powodu krwawienia w pierwszych 48 godzinach po operacji, ale aż 5 chorych (50%) wymagało odbarwienia płynu z worka osierdziowego w późniejszym okresie pooperacyjnym (średnio  $7 \pm 2$  doby). Średni czas operacji wyniósł  $324 \pm 35$  minut, średni czas zaklemowania aorty  $114 \pm 18$  minut oraz średni czas krążenia pozaustrojowego  $218 \pm 20$  minut. W badaniu obserwowano korelację pomiędzy czasem krążenia pozaustrojowego a wartością pooperacyjnego INR, ocenianą w teście korelacji rangowej Spearmana.

Rutynowo, po zakończeniu krążenia pozaustrojowego, stosowano wlew parenteralny z adrenaliny w dawce średniej  $4 \pm 1,2$  µg/kg/min oraz milrinonu w średniej dawce  $0,4 \pm 0,1$  µg/kg/min.

Podczas operacji podano heparynę w średniej łącznej dawce  $160 \pm 20$  mg i uzyskano poziom aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT) na poziomie  $495 \pm 30$  sekund. Pod koniec operacji podawano siarczan protaminy w stosunku 1:1 do podanej uprzednio heparyny. Po podaniu drugiej dawki siarczanu protaminy uzyskano średni wynik ACT  $124 \pm 17$

sekund. Potrzeba podania drugiej dawki protaminy wynikała z farmakokinetyki zasobów heparyny obecnych w krwi pacjenta. Kontrolne badanie INR dało wynik  $2,2 \pm 0,3$ . U 6 chorych podano koncentrat czynników zespołu protrombiny w dawce 1800 j.m., w dwóch przypadkach w dawce 1200 j.m., w kolejnych dwóch przypadkach w dawce 2400 j.m. Każdorazowo podawano jednocześnie parenteralnie preparat 10 mg witaminy K (Vitacon®, Polfa S.A., Polska). Kontrolne badanie INR, wykonane 30 minut po podaniu preparatu kompleksu protrombiny, dało wynik  $1,3 \pm 0,2$ .

## Omówienie

Hemostaza jest zespołem procesów obronnych organizmu zapewniającym integralność układu krążenia w warunkach prawidłowych oraz uszkodzeń naczyń. Pojęcie hemostazy obejmuje etapy krzepnięcia i fibrynolizy. Krzepnięcie jest złożonym procesem obejmującym procesy hemostazy pierwotnej (naczyniowej i płytkowej) oraz wtórnej. Hemostaza wtórna polega na wzmocnieniu czopu płytkowego przez sieć fibryny generowaną w wyniku aktywacji osoczowych czynników krzepnięcia.

W przypadku operacji kardiochirurgicznych hamowanie procesów hemostazy jest warunkiem niezbędnym bezpiecznej przeprowadzonej procedury. Podanie wówczas heparyny niefrakcjonowanej jest postępowaniem z wyboru. Efekt antykoagulacyjny uzyskany po podaniu heparyny mierzy się, oceniając wartość aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT) [5, 6]. Heparyna, jak i protamina mogą wywierać w sposób pośredni wpływ na aktywność krwinek płytkowych oraz składniki układu dopełniacza [7-9]. Zastosowanie hipotermii ogólnoustrojowej podczas operacji w krążeniu pozaustrojowym, mające funkcje kardioprotekcyjną, może powodować małopłytkowość, a także wywoływać skutek uboczny w postaci zaburzeń osoczowego ramienia hemostazy [10]. Niedobory osoczowych czynników krzepnięcia, będące głównie efektem upośledzonej produkcji wątrobowej jako skutku hipoperfuzji trzewnej podczas operacji w krążeniu pozaustrojowym, rzadko mają znaczenie kliniczne.

Pacjenci poddani badaniu to grupa chorych szczególna ze względu na długotrwały przebieg choroby podstawowej, cechująca się przewlekłą ciężką niewydolnością krążenia, a przez to przewlekłym stanem hipoperfuzji narządowej. W omawianej grupie chorych średni rzut minutowy serca wyniósł  $1,4 \pm 0,3$  l/m<sup>2</sup>/min. Pomimo braku jednoznacznych objawów niewydolności wielonarządowej przewlekły stan niewydolności krążenia wpływa na funkcjonowanie narządów trzewnych. Zaburzenia hemostazy narządowej poprzez dodatkowe czynniki, jak hipotermia czy нефизиologiczny przepływ narządowy, mają istotny wpływ na funkcjonowanie narządów. Podczas krążenia pozaustrojowego hemodylucja ogranicza narządową dostępność tlenu [11]. Udowodniono niekorzystny wpływ spadku poziomu hemoglobiny poniżej 8 g/l w surowicy krwi w temperaturze 30°C na funkcjonowanie narządów [12]. Podczas krążenia pozaustrojowego określony zostaje na stałym poziomie rzut serca, bez możliwości oceny perfuzji w obrębie mikrokrążenia. Istotny wpływ na mikrokrążenie ma uogólniona reakcja zapalna będąca efektem odpowiedzi na cytotoksyny uwalniane przez

aktywowane neutrofile i monocyty podczas zastosowania krążenia pozaustrojowego. Efektem wtórnym reakcji jest powiększenie trzeciej przestrzeni (śródmiażdżowej) nawet o 18 do 33%, bez wpływu na ilość wody wewnątrzkomórkowej [13]. Z tego powodu preferowanym leczeniem po operacji w krążeniu pozaustrojowym wydaje się być koncentrat czynników zespołu protrombiny, a nie preparaty świeżo mrożonego osocza. Ważnym czynnikiem ryzyka zaburzeń funkcjonowania narządowego po operacji w krążeniu pozaustrojowym są mikrozatory [14, 15]. Przyczyną mikrozatorowości pochodzenia gazowego, miażdżycowego, tłuszczowego lub będącego efektem rozpadu komórek krwi są cząsteczki o rozmiarze poniżej 500 mikronów. Zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego po operacjach w krążeniu pozaustrojowym są powszechnie znane. Zaburzenia funkcji poznawczych mogą dotyczyć nawet 26% chorych w okresie tygodnia po operacji [16].

Wpływ krążenia pozaustrojowego na funkcjonowanie wątroby oraz produkcję białek układu hemostazy osoczowej w większości przypadków pozostaje bez znaczenia klinicznego. Wpływ operacji kardiochirurgicznej na czynność wątroby opiera się nie tylko na ryzyku hipoperfuzji narządowej, ale również na ryzyku mikrozatorowości oraz oddziaływaniu cytotoksyn na narząd i cały ustrój pod postacią uogólnionej reakcji zapalnej [17-19]. Podkreślić należy niezwykle zdolności regeneracyjne wątroby.

W tak szczególnej grupie chorych, jak grupa badana, zastosowanie krążenia pozaustrojowego i hipotermii umiarkowanej miało istotne implikacje kliniczne na czynności wątroby. Prosty badaniem oceniającym ten wpływ była wartość INR w okresie pooperacyjnym. W przedstawionej grupie chorych wartości INR wyniosły  $2,2 \pm 0,3$ , przy prawidłowych wartościach czasu ACT ( $124 \pm 17$  s).

Preparaty koncentratu czynników zespołu protrombiny są szeroko stosowane w przypadku operacji w trybie nagłym, wymagających natychmiastowej korekcji wartości INR. Ich dużą zaletą jest mała objętość, a więc niskie ryzyko obciążenia układu naczyniowego dodatkową objętością w bezpośrednim okresie pooperacyjnym. Po operacji w krążeniu pozaustrojowym chory niejednokrotnie pozostaje na dodatnim bilansie płynowym w momencie opuszczenia sali operacyjnej, ponieważ woda kumuluje się w przestrzeni śródnaczyniowej oraz śródmiażdżowej w efekcie zwiększonej przepuszczalności naczyń [20, 21].

## Wnioski

Rutynowa ocena wartości INR po operacji w krążeniu pozaustrojowym pozwala ocenić zaburzenia hemostazy w grupie chorych podwyższonego ryzyka. Zastosowanie koncentratu czynników zespołu protrombiny w bezpośrednim okresie pooperacyjnym jest skutecznym sposobem przywrócenia hemostazy, bez ryzyka obciążenia objętościowego układu naczyniowego pacjenta.

## Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

---

### Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

---

### Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

---

### Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Badania własne zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej i zaakceptowane przez lokalną Komisję Bioetyki, a ich uczestnicy wyrazili pisemną zgodę na udział.

---

### PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Lower RR, Shumway NE. Studies on the orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum* 1960;11:18-19.
- [2] Bull BS, Huse WM, Brauer FS, et al. Heparin therapy during extracorporeal circulation: the use of a drug response curve to individualize heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;69:685-689.
- [3] Despotis GJ, Joist JH, Hogue Jr CW, et al. The impact of heparin concentration and activated clotting time monitoring on blood conservation. A prospective, randomized evaluation in patients undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:46-54.
- [4] Wolk LA, Wilson RF, Burdick M, et al. Changes in antithrombin, antiplasmin, and plasminogen during and after cardiopulmonary bypass. *Am Surg* 1985;51(6):309-313.
- [5] Young JA, Kisker CT, Doty DB. Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. *Ann Thorac Surg* 1978;26:231-240.
- [6] Despotis GJ, Summerfield MD, Joist JH, et al. Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:1076-1082.
- [7] Cavarocchi NC, Schaff HV, Orszulak TA, et al. Evidence for complement activation by protamine-heparin interaction after cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1985;98:525-531.
- [8] Salzman EW, Rosenberg RD, Smith MH, et al. Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation. *J Clin Invest* 1980;65:64-73.
- [9] Wachtfogel YT, Harpel PC, Edmunds Jr LH, et al. Formation of C1s-C1-inhibitor, kallikrein-C1-inhibitor and plasmin-alpha 2-plasmin inhibitor complexes during cardiopulmonary bypass. *Blood* 1989;73:468-471.
- [10] Khatri P, Babyak M, Croughwell ND, et al. Temperature during coronary artery bypass surgery affects quality of life. *Ann Thorac Surg* 2001;71:110-116.
- [11] Levy JH, Hug CC. Use of cardiopulmonary bypass in studies of the circulation. *Br J Anaesth* 1988;60(8 suppl 1):35-37.
- [12] Carson JL, Poses RM, Spence RKGB. Severity of anaemia and operative mortality and morbidity. *Lancet* 1988;1:727-729.
- [13] Pacifico AD, Digerness S, Kirklin JW. Acute alterations of body composition after open intracardiac operations. *Circulation* 1970;41:331.
- [14] Hill AG, Groom RC, Tewksbury L. Sources of gaseous microemboli during cardiopulmonary bypass. *Proc Am Acad Cardiovasc Perfus* 1988;9:122-130.
- [15] Blauth CI. Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1300-1303.
- [16] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators, International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998;351:857-861.
- [17] Downing SW, Edmunds Jr LH. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992;54:1236-1243.
- [18] Moneta GL, Misbach GA, Ivey TD. Hypoperfusion as a possible factor in the development of gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Am J Surg* 1985;149:648-650.
- [19] Hanks JB, Curtis SE, Hanks BB, et al. Gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1982;92:394-400.
- [20] Maggart M, Stewart S. The mechanisms and management of noncardiogenic pulmonary edema following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1987;43:231-236.
- [21] Asimakopoulos G, Taylor KM. Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules. *Ann Thorac Surg* 1998;66:2135-2144.