

# Sprawozdanie z IV Konferencji „Innowacje w hemostazie” pod patronatem Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Stowarzyszenia na rzecz Leczenia Ciężkich Krwotoków oraz Fundacji „Skazy krwotoczne i zakrzepica”

Kazimierz Dolny, 7–8 października 2010 roku

Magdalena Łętowska, Grzegorz Dobaczewski, Jerzy Mirosław Jaworski,  
Anna Klukowska, Bartosz Kniażewski, Paweł Łaguna, Andrzej Mital,  
Edyta Odnoczek, Zbigniew Rybicki, Aleksander B. Skotnicki, Aneta Strzępka,  
Krzysztof Warwas, Krystyna Zawilska, Joanna Zdziarska, Piotr Żbikowski

Konferencja finansowana z grantu naukowego firmy Novo Nordisk

W dniach 7 i 8 października 2010 roku odbyła się w Kazimierzu Dolnym nad Wisłą kolejna, czwarta już konferencja „Innowacje w hemostazie” pod patronatem Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Stowarzyszenia na rzecz Leczenia Ciężkich Krwotoków oraz Fundacji „Skazy Krwotoczne i Zakrzepica”. Konferencja składała się z czterech sesji tematycznych, a po niektórych z nich następowały prezentacje ciekawych przypadków klinicznych. W tym roku uczestnikami „Innowacji” byli lekarze różnych specjalności albo w tematyka wykładów została rozszerzona o zagadnienia związane z leczeniem krwotoków. Chciałabym zwrócić Państwa szczególną uwagę na różnorodność tematów poruszanych w czasie Konferencji. Dotyczyły one zarówno leczenia hemofilii ze szczególnym uwzględnieniem aspektów

przygotowania do indukcji tolerancji immunologicznej, występowania inhibitora w hemofilii B, zabiegów operacyjnych u chorych z hemofilią, diagnostyki i leczenia nabytej hemofilii, a także aspektów rozpoznawania skaz krwotocznych, które nie są wykrywane „przesiewowymi” badaniami hemostazy. Kilka wykładów poświęcono także nowoczesnym metodom diagnostyki zaburzeń hemostazy.

Poniżej znajdziecie Państwo obszernie streszczenia wybranych referatów i opisy ciekawych diagnostycznie przypadków chorób manifestujących się występowaniem krwawień i zakrzepicy u dzieci i dorosłych. Mam nadzieję, że dzieląc się naszą wiedzą i obserwacjami klinicznymi, zachęcimy Czytelników do dalszego studiowania zagadnień hemostazy i ich rozpowszechniania wśród kolegów lekarzy i innych współpracowników.

*Magdalena Łętowska*  
*Redaktor Naczelny*

## Streszczenia

### Przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych w świetle nowych danych

Magdalena Łętowska

Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Podstawową zasadą współczesnej transfuzjologii jest przetaczanie składników krwi dobranych zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem chorego.

Główną rolą płytek krwi w organizmie jest udział w procesie zapewniającym: zatrzymanie krwawienia w miejscu uszkodzenia ściany naczyniowej, szczelność łożyska naczyniowego i płynność krwi. Przetaczanego koncentratu krwinek płytkowych (KKP) nie należy traktować jak „leku” o działaniu hemostatycznym, lecz jak produkt biologiczny pochodzenia ludzkiego, stosowany w celu uzupełnienia niedoboru płytek. Chory może odnieść korzyść z przetoczenia cudzych płytek tylko w przypadku, gdy jego

własne występują w niedostatecznej liczbie lub wykazują zaburzenia funkcjonalne.

### Rodzaje KKP

Jednostki organizacyjne publicznej służby krwi przygotowują do leczenia następujące rodzaje KKP:

1. zlewany KKP (1 j. zawiera  $> 0,6 \times 10^{11}$ ), który może być przygotowany z osocza bogato płytkowego lub z kożuszka leukocytarno-płytkowego;
2. z aferezy zawierający powyżej  $3,0 \times 10^{11}$  płytek. W Polsce przetoczono w 2009 roku prawie 80 000 KKP, z czego 59% zlewanych i 41% z aferezy. W Holandii ponad 90% przetaczanych KKP przygotowanych jest metodą konwencjonalną, zaś w Japonii 100% — metodą aferezy.

Wskazania do stosowania KKP mogą być profilaktyczne (70–80%) lub lecznicze. Należy odpowiedzieć sobie na podstawowe pytanie: czy profilaktyczne przetaczanie KKP jest „lepsze” niż lecznicze, agresywne toczenie u chorego z krwawieniem? Na oddziałach hematologicznych standardowym postępowaniem jest profilaktyczne toczenie KKP, choć medycyna oparta na faktach (EBM) nie dostarcza przekonujących dowodów (3 randomizowane badania kliniczne z lat 70. XX w.). Należy pamiętać również o dodatkowych czynnikach ryzyka wystąpienia krwawienia, do których należą: zakażenia i inne powikłania (np. GvHD), kliniczne oznaki krwawienia (np. wybroczyny), gorączka powyżej  $38^{\circ}\text{C}$ , leukocytoza, osoczowa skaza krwotoczna, gwałtowny spadek liczby płytek, zmiany o charakterze martwiczym, leki upośledzające funkcje płytek, na przykład kwas acetylosalicylowy, leki antydepresyjne (przede wszystkim hamujące wychwyty zwrotny serotoniny).

Profilaktyczne przetaczanie KKP stosowano, gdy liczba płytek u chorego spadała poniżej wartości progowej  $20 \times 10^9/l$  [1]. Pod koniec lat 90. XX w. ukazało się kilka publikacji, obniżających wartość progową do  $10 \times 10^9/l$  płytek [2–5].

W piśmiennictwie w latach 1998–2005 ukazało się 5 badań klinicznych (RCT, *randomized clinical trials*) których autorzy próbowali odpowiedzieć na pytanie, jaką dawkę płytek należy stosować, czy wystarczy przetoczyć poniżej  $3,0 \times 10^{11}$  płytek, czy też dawkę powyżej  $3,0 \times 10^{11}$ . Oceny tych prac dokonali Cid i wsp. [6]. Okazało się, że badaniu poddane były małe grupy pacjentów, natomiast wniosek z nich wypływający był następujący: wówczas gdy przetaczano chorym większą dawkę, dłuższy był okres między toczeniami KKP. W 2004 roku ukazały się wyniki RCT, w której badaną grupę stanowiło 111 pacjentów z ostrą białaczką szpikową, u których albo wykonano autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (KKM). Chorym tym przetaczano 3 lub 5 jednostek KKP. Okazało się, że gdy przetaczano większą dawkę, pacjenci otrzymywali 25% mniej przetoczeń, zaś przetaczanie 3 jednostek zwiększało częstość krwawień zaledwie o 3,2% [7].

W ostatnich latach przeprowadzone zostały dwa nowe badania kliniczne:

1. *PLatelet DOse study* (PLADO) — próba przeprowadzona w Stanach Zjednoczonych przez *Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Network* (17 uczestników), zakończona w 2008 roku; badaną grupę stanowiło 1350 chorych (po chemioterapii lub transplantacji KKM) chorzy zakwalifikowani byli do trzech grup, w zależności od wielkości dawki (duża dawka  $4,4 \times 10^{11}/\text{m}^2$ , średnia  $2,2 \times 10^{11}/\text{m}^2$ , mała  $1,1 \times 10^{11}/\text{m}^2$ ).
2. *Strategies for Transfusion of Platelets study* (SToP) — próba przeprowadzona przez *BEST Collaborative* w 3 krajach (6 uczestników); badaną grupę stanowiło 119 chorych, którym przetaczano niską lub standardową dawkę płytek.

Wyniki badań SToP i PLADO zostały opublikowane przez Heddle w 2010 roku [8]. Okazało się, że odsetek krwawiących pacjentów był taki sam w obydwu badaniach we wszystkich badanych grupach (SToP 51,7% v. 49,2%, PLADO 71% v. 69% v. 70%), wówczas gdy przetaczano pacjentom KKP zawierające niską dawkę płytek, otrzymywali oni więcej transfuzji, a koszty przetaczania KKP z niską dawkę płytek były wyższe w obu badaniach.

Każdy lekarz powinien pamiętać, że wskazaniem do przetaczania KKP jest stan chorego, a nie liczba jego płytek!

### Profilaktyczne przetaczanie KKP w różnych sytuacjach klinicznych

1. U chorych z ostrą białaczką i po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych:
  - gdy liczba płytek  $< 20\ 000/\mu\text{l}$  u pacjentów ze współistniejącym: krwawieniem, wysoką gorączką, hiperleukocytozą, szybkim spadkiem liczby płytek, zaburzeniami krzepnięcia;
  - gdy liczba płytek  $< 10\ 000/\mu\text{l}$  u chorych stabilnych;
  - gdy liczba płytek  $< 5\ 000/\mu\text{l}$  — można rozważyć gdy istnieje szczególnie duże ryzyko związane z alloimmunizacją i wywołaniem oporności.
2. Przed inwazyjnymi zabiegami (rekomendacje):
  - większość zabiegów chirurgicznych — liczba płytek  $> 40\ 000\text{--}50\ 000/\mu\text{l}$ ;
  - zabiegi okulistyczne i neurochirurgiczne;
  - liczba płytek  $100\ 000/\mu\text{l}$  (uwaga: wykonać badanie przed zabiegiem operacyjnym po przetoczeniu KKP, aby mieć pewność, że osiągnięto właściwą liczbę płytek);
  - biopsja szpiku, liczba płytek  $> 20\ 000/\mu\text{l}$  [9];
  - punkcja łądźwiowa, liczba płytek  $> 20\ 000/\mu\text{l}$  [10];
  - zabiegi endoskopowe przewodu pokarmowego, liczba płytek  $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$  [11];
  - biopsja transbronchialna, gdy liczba płytek  $> 20\ 000/\mu\text{l}$  (niektórzy preferują  $> 40\ 000/\mu\text{l}$ ) [12];
  - biopsja wątroby, liczba płytek  $> 50\ 000/\mu\text{l}$  [13];
  - ekstrakcje zębów, liczba płytek  $> 50\ 000/\mu\text{l}$  [14].

3. U pacjentów z guzami litymi:
  - liczba płytek  $\leq 10\ 000/\mu\text{l}$  (na podstawie obserwacji klinicznych);
  - liczba płytek  $< 20\ 000/\mu\text{l}$  (guz pęcherza moczowego w czasie intensywnej chemioterapii, guz rozpadający się).
4. Podczas zabiegów kardiochirurgicznych:
  - jeżeli pacjent nadmiernie krwawi — przetaczać KKP, gdy liczba płytek  $< 50\ 000/\mu\text{l}$  [15].

### Lecnicze przetaczanie KKP w różnych sytuacjach klinicznych

Rekomendowane jest doprowadzenie do liczby płytek  $> 20\ 000/\mu\text{l}$ , pamiętając o upośledzeniu funkcji płytek w różnych chorobach, np. mocznicy i wpływie różnych leków na ich funkcje.

### Przewlekła stabilna małopłytkowość (np. MDS, dziedziczna małopłytkowość)

W tej grupie chorych występują długie okresy bez krwawień mimo niskiej liczby płytek; w związku z tym należy przetaczać KKP leczniczo, gdy pojawia się krwawienie lub w czasie intensywnego leczenia.

### Immunologiczne małopłytkowości

W pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) należy przetaczać KKP w celu kontrolowania dużego krwawienia (np. w czasie zabiegu chirurgicznego); rekomendowana jest większa dawka tj. 2–3  $\times$  dawka standardowa [16].

### Małopłytkowość immunologiczna wywołana lekami

Należy przetaczać KKP tylko w krwawieniach zagrażających życiu.

### Zaburzenia funkcji płytek

Należy stosować metody leczenia alternatywnego, a przetoczenie KKP rozważać, gdy inne leczenie nie powiodło się, natomiast w trombastenii Glanzmanna, w przypadku krwawienia, przetoczyć koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa przed transfuzją KKP.

### Przeszczepianie wątroby

Rutynową praktyką jest wykonanie badania tromboelastograficznego (TEG) i stosowanie KKP w zależności od jego obrazu.

### Masywna transfuzja:

- KKCz:FFP:KKP jak 1:1:1 [17];
- utrzymywać liczbę płytek  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ ;

- w przypadku urazu wielonarządowego albo urazu ośrodkowego układu nerwowego (neurochirurgia, okulistyka, zaburzenia funkcji płytek) utrzymać liczbę płytek  $> 100\ 000/\mu\text{l}$ .

### Ocena efektywności przetaczanych KKP

Zawsze po przetoczeniu koncentratu krwinek płytkowych należy ocenić efektywność transfuzji. Od niej bowiem zależy efekt kliniczny. Efektywność tę można sprawdzić, dokonując:

1. oceny klinicznej (krwawienia, wybroczyny, wylewy podskórne);
2. oceny wzrostu liczby płytek krwi u chorego (zadawalający wzrost o  $10\ 000/\mu\text{l}$  po 1 h albo o  $5000/\mu\text{l}$  po 20–24 h);
3. obliczenia skorygowanego wskaźnika wzrostu płytek po przetoczeniu KKP (CCI, *corrected count increment*) — potransfuzyjny wzrost liczby płytek, przypadający na  $1\ \text{m}^2$  powierzchni ciała, po przetoczeniu  $1 \times 10^{11}$  płytek krwi.

$$\text{CCI} = \frac{\begin{array}{l} \text{Liczba płytek} \\ \text{po przetoczeniu } (10^{11}) \\ \text{— liczba płytek} \\ \text{przed przetoczeniem } (10^{11}) \end{array}}{\begin{array}{l} \text{Liczba płytek} \\ \text{w KKP } (10^{11}) \end{array}} \times \begin{array}{l} \text{powierzchnia} \\ \text{ciała } (\text{m}^2) \end{array}$$

Efektywny CCI  $>$  od  $10\ 000$  po 1 h od przetoczenia, nieefektywny CCI  $<$   $7\ 500$  po 1 h i CCI  $<$   $5\ 000$  po 24 h.

e-mail: letowska@ihit.waw.pl

### Piśmiennictwo

1. Gaydos i wsp. N. Engl. J. Med. 1962; 266: 905–909.
2. Rebulli i wsp. N. Engl. J. Med. 1997; 337: 1870–1875.
3. Heckman i wsp. J. Clin. Oncol. 1997; 15: 1143–1149.
4. Wandt i wsp. Blood 1998; 91: 3601–3606.
5. Zumberg i wsp. Transplantation 2002; 8: 569–576.
6. Cid J. i wsp. Transfusion 2007; 47: 464–447.
7. Tinmouth A. i wsp. Transfusion 2004; 44: 1711–1719.
8. Heddle N. Vox Sang. 2010; 5: 88–94.
9. Schiffer C.A. ASCO. J. Clin. Oncol. 2001; 19: 1519.
10. Breuer C.A. Cancer 1982.
11. Howard S.C. JAMA 2000.
12. Weiss S.M. Chest 1993.
13. Papin T.A. Chest 1985.
14. McVay P.A. Am. J. Clin. Pathol. 1990.
15. McCullough J. Sem. Hematol. 2010.
16. Cines D.B. N. Engl. J. Med. 2002.
17. Holcomb J.B. J. Trauma 2006.

## Skazy krwotoczne niewykrywalne „przesiewowymi” badaniami układu hemostazy

Krystyna Zawilska

Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych  
Wielospecjalistycznego Szpitala im. J. Strusia w Poznaniu

Do przesiewowych badań układu hemostazy należą: czas krwawienia (ze względu na małą czułość i powtarzalność obecnie zastępowany pomiarem czasu okluzji w aparacie PFA-100), liczba płytek krwi, czas częściowej tromboloplastyny po aktywacji (APTT), czas protrombinowy (PT) i czas trombinowy (TT) lub stężenie fibrynogenu.

Długość APTT jest prawidłowa, jeśli aktywność czynnika VIII w badanym osoczu wynosi  $\geq 35\%$ , czynnika IX  $\geq 20\%$ , czynnika XI  $\geq 30\%$ , a protrombiny IX  $\geq 15\%$ . Dlatego czułość tego testu w wykrywaniu łagodnych skaz krwotocznych jest niewystarczająca. Przesiewowymi badaniami hemostazy nie można zatem wykryć łagodnej postaci hemofilii A i B, łagodnego niedoboru czynnika XI lub protrombiny, które mogą powodować powikłania krwotoczne, zwłaszcza po urazach i zabiegach operacyjnych. Konieczne jest oznaczenie aktywności poszczególnych wyżej wymienionych czynników krzepnięcia.

Prawidłowe wyniki badań „przesiewowych” można także uzyskać w najczęstszej wrodzonej skazie krwotocznej — chorobie von Willebranda (vWD, *von Willebrand disease*) typu 1 lub 2 u chorych, u których aktywność czynnika VIII wynosi  $\geq 35\%$ . Jest to ważny problem kliniczny, gdyż odsetek niezdiagnozowanych przypadków dochodzi w Polsce do 80%. W 2010 roku został opublikowany przez *International Society for Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) standardowy formularz oceny nasilenia skazy krwotocznej vWD typu 1 (ISTH/SSC *bleeding score*), który na podstawie objawów klinicznych ma ułatwić podjęcie decyzji, u których chorych należy wykonać szeroki panel specjalistycznych badań w kierunku vWD [1]. Opracowano też nowy algorytm postępowania diagnostycznego w tej chorobie [2].

Niedobór czynnika XIII, który może powodować krwawienia mózgowo, wylewy do mięśni i stawów, poronienia, krwawienia po porodzie i zabiegu operacyjnym, opóźnione gojenie się ran, przebiega bez uchwytnych odchyłań w badaniach „przesiewowych”. Rozpoznanie tej skazy krwotocznej można ustalić na podstawie nieprawidłowej rozpuszczalności skrzepu w roztworze mocznika, obniżenia amplitudy krzywej w tromboelastometrii (TEM, *thromboelastometry*) oraz obniżonej aktywności czynnika XIII.

U chorych z niedoborem  $\alpha_2$ -antyplazminy może dochodzić do ciężkich, często opóźnionych krwawień po urazach i zabiegach operacyjnych, w związku ze wzrostem aktywności fibrynolitycznej na skutek nadmiaru plazminy, przy prawidłowych wynikach badań „przesiewowych”. U chorych tych rozpoznanie można ustalić na podstawie

nieprawidłowych wyników testów fibrynolizy oraz szybkiego zwięzania się ramion krzywej w TEM.

Trudnym problemem diagnostycznym są wrodzone i nabyte zaburzenia czynności płytek krwi; u niektórych chorych mogą one nie powodować uchwytnego przedłużenia czasu krwawienia lub czasu okluzji w aparacie PFA-100. Wrodzone anomalie mogą dotyczyć błony płytkowej (trombastenia Glanzmanna, zespół Bernarda i Souliera, płytkowy typ vWD), sekrecji i/lub przekazywania sygnału, struktury lub cytoszkieletu białek płytkowych lub prokoagulacyjnej czynności płytek (zespół Scotta). Znacznie częściej występującą przyczyną łagodnej skazy krwotocznej bywa nabyte upośledzenie czynności płytek w wyniku stosowania niektórych leków, między innymi niesteroidowych leków przeciwzapalnych, tiklopidyny i klopidogrelu, antybiotyków  $\beta$ -laktamowych (penicyliny, cefalosporiny), prostacykliny i jej pochodnych, niektórych szeroko stosowanych leków kardiologicznych (nitrogliceryna, propranolol, nitroprusydek sodu, nifedypina, wera-pamil, diltiazem, chinidyna), leków psychotropowych (imi-pramina, amitriptylina, chlorpromazyna, prometazyna), cytostatyków (daunorubicyna, mitramycyna, karmustyna), a także środków antyhistaminowych, nitrofurantoiny, ketanseryny, klofibratu. Nabyte zaburzenia czynności płytek krwi mają charakter wtórny u pacjentów z mocnicą, przewlekłymi chorobami wątroby, zespołami mieloproliferacyjnymi, ostrymi białaczkami i zespołami mielodysplastycznymi, w dysproteinemiach oraz w obecności przeciwciał przeciw płytkowych. Rozpoznawanie zaburzeń czynności płytek krwi wymaga często szerokiego panelu badań specjalistycznych, takich jak: badania agregacji płytek krwi i sekrecji substancji wewnątrzpłytkowych, immunocytochemii przepływowej, TEM, elektromikroskopii płytek krwi i badań genetycznych.

Z doniesienia prezentowanego przez Pai M. i wsp. podczas konferencji amerykańskiego *Hemophilia and Thrombosis Research Society* w Chicago w 2010 roku wynika, że w około 1/3 przypadków skaz krwotocznych nie udaje się ustalić przyczyny — są to „skazy krwotoczne o nieustalonej przyczynie”. U większości pacjentów z tym rozpoznaniem dominują objawy skórno-słuzówkowe, co nasuwa przypuszczenie, że przyczyną skazy w tych przypadkach może być nieustalony defekt hemostazy pierwotnej, na przykład defekt kolagenu.

Skazę krwotoczną naczyńniową można rozpoznać na podstawie wykluczenia skaz osoczowych i płytkowych.

Nowym narzędziem w diagnostyce skaz krwotocznych jest test generacji trombiny (TGT, *thrombin generation test*), który w przyszłości może zastąpić część stosowanych obecnie badań „przesiewowych”. W TGT mierzy się aktywność enzymatyczną tworzącej się w osoczu endogennej trombiny po dodaniu czynnika tkankowego, w porównaniu ze wzorcem, oraz jej szybkość tworzenia się i neutralizacji przez antytrombiny. Pomiar odbywa się automatycznie (CAT, *calibrated automated thrombogram*) i jest rejestrowany w postaci krzywej zależności stężenia

trombiny od czasu, pozwala na obliczenie takich głównych parametrów, jak: czas opóźnienia reakcji (*lag time*), stężenie maksymalne —  $C_{max}$  (*peak*), czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia (*time to peak*), nachylenie krzywej (*slope*) i pole pod krzywą — endogenny potencjał trombiny (ETP, *endogenous thrombin potential*). Test ten wymaga jeszcze standaryzacji, gdyż w znacznym stopniu zależy od sposobu pobrania krwi, wirowania, zawartości czynnika tkankowego i innych zmiennych, zależnych od metodyki badań. Dlatego utworzono w obrębie ISTH zespół roboczy o nazwie *Working Party on Thrombin Generation Tests: Collaborative Study on Fluorogenic Methods*.

e-mail: k.zawilska@interia.pl

## Piśmiennictwo

1. Rodeghiero F. i wsp. J. Thromb. Haemost. 2010; 8: 2063–2065.
2. Rodeghiero F. i wsp. Blood 2009; 114: 1158–1165.

## Test generacji trombiny u chorych na hemofilię — doświadczenia własne

Edyta Odnoczko

Pracownia Hemostazy, Zakład Diagnostyki Hematologicznej i Transfuzjologicznej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii

Leczenie krwawień u chorych na ciężką hemofilię A opiera się na stosowaniu koncentratu czynnika VIII. W chwili obecnej najbardziej powszechnym testem laboratoryjnym, który umożliwia monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa takiego leczenia, jest oznaczanie aktywności czynnika VIII w osoczu metodą koagulacyjną bądź chromogenną. Jednak u niektórych pacjentów korelacja zawartości czynnika VIII i przebiegu klinicznego nie jest zadowalająca. W związku z tym poszukuje się innego „narzędzia” laboratoryjnego umożliwiającego monitorowanie leczenia pacjentów z hemofilią. Dawno opisanym, a w ostatnich latach unowocześnionym testem, który wydaje się znaleźć zastosowanie w indywidualizacji i optymalizacji monitorowania leczenia hemofilii, jest oznaczenie w osoczu tempa i ilości generowanej trombiny.

Celem obecnego badania, którego wstępne wyniki omówiono w niniejszym streszczeniu, jest ocena generowania trombiny u chorych na ciężką hemofilię A po dożylniej infuzji określonej dawki osoczopochodnego koncentratu czynnika VIII.

Do chwili obecnej badaniem objęto trzech chorych na ciężką hemofilię A; docelowo badania zostaną przeprowadzone w grupie około 20 pacjentów. Zakwalifikowani chorzy w ciągu ostatnich 72 h nie przyjmowali żadnych preparatów zawierających czynnik VIII, a także nie zgłaszali krwawień w okresie przeprowadzania badania. Pacjentom wstrzyknięto dożylnie koncentrat czynnika VIII w dawce 50 j.m./kg. Oprócz oznaczenia aktywności czynnika VIII i rutynowych badań laboratoryjnych z zakresu hemostazy, u każdego pacjenta wykonano panel badań w kierunku trombofilii.

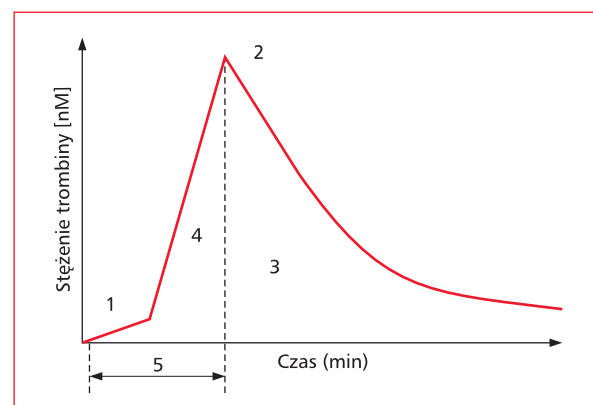
Pomiar generacji trombiny (TGA, *thrombin generation assay*) to test laboratoryjny polegający na rejestrowaniu tempa i ilości wytwarzanej trombiny w próbce osocza. W pierwszym etapie dodaje się odpowiednie stężenie czynnika tkankowego oraz fosfolipidów w celu aktywacji kaskady krzepnięcia, czego skutkiem jest wytwarzanie trombiny. Powstała trombina rozszczepia dodany substrat fluorogenny, co powoduje emitowanie światła. Zmiany fluorescencji są rejestrowane w czasie rzeczywistym (analityzator Ceveron L [Technoclone] lub czytnik FLx 800™ [BioTek]), w odniesieniu do krzywej wzorcowej, sporządzonej na podstawie kalibratora trombiny.

Oznaczenia aktywności czynnika VIII oraz ilości i tempa generowanej trombiny dokonano w próbkach osocza ubogopłytkowego pacjentów, bezpośrednio przed infuzją leku, a następnie po upływie 15', 30', 1 h, 3 h, 6 h, 9 h, 24 h, 28 h, 32 h, 48 h i 72 h po podaniu koncentratu cz. VIII. Wyniki badań odniesiono do trombogramów uzyskanych w osoczu osób zdrowych.

Na podstawie otrzymanych krzywych generacji trombiny analizowano następujące parametry: fazę opóźnienia (*lag phase*) (1), maksymalne stężenie trombiny (*peak thrombin*) (2), czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia trombiny (*peak time*) (3), obszar pod krzywą (*AUC, area under the curve*) (3), a także tempo generacji trombiny (*velocity index*) (4) będące ilorazem maksymalnego stężenia trombiny i różnicy czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia trombiny i fazy opóźnienia (*peak thrombin/peak time — lag phase*) (ryc. 1).

Za pomocą trombogramów, które zarejestrowano u pacjentów przed podaniem leku, potwierdzono, że brak czynnika VIII wpływa na zmniejszenie zarówno tempa, jak i ilości generowanej trombiny. U zdrowej osoby maksymalna generacja trombiny wyniosła 225 nM, podczas gdy u 2 pacjentów ilość wygenerowanej trombiny mieściła się w zakresie 18–64 nM, zaś u trzeciego z nich wyniosła zero.

Maksymalne stężenie trombiny zanotowano u jednego z pacjentów w 30. minucie, a u 2 pozostałych w 60. minu-



Rycina 1. Schematyczna krzywa generacji trombiny uzyskiwana w osoczu ubogopłytkowym

cie po podaniu czynnika VIII. Co ciekawe, u 2 pacjentów, u których zanotowano zbliżoną aktywność czynnika VIII po podaniu leku (101%), ilość wygenerowanej trombiny różniła się prawie 5-krotnie (pacjent nr 1 — 142 nM, pacjent nr 2 — 623 nM). U 3. pacjenta maksymalna aktywność czynnika VIII w 15. minucie wyniosła zaledwie 76%, zaś ilość powstałej wówczas trombiny — 186 nM.

Warto zwrócić uwagę na fakt, że u pacjenta, u którego najwyższa aktywność czynnika VIII w 15. minucie wyniosła 76%, zaś maksymalna generacja trombiny w 60. minucie — 227 nM, w przeszłości wykrywano inhibitor wobec czynnika VIII; nie można więc wykluczyć, że za stosunkowo słaby stopień odzysku czynnika VIII po jego dożylnym wstrzyknięciu i stosunkowo małą ilość wytworzonej trombiny odpowiada słaby, niewykrywalny w teście Bethesda, inhibitor czynnika VIII.

Zaobserwowanych różnic nie można wyjaśnić odchyleniami w innych parametrach hemostazy, albowiem u żadnego z pacjentów nie wykazano defektów odpowiedzialnych za trombofiliję, a wyniki oznaczeń aktywności pozostałych czynników i inhibitorów krzepnięcia mieściły się w granicach normy.

Jak dotąd nie przeprowadzono wnikliwej analizy przebiegu klinicznego hemofilii, jednak wydaje się, że u analizowanych pacjentów nie ma związku na przykład między ilością generowanej trombiny a skłonnością do samoistnych krwawień dostawowych.

Wydaje nam się, że wstępne wyniki obecnego badania wskazują na to, że pomiar generacji trombiny u chorych na ciężką hemofilię A leczonych koncentratami czynnika VIII dostarcza informacji, które mogą potencjalnie zostać wykorzystane do optymalizacji i indywidualizacji leczenia tej skazy krwotocznej. Należy jednak dodać, że TGA to metoda trudna do wystandaryzowania, dlatego niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań przed wyciągnięciem definitywnych wniosków.

e-mail: eodnoczko@ihit.waw.pl

## Hemofilia nabyta jako problem interdyscyplinarny

Andrzej Mital

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Przyczyną hemofilii nabytej (AH, *acquired haemophilia*) jest proces autoimmunologiczny polegający na pojawieniu się autoprzeciwciał przeciwko czynnikom krzepnięcia, które określa się mianem inhibitora lub krążącego antykoagulanta.

W większości przypadków przeciwciała skierowane są przeciwko czynnikowi VIII.

W przeciwieństwie do wrodzonej hemofilii, która występuje u mężczyzn, gdzie u części leczonych pacjentów otrzymujących brakujący czynnik krzepnięcia docho-

Tabela 1. Stany kliniczne towarzyszące hemofilii nabytej

Ciąża i połóg
<b>Choroby autoimmunologiczne</b>
Toczeń układowy
Reumatoidalne zapalenie stawów
Stwardnienie rozsiane
Choroba Gravesa i Basedowa
Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy
Zespół Goodpasture'a
Zespół Sjögrena
<i>Myasthenia gravis</i>
Niedokrwistość autoimmunohemolityczna
<b>Nowotwory</b>
Guzy lite: rak płuca, prostaty, jelita grubego, trzustki, żołądka, piersi, nerek, szyjki macicy, nowotwory głowy i szyi, czerniak złośliwy
Choroby hematologiczne: przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniaki, szpiczak mnogi, makroglobulinemia Waldenströma, zespoły mielodysplastyczne, erytroleukemia, mielofibroza
<b>Choroby zapalne jelit</b>
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
<b>Choroby układu oddechowego</b>
Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>Choroby skóry</b>
Łuszczyca, pęcherzyca
<b>Choroby wątroby</b>
Wirusowe zapalenie wątroby typu B i C
<b>Leki</b>
Penicyliny, sulfonamidy, phenytoina, interferon $\alpha$ , fludarabina, lewodopa, kłopidogrel

dzi do wytworzenia alloprzeciwciał, hemofilia nabyta pojawia się nagle, bez związku z ekspozycją na preparaty czynników krzepnięcia i występuje u obojga płci. W związku z tym, że około połowa rozpoznań AH towarzyszy innym jednostkom chorobowym z wielu specjalności medycznych, choroba ta nie dotyczy tylko dziedziny hematologii i jest traktowana jako problem interdyscyplinarny.

Najczęstszą postacią AH jest hemofilia A. Wiąże się z występowaniem autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi VIII. Częstość zachorowań szacuje się na 1,3–1,5/milion na rok.

U dzieci choroba występuje o wiele rzadziej (0,05/milion/rok), a częstość wzrasta wraz z wiekiem, osiągając wskaźnik 14,7/milion/rok u osób powyżej 85. roku życia.

Najczęściej, bo w ponad 50% przypadków, ma charakter samoistny. Stany kliniczne, w których najczęściej może wystąpić wtórna postać AH, przedstawiono w tabeli 1.

U większości pacjentów z AH przebieg choroby jest gwałtowny i ciężki. Dominującymi objawami są rozległe krwiaki podskórne (ryc. 1), śródmięśniowe, krwawienia z przewodu pokarmowego, dróg moczowych, pooperacyjne, śródczaszkowe. Hemofilię nabytą należy przede wszystkim podejrzewać w razie nagłego pojawienia się na-



**Rycina 1.** Masywne wybroczyny u pacjentów z AH

silonych objawów skazy krwotocznej, gdzie uprzednio takie objawy nie występowały.

W przeciwieństwie do wrodzonej hemofilii, poziom czynnika VIII nie zawsze koreluje ze stopniem ciężkości skazy krwotocznej i nie stanowi adekwatnego czynnika określającego ryzyko krwawienia.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się izolowane wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). Liczba płytek krwi, czas protrombinowy, trombinowy, fibrynogen są prawidłowe. Do potwierdzenia AH konieczne jest oznaczenie aktywności czynnika VIII i stwierdzenie obecności inhibitora (test korekcji). W dalszym etapie oznacza się miano inhibitora w jednostkach Bethesda.

Leczenie AH obejmuje zahamowanie krwawień zagrażających życiu, eliminację inhibitora oraz terapię choroby podstawowej w przypadkach AH towarzyszącej innym schorzeniom.

W leczeniu krwawień u pacjentów z niskim mianem inhibitora skuteczne mogą się okazać koncentraty czynnika VIII podawane w kilkakrotnie wyższych dawkach oraz dezmopresyna (DDAVP).

U większości pacjentów konieczne i najbardziej skuteczne jest zastosowanie terapii omijającej inhibitor (*bypassing agents*). Najczęściej stosuje się aktywowany rekombinowany czynnik VII (rVIIa) oraz koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC). Czasami konieczna jest terapia łączona i szczególnie wtedy trzeba pamiętać o ryzyku powikłań zakrzepowych.

Nie ma możliwości laboratoryjnego monitorowania skuteczności tych preparatów.

W niektórych ośrodkach możliwe jest wykonanie tromboelastometrii i oceny generacji trombiny.

W leczeniu wspomagającym stosuje się kwas traneksamowy lub epsilonaminokapronowy.

W celu eliminacji inhibitora zaleca się szybkie wdrożenie leków immunosupresyjnych.

Stosowane są glikokortykoidy, leki cytostatyczne (cyklofosfamid, winkrystyna, kladrybina, 6-merkaptopuryna), cyklosporyna, azatiopryna w monoterapii lub terapii łączonej. Najczęściej w pierwszej linii leczenia stosuje się glikokortykoidy w monoterapii lub w połączeniu z cyklofosfamidem, gdzie odsetek remisji sięga 70%.

Immunoglobuliny są zalecane tylko u pacjentów z niskim mianem inhibitora.

W ostatnich latach, szczególnie w przypadkach opornych na leki immunosupresyjne, zastosowanie znalazł rytuksymab.

W nabytej hemofilii B, podobnie jak w przypadku AH A, poza typowymi objawami klinicznymi charakterystyczne jest izolowane wydłużenie APTT. Podstawą rozpoznania jest stwierdzenie obniżonej aktywności czynnika IX i obecności inhibitora. W leczeniu krwawień najczęściej stosuje się rVIIa, a inne zasady terapii są takie same jak w przypadku AH A.

W celu eliminacji inhibitora najczęściej są stosowane glikokortykoidy.

e-mail: amital@wp.pl

### Nabyta hemofilia po porodzie u dwudziestoletniej kobiety — opis przypadku

Aneta Strzępka<sup>1</sup>, Krzysztof Warwas<sup>1</sup>, Joanna Zdziarska<sup>2</sup>, Bartosz Kniażewski<sup>3</sup>, Aleksander B. Skotnicki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Miejskiego w Siemianowicach Śląskich

<sup>2</sup>Klinika Hematologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>3</sup>Oddział Ginekologiczno-Położniczy Szpitala Miejskiego w Siemianowicach Śląskich

Opis dotyczy 19-letniej kobiety, która w 41 tygodniu ciąży pierwszej urodziła drogami naturalnymi SZD 3100 g/53 cm; nacięto i zeszyto krocze. Ilość utraconej krwi oceniono ogółem na 250 ml. Popłód kompletny, bez nieprawidłowości. W 4. dobie kobieta została w stanie dobrym wypisana. Morfologia w granicach normy.

Druga hospitalizacja — w 11. dobie porodu pacjentka zgłosiła się na oddział ginekologiczno-położniczy z powodu krwawienia ze skrzepami z jamy macicy od kilku dni, okresowo dość obfitego; od 3 dni skarżyła się na zawroty głowy i osłabienie. Ze względu na znaczną niedokrwistość (Hb 6,6 g/dl), podejrzenie resztek w jamie macicy, objawy hipowolemii, zdecydowano o przetoczeniu KKCz i wykonaniu abrazji jamy macicy. W 3. dobie wykonano reabrazję jamy macicy. W badaniu histopatologicznym wyskrobion z obydwu zabiegów kosmków nie znaleziono. W kolejnej dobie założono szew na miejsce krwawiące episiotomii, a w następnej dobie pacjentkę wypisano. W czasie 5-dniowej hospitalizacji przetoczono 6 KKCz, poza tym w leczeniu stosowano oksytocynę, meterginę, enzaprost, cykloaminę, kwas traneksamowy, heparynę drobnocząsteczkową 5000 j s.c., antybiotyki, żelazo, płyny *i.v.*; kontrolowano badania laboratoryjne: Hb 6,6–8,0 g/dl, APTT 38,7–44,7 s, INR 1,01, d-dimery i fibrynogen w normie.

Trzecia hospitalizacja — pacjentka w 17. dobie porodu zgłosiła się ponownie z powodu krwawienia ze skrzepami z jamy macicy od godzin popołudniowych. Zastosowano środki obkurczające macicę, leki przeciwkrwotoczne, heparynę drobnocząsteczkową. W następnych dobach przetoczono 2 KKCz i 2 FFP. W 5. dobie doszło do nasi-

lenia krwawienia z jamy macicy, w godzinach nocnych wykonano laparotomię i usunięto macicę. Po zabiegu przetoczono 3 KKCz i 2 FFP. W kolejnej dobie pacjentka zgłosiła nagły silny ból brzucha; w drenach w szybkim tempie pojawiło się 700 ml żywoczerwonej krwi. Wykonano relaparotomię w trybie natychmiastowym, stwierdzając około 1200 ml krwi płynnej i skrzepów, a po odessaniu brak ewidentnych miejsc krwawienia. Podwiązano tętnice biodrowe wewnętrzne, założono 3 dreny. Po zabiegu pacjentka została wybudzona ze znieczulenia ogólnego i stabilna krążeniowo i oddechowemu przekazana na oddział ginekologiczno-położniczy. Po kilku godzinach stwierdzono krwawienie wokół wkłucia centralnego, które zaopatrzone szwem hemostaticznym. Intensywnie uzupełniano niedobory morfotyczne, przetoczono 4 KKCz i 5 FFP. W trybie „na ratunek” sprowadzono 2 fiołki rVIIa po 5 mg. Pacjentka była wielokrotnie konsultowana anestetycznym. W kolejnych dobach przetoczono jeszcze 4 KKCz; stan pacjentki był stabilny, usunięto dreny, planowano wypis, niewykorzystany rVIIa zwrócono. Siedem dni od poprzedniej relaparotomii (piątek), ze względu na powtarzające się incydenty krwawień z pochwy już po usunięciu drenów i spadek wartości morfologii krwi (Hb 4,9 g/dl), wykonano relaparotomię, stwierdzając około 500 ml krwi ze skrzepami w wolnej jamie otrzewnej, brak miejsc krwawienia, założono chustę uciskową, gaziki w ranę powłok, zdrenowano jamę otrzewnową. Niewybudzoną ze znieczulenia pacjentkę przekazano na Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii (OAIIT). Śródoperacyjnie przetoczono 2 KKCz i 1 FFP; po relaparotomii, już na OAIIT, kontynuowano wyprowadzanie pacjentki ze wstrząsu, przetoczono 5 KKCz i 4 FFP, włączono HDDAVP, sprowadzono 2 fiołki rVIIa po 5 mg. Od początku III hospitalizacji stosowano heparynę drobnocząsteczkową 5000 j s.c., po pierwszej relaparotomii włączono hydrokortyzon, podawano również esomeprazol, witaminy, żelazo, płyny *i.v.*, żelazo, antybiotyki. W dniu przyjęcia na OAIIT zaobserwowano sączenie z górnego bieguna rany — podszyto miejsce krwawiące. W drenach I i II 400 ml/24 h treści surowiczno-krwistej, kolejne 2 doby — drenaż śladowy, brak cech krwawienia. W 4. dobie leczenia na OAIIT usunięto chusty z jamy otrzewnej i gaziki z powłok, zdrenowano jamę otrzewnową i powłoki. W następnych dobach drenaże mierne, brak cech krwawienia, usunięto 2 dreny. Na oddziale ginekologiczno-położniczym i OAIIT regularnie kontrolowano morfologię i układ krzepnięcia; zaobserwowano stopniowe wydłużanie się APTT. Wysłano podejrzenie nabytych zaburzeń krzepnięcia. Ustalono, że najbliższe położony ośrodek wykonujący pełny panel badań w kierunku zaburzeń krzepnięcia znajduje się w Krakowie, z którym nawiązano kontakt telefoniczny w momencie kolejnego krwotoku u pacjentki.

Na podstawie obrazu klinicznego, wywiadu oraz izolowanego przedłużenia APTT wysunięto podejrzenie nabytej hemofilii. Zalecono odstawienie heparyny drobnocząsteczkowej, podanie dostępnego na oddziale rVIIa (2 dawki po 5 mg, w odstępie 3 godz.) oraz zabez-

pieczenie próbki osocza przed podaniem rVIIa i przysłanie jej do Pracowni Hemostazy w Krakowie w celu oznaczenia aktywności czynników krzepnięcia i wykonania testu w kierunku inhibitora. W godzinach popołudniowych uzyskano wyniki: test korekcji osoczem prawidłowym wątpliwy, aktywność cz. VIII — 25,2%, aktywność pozostałych czynników prawidłowa (cz. IX, XI, XII, VII, X, V, II). Miano inhibitora wobec czynnika VIII wynosiło 0,5 jB. W tej samej dobie podjęto decyzję o relaparotomii z powodu dalszego spadku Hb do 6,6 g/dl, nie ustalono jednak miejsca krwawienia (stwierdzono rozlane broczenie krwi).

Pomimo małego miana inhibitora oraz stosunkowo dużej aktywności resztkowej czynnika VIII, wobec całości obrazu klinicznego zdecydowano o rozpoznaniu nabytej hemofilii. Zwiększono dawkowanie rVIIa do 100 µg/kg, co 3 godziny (7 mg, co 3 godz.). Z Regionalnym Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Katowicach uzgodniono zabezpieczenie odpowiedniej ilości rVIIa oraz aPCC. W 2. dobie leczenia uzyskano stabilizację stanu pacjentki. W kontrolnym oznaczeniu miano inhibitora wyniosło 0,8 jB, przy aktywności cz. VIII 18,7%. W 3. dobie podjęto próbę usunięcia chust z jamy brzusznej; próba zakończyła się niepowodzeniem z powodu krwawienia. Chusty wymieniono. Pacjentka nie wymagała jednak przetoczenia KKCz. W 5. dobie leczenia usunięto chusty, zamknięto powłoki jamy brzusznej, po kolejnym tygodniu usunięto dreny. Stan pacjentki pozostawał stabilny; przetoczenia składników krwi nie były konieczne. W 13. dobie leczenia zdecydowano o zmniejszeniu dawek rVIIa do 7 mg, co 6 godzin, doszło jednak do krwawienia z dróg rodnych, wobec czego utrzymano pełną dawkę rVIIa przez kolejne dwie doby, a następnie dołączono do leczenia kwas traneksamowy w dawce 3 × 1 g i stopniowo zwiększano odstępy między dawkami rVIIa (co dwie doby, o kolejną godzinę). W 15. dobie leczenia miano inhibitora wynosiło 1,34 jB, a aktywność cz. VIII — 7,37%. W 21. dobie leczenia, przy dawkowaniu rVIIa 7 mg co 8 godzin, pacjentkę przewieziono do Kliniki Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie w celu dokończenia obserwacji oraz wdrożenia leczenia eradykującego inhibitor. Przy przyjęciu miano inhibitora wynosiło 6 jB (FVIII 3%). Po miesiącu leczenia prednizonem w dawce 1 mg/kg miano inhibitora spadło do < 0,5 jB, a aktywność cz. VIII wzrosła do 70%. W okresie leczenia immunosupresyjnego nie występowały żadne dodatkowe objawy krwotoczne.

e-mail: sekretariat@zozsiemianowice.pl

## Inhibitor w hemofilii B

Anna Klukowska

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Inhibitory w hemofilii B występują rzadziej niż w hemofilii A. Zapadalność ocenia się na 1,5–3% wśród cho-



rych na ciężką postać choroby. Są one alloprzeciwciałami pojawiającymi się w odpowiedzi na podawany leczniczo koncentrat czynnika IX. Należą do klasy IgG4, czasami IgG1.

Czynnik IX (cz. IX), którego niedobór lub brak jest istotą choroby, to zależna od witaminy K glikoproteina, proteaza serynowa, zbudowana z pojedynczego łańcucha 415 aminokwasów o masie cząsteczkowej 55 000 kilodaltonów (kd). Jego produkcja jest uzależniona od genu znajdującego się w chromosomie X, sklonowanego w 1982 roku, a sekwencjonowanego w 1985 roku. Gen cz. IX składa się z 34 tysięcy zasad (kb) DNA i zawiera 2,8 kb mRNA.

W międzynarodowym rejestrze mutacji cz. IX stwierdzono znaczną przewagę mutacji chybionych (78%), natomiast duże zaburzenia w genie tylko u 22% chorych, a wśród nich 4% całkowitych i 4% dużych delecji. Inhibitory znaleziono przede wszystkim u chorych z dużymi zmianami w genie; u 23% chorych z dużymi delecjami u 30% spośród pacjentów z całkowitymi delecjami, natomiast u 3% z małymi mutacjami i u 1% chorych z mutacjami chybionymi. Wobec tego szansa na wystąpienie inhibitora w hemofilii B, w której przede wszystkim występują małe zmiany w genie, nie jest wysoka. Obecny materiał antygenowy, pomimo braku aktywności cz. IX, powoduje tolerancję na własne białko, co w efekcie ułatwia tolerancję na cz. IX zawarty w koncentraty cz. IX.

Bardzo charakterystyczne dla inhibitorów cz. IX są reakcje alergiczne, w tym również wstrząsy anafilaktyczne, które towarzyszą pojawieniu się inhibitora, a nawet mogą wyprzedzać jego wykrycie. Reakcje takie stwierdzono u ponad połowy chorych na hemofilię B z inhibitorem.

Inhibitory cz. IX występują głównie po pierwszych dniach leczenia cz. IX. Stwierdzano je po 2–180 dniach leczenia (ekspozycji na cz. IX), mediana 11 dni. Wiek chorych w czasie pojawienia się inhibitora wahał się od 7 do 156 miesięcy (mediana 19,5 mies.). W związku z tym zaleca się wykonywanie pierwszych 20 przetoczeń cz. IX w warunkach szpitalnych, aby udzielić szybkiej pomocy w razie wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego. Sugeruje się wykonanie badań genetycznych zaraz po rozpoznaniu hemofilii B, aby tym zaleceniem objąć tylko chorych z dużymi zmianami w genie cz. IX, u których zagrożenie wystąpienia inhibitora i reakcji anafilaktycznych jest największe.

Chorych na hemofilię B, którzy wytworzyli inhibitor, dzieli się na: dobrze odpowiadających na bodziec antygenowy (*high-responders*) oraz słabo odpowiadających na bodziec antygenowy (*low-responders*). Wśród chorych na hemofilię B 80% należy do grupy *high-responders*. U chorych tych trzeba leczyć krwawienia, które nie odpowiadają na dotychczasowe dawki cz. IX. W grupie *low-responders* można próbować podawać wyższe dawki cz. IX, sprawdzając stężenie cz. IX w osoczu oraz skutek kliniczny. W grupie *high-responders*, przy dużym stężeniu inhibitora, skuteczne będą tylko preparaty omijające, czyli aktywowany koncentrat zespołu protrombiny (aPCC) lub aktywowany rekombinowany czynnik VII (rVIIa). W tej

grupie chorych oba preparaty wykazują dużą skuteczność w leczeniu krwawień, jednak niższą niż koncentraty cz. IX stosowane u chorych bez inhibitorów. Preparat aPCC jest stosowany w dawce 50–100 j./kg mc. co 8–24 godziny w zależności od potrzeby. Dobowa dawka maksymalna to 200 j./kg mc. Rekombinowany czynnik VIIa stosuje się w dawce 75–120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc., co 2–6 godzin lub w megadawce 270–300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. Po zastosowaniu obu preparatów obserwowano powikłania zakrzepowe.

Drugim elementem postępowania z chorymi na hemofilię B powikłaną inhibitorem jest wywoływanie tolerancji immunologicznej (ITI, *immunological tolerance induction*) w celu wyeliminowania inhibitora i przywrócenia prawidłowej reakcji na cz. IX; ITI ma jednak znacznie mniejszą skuteczność niż w hemofilii A. Ponadto, w grupie z reakcjami anafilaktycznymi wymaga wprowadzenia odczulania immunologicznego, polegającego na stosowaniu kortykosteroidów, leków immunosupresyjnych i blokujących układ immunologiczny, następnie małych dawek cz. IX, stopniowo zwiększanych od 25 do 100 j./kg mc./dawkę. Leczenie takie należy prowadzić bardzo ostrożnie. Co więcej, w grupie chorych z reakcjami anafilaktycznymi po 7–9 miesiącach stosowania ITI pojawiał się zespół nerczycowy (u 20–30% pacjentów), niereagujący na typowe leczenie kortykosteroidami. Uwzględniając te trudności, rekomendacje włoskie nie zalecają ITI u chorych na hemofilię B z inhibitorami i reakcjami anafilaktycznymi.

U chorych, u których ITI nie powiodła się lub jej nie rozpoczęto z uwagi na zagrożenie reakcjami anafilaktycznymi, próbuje się innych leków, jak na przykład rituksymab lub mykofenolan mofetilu. Leki te zwykle kojarzą się z koncentratem cz. IX i lekami immunosupresyjnymi.

Chorzy na hemofilię B wymagają bacznej obserwacji w początkowym okresie leczenia cz. IX, natomiast ryzyko powstania inhibitora w tej grupie chorych jest bardzo niskie i dotyczy prawie wyłącznie pacjentów z ciężką postacią choroby.

e-mail: aklukowska@poczta.onet.pl

### Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI) u dziecka z hemofilią B powikłaną inhibitorem czynnika IX — opis przypadku

Paweł Łąguna

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Wystąpienie inhibitora czynnika IX u pacjentów z hemofilią B nie jest częstym zjawiskiem. Uważa się, że występuje on u 1,5–3% chorych, a w 80% są to pacjenci z wysokim mianem inhibitora.

Wśród polskich pacjentów pediatrycznych z hemofilią B notuje się obecnie 2 chorych, u których pojawił się inhibitor czynnika IX. U obu prowadzi się obecnie eliminację inhibitora przez wywołanie immunotolerancji (ITI)

z bardzo dobrym skutkiem. Poniżej przedstawiono przypadek jednego z nich.

U 16-letniego obecnie chłopca ciężką postać hemofilii B rozpoznano w 2. roku życia. Jego dziadek i brat również chorują na hemofilie B niepowikłaną inhibitorem. Do 5. roku życia, w okresie występowania wylewów do stawu łokciowego, skokowego oraz tkanek miękkich, pacjent był leczony koncentratem czynników zespołu protrombiny (PCC). W 5. roku życia w trakcie podawania kolejnej dawki cz. IX (17. raz w życiu) wystąpiła silna reakcja anafilaktyczna, wymagająca stosowania adrenaliny i leków przeciwhistaminowych. Po kuracji objawy reakcji anafilaktycznej ustąpiły. W wykonanym w tym czasie badaniu w kierunku inhibitora czynnika IX potwierdzono jego obecność w mianie 129 jB/ml. Od tego momentu, w czasie pojawiania się wylewów do stawów i tkanek miękkich, chłopca leczono za pomocą aPCC. W 8. roku życia został przyjęty do Kliniki Pediatrii Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu silnych bólów brzucha. Przy przyjęciu do szpitala, na podstawie danych z wywiadu, badania przedmiotowego i badań dodatkowych, rozpoznano u niego wstępnie zapalenie wyrostka robaczkowego, a także na podstawie badania USG jamy brzusznej, wykazano obecność wylewu do mięśnia prostego brzucha po stronie prawej.

Rozpoczęto leczenie antybiotykami o szerokim spektrum działania, jak również, z uwagi na wylew do mięśnia prostego brzucha, podano aPCC. Pod koniec przetoczenia wystąpiła silna reakcja anafilaktyczna, przebiegająca ze spadkiem ciśnienia tętniczego, tachykardią i zaburzeniami oddychania. Po około 20 min od podania adrenaliny oraz leków przeciwhistaminowych wszystkie w/w objawy ustąpiły. Następnego dnia, ze względu na pogarszający się stan ogólny, ze wskazań życiowych wykonano zabieg operacyjny usunięcia zgorzelinowo zmienionego wyrostka robaczkowego; zabieg przeprowadzono w osłonie rVIIa. Okres pooperacyjny przebiegł bez powikłań. Od tego czasu, przez następnych 7 lat, chłopca leczono tylko rVIIa.

Leczenie rVIIa w dawce 90–120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. 2–4 razy, co 2–3 godziny stosowano głównie z powodu powtarzających się masywnych wylewów do stawu biodrowego prawego i lewego oraz wylewu do uda prawego. W tym czasie poziom inhibitora cz. IX wahał się od 4 do 15 jB/ml.

Postępujące u naszego pacjenta ograniczenie ruchomości i trudności w chodzeniu na skutek nawracających wylewów do stawów i mięśni sprawiły, że w 16. roku życia zakwalifikowano go do zabiegu synowektomii. Zabieg wykonano w osłonie czynnika rVIIa. W tym czasie poziom inhibitora czynnika IX obniżył się do  $< 0.4$  jB/ml, podjęto więc decyzję o rozpoczęciu ITI małymi dawkami czynnika IX (17 j./kg/d.). W 5. dobie immunotolerancji u chłopca wystąpił przejściowy ból w klatce piersiowej, który ustąpił bez podawania leków. Następnego dnia (w zabezpieczeniu anestetycznym) wydłużono czas podania

czynnika IX do 5 min. Wynik kontrolnego badania wykazał wzrost miana inhibitora do wartości 5,12 jB/ml. Było to powodem zwiększenia dawki cz. IX do 34 j/kg/mc. W 6. tygodniu od rozpoczęcia ITI w kolejnym oznaczeniu poziom inhibitora był w granicach normy. Przez kolejne miesiące badano farmakokinetykę czynnika IX, a także oznaczano stężenie inhibitora cz. IX. Wynik żadnego z tych badań nie wykazał odchylenia od normy. W 4. miesiącu stosowania ITI, po kolejnym wykonaniu oznaczeń farmakokinetyki czynnika IX oraz stężenia inhibitora ( $< 0,4$  jB/ml), zdecydowano o zmniejszeniu dawki czynnika IX; przez 2 dni podawano 17 j./kg/mc. a w pozostałe dni — jak do tej pory — 34 j./kg/mc.

Obecnie chłopiec czuje się dobrze. Będzie zgłaszał się do Kliniki raz w miesiącu na badania kontrolne polegające na oznaczeniu stężenia cz. IX, farmakokinetyki oraz parametrów funkcji nerek. Dawka czynnika IX będzie indywidualnie zmniejszana na podstawie uzyskanej krzywej farmakokinetyki.

e-mail: skazy@litewska.edu.pl

### **Alloplastyka stawów u chorych na ciężką hemofilie A — doświadczenia ośrodka krakowskiego**

Joanna Zdziarska<sup>1</sup>, Aleksander B. Skotnicki<sup>1</sup>,  
Jerzy Mirosław Jaworski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Hematologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie  
<sup>2</sup>Krakowskie Centrum Rehabilitacji

Stan układu ruchu dorosłych chorych na hemofilie w Polsce jest bardzo zły z uwagi na brak dostępu do leczenia profilaktycznego, brak leczenia domowego przed 1990 rokiem oraz niewystarczające zaopatrzenie kraju w koncentraty czynnika VIII w przeszłości. Większość chorych na ciężką postać hemofilii cierpi na zaawansowane zmiany zwyrodnieniowe w obrębie dużych stawów, będące skutkiem licznych krwawień dostawowych i prowadzące do znacznej niepełnosprawności. Zabiegi alloplastyki stawów biodrowych i kolanowych u chorych z zaawansowaną artropatią hemofilową dają szansę poprawy jakości życia, zmniejszenia zużycia leków przeciwbólowych oraz powrotu do życia zawodowego i społecznego.

Dzięki współpracy nawiązanej w 2009 roku między Kliniką Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie a Krakowskim Centrum Rehabilitacji (KCR) chorzy na hemofilie i inne wrodzone skazy krwotoczne zyskali w Małopolsce dostęp do operacji alloplastyki stawów. Krakowskie Centrum Rehabilitacji jest ośrodkiem wykonującym rocznie około 1000 operacji implantacji endoprotez i posiada jeden z najbardziej doświadczonych zespołów ortopedów w kraju. Przygotowania do rozpoczęcia zabiegów trwały do połowy 2010 roku. W tym czasie odbyły się szkolenia personelu pielęgniarskiego i lekarskiego,

spotkanie Dyrekcji KCR z Kierownikiem Kliniki Hematologii, jak również opracowano i podpisano umowę o współpracy między ośrodkami. Załączniki do tej umowy stanowią szczegółowe procedury, dotyczące podawania koncentratów czynników, pobierania krwi do badań układu hemostazy oraz postępowania w okresie okołoperacyjnym. W pracach przygotowawczych zaangażowane były również: Pracownia Hemostazy, wykonująca oznaczenia aktywności czynników krzepnięcia oraz Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa, w którym zabezpieczono koncentraty czynników oraz preparaty omijające inhibitor. Dzięki sponsorowi — firmie Novo Nordisk — zakupiono odczynniki laboratoryjne do oznaczeń aktywności czynnika VIII w czasie pierwszych trzech operacji.

W ostatnim tygodniu czerwca 2010 roku odbyły się trzy pierwsze operacje implantacji endoprotez. Wszyscy 3 chorzy (w wieku 32, 32 i 45 lat) cierpią na ciężką postać hemofilii A, przy czym u jednego z nich wykrywano w przeszłości inhibitor w maksymalnym mianie 1,7 jB. Przed operacją wykonano test w kierunku inhibitora; u każdego z pacjentów wynik testu był ujemny. Operacje odbyły się w znieczuleniu ogólnym, po podaniu około 55 j./kg koncentratu czynnika VIII oraz laboratoryjnym potwierdzeniu uzyskania wystarczającego poziomu czynnika (> 100%). W okresie pooperacyjnym wskazania do profilaktycznego stosowania heparyny drobnocząsteczkowej ustalano indywidualnie — tylko jeden z pacjentów otrzymywał heparynę drobnocząsteczkową (począwszy od 2. doby po zabiegu). Aktywność czynnika VIII monitorowano codziennie w godzinach rannych, dostosowując dawki koncentratu czynnika VIII.

Trudnym zadaniem był wybór odpowiednich protez. Operacjom mieli być poddani pacjenci młodzi, jednak jakość ich kości mogła nie odpowiadać oczekiwanej normie wiekowej z powodu zniszczenia wylewami dostawowymi i ograniczonej aktywności ruchowej. Dobra jakość kości pozwala na implantację protezy w technice bezcementowej; zła jakość, która nie gwarantuje stabilnego osadzenia implantu, jest wskazaniem do stosowania techniki cementowej. Jednocześnie wydłuża się czas operacji, wzrasta ryzyko infekcji i powikłań zatorowo-zakrzepowych związanych z operacją. Ze względu na młody wiek oraz przewidywany długi czas życia uwzględniono również ewentualne procedury rewizyjne w przyszłości, wobec szeroko rozumianego procesu zużywania się protezy. Cement kostny daje dobre mocowanie protezy, ale podczas procedury rewizyjnej należy go usunąć, co skutkuje poszerzeniem zakresu operacji i spodziewaną większą destrukcją tkanki kostnej.

Byliśmy przygotowani na implantację protez w technice zarówno cementowej, jak i bezcementowej. Ostatecznie wykonano implantację protezy biodra i kolana w technice bezcementowej. Zastosowano protezy pokryte okładziną ceramiczną, w przypadku stawów biodrowych z całkowitą eliminacją elementów polietylenowych, które są jednym z czynników odpowiadających za obłuzowanie aseptycz-

ne protezy. Okładzina ceramiczna (azotek tytanu), oprócz doskonałych właściwości trybologicznych (ścieralność bliska zeru), dodatkowo spełnia funkcję izolatora metali wchodzących w skład stopu protezy. Zapobiega nie tylko objawom metalozy związanej z uwalnianymi jonami metalu, ale przede wszystkim ewentualnym objawom alergii na metale (głównie chrom) wchodzące w skład stopu.

Technika operacyjna nie odbiegała od standardów. Obserwowano znaczną destrukcję powierzchni stawowych, z dużymi odczynami wytwórczymi. Utrudniało to dostęp do stawu, zaburzało orientację, wymagało od chirurga znacznej sprawności, aby nie wydłużać istotnie czasu trwania operacji.

Utrata krwi w czasie zabiegu mieściła się w granicach obserwowanych w populacji chorych bez zaburzeń krzepnięcia. Okres pooperacyjny przebiegał bez powikłań. Chorzy byli uruchamiani zgodnie z rutynową praktyką. Po 2-tygodniowym pobycie na oddziale ortopedii i usunięciu szwów z rany pacjenci zostali przeniesieni na oddział rehabilitacji. Fizjoterapię prowadzono w odpowiednim zabezpieczeniu koncentratem czynnika VIII, przy monitorowaniu aktywności czynnika VIII 1–2 razy w tygodniu.

U jednego z pacjentów, z uwagi na systematycznie pogarszający się zakres ruchu w stawie kolanowym, w 56. dobie od operacji podjęto decyzję o wykonaniu zabiegu uwolnienia zrostów. Wykonano rozległą synowektomię stawu kolanowego, uwolniono zrosty. Uzyskano satysfakcjonujący zakres ruchomości stawu kolanowego (pełny wyprost, zgięcie ok. 120°). Zabieg zabezpieczono koncentratem czynnika VIII w dawce pozwalającej na uzyskanie poziomu czynnika > 100% w czasie operacji, a następnie dostosowując dawki do oznaczanego codziennie rano stężenia czynnika VIII w osoczu. Przyczyny powikłania upatrujemy w niedostatecznej współpracy ze strony pacjenta, na którą rzutowały jego osobiste doświadczenia z przeszłości.

W 2010 roku planuje się jeszcze 6 zabiegów implantacji endoprotez u chorych na skazy krwotoczne: hemofilię A i B oraz chorobę von Willebranda. Dodatkowo, dwóch spośród trzech chorych operowanych w czerwcu wymaga alloplastyki kolejnych stawów. W następnym roku, począwszy od stycznia 2011 roku, planuje się operowanie 3 pacjentów miesięcznie.

e-mail: joanna@patio.strefa.pl

## Zabiegi synowektomii w hemofilii

Piotr Żbikowski

Oddział Ortopedii i Traumatologii  
Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA

Około 80% krwawień u pacjentów chorych na hemofilię lokalizuje się w obrębie układu ruchu, najczęściej w postaci wylewów dostawowych. U pacjentów z ciężką postacią choroby w ciągu roku występuje średnio do 17–20 wylewów. U 1/3 pacjentów dochodzi do uporczywych krwawień do jednego stawu, czyli do powstania tak zwa-

nego *target joint* (staw docelowy). Wylewy występują najczęściej w stawach kolanowych (45%), łokciowych (30%) i skokowych (15%). Nawracające krwawienia prowadzą do destrukcji stawu, czyli artropatii hemofilowej.

Podstawową rolę w patogenezie artropatii odgrywa mechanizm „błędnego koła”: usuwanie przez błonę maziową składników rozpadu krwi ze stawu prowadzi do jej przerostu i hiperplazji naczyń krwionośnych w jej obrębie, co zwiększa ryzyko dalszych krwawień. Powstające z czasem nierówności i ubytki powierzchni stawowych łatwiej uszkadzają przerośniętą błonę maziową, zwiększając częstość wylewów. W wielu przypadkach samonapędzający się mechanizm patologiczny sprawia, że podawanie koncentratu czynnika krzepnięcia nie redukuje częstości wylewów w stopniu wystarczającym. W przypadkach tych konieczne jest usunięcie lub dezaktywacja błony maziowej.

Zabiegi usunięcia błony maziowej, czyli synowektomii, są wykonywane u pacjentów chorych na hemofilię od lat 60. XX wieku:

1. Synowektomia klasyczna — operacyjne usunięcie błony maziowej przez otwarcie stawu po raz pierwszy wykonano w hemofilii w 1969 roku. Zabiegi te wykonywane z szerokich i mnogich doświadczeń operacyjnych są bardzo rozległe, co wiąże się z utrudnieniem rehabilitacji pooperacyjnej i dużym ryzykiem powikłań. Po operacjach tego typu dochodzi zwykle do kilkunastopięcioprocentowego ograniczenia zakresu ruchów w stawie. Szczególne problemy pojawiały się po tego typu operacjach u dzieci, z uwagi na gorszą współpracę przy usprawnianiu pooperacyjnym. Obecnie klasyczną synowektomię wykonuje się głównie w przypadkach wymagających otwarcia stawu z innego powodu, na przykład konieczność resekcji przerośniętej głowy kości promieniowej w artropatii stawu łokciowego;
2. Synowektomia artroskopowa — rozwój techniki endoskopowej umożliwił stosowanie tej metody do wykonania synowektomii. W latach 80. XX wieku Kim i Wiedel jako pierwsi opublikowali wyniki synowektomii artroskopowych u chorych na hemofilię. Z powodu mniejszej inwazyjności technika artroskopowa pozwala zminimalizować częstość powikłań pooperacyjnych, takich jak przykurcz stawu, a także zmniejszyć ilość przyjmowanego czynnika i skrócić czas hospitalizacji. Jest obecnie metodą z wyboru w przypadkach małej skuteczności synowektomii chemicznych i izotopowych;
3. Synowektomia chemiczna — metoda, która ma na celu wywołanie zwłóknienia błony maziowej przez podanie dostawowe leków, takich jak na przykład ryfampicyna, d-penicylamina lub preparaty kwasu osmowego. Do wad synowektomii chemicznej należą konieczność kilkukrotnego podania leku oraz burzliwa reakcja zapalna występująca po podaniu. Niedogodności te oraz fakt, że zabieg jest bardzo bolesny, ograniczają możliwości stosowania tej metody u dzieci. Należy jednak zaznaczyć, że synowektomia chemiczna jest metodą najtańszą;

4. Synowektomia izotopowa, czyli radiosynowektomia. Metoda ta jest znana od początku lat 60. XX wieku. Polega na podaniu dostawowym preparatu zawierającego izotop promieniotwórczy, co prowadzi do lokalnego napromienienia i zwłóknienia błony maziowej. U pacjentów z hemofilią po raz pierwszy zastosowano radiosynowektomię w 1971 roku i dzisiaj metoda ta jest powszechnie stosowana, również u dzieci. Izotop podawany dostawowo musi być sprzężony z koloidelem w celu uzyskania cząstki o optymalnym rozmiarze, co umożliwia jej wchłonięcie przez błonę maziową i fagocytozę przez makrofagi, a nie pozwala na szybkie wchłonięcie do krwioobiegu i przedostanie się do węzłów chłonnych. Do radiosynowektomii stosuje się izotopy emitujące głównie promieniowanie beta, co ogranicza ryzyko napromieniania innych tkanek. W przypadku stawów większych (kolanowych, łopatkowo-ramiennych) u pacjentów dorosłych stosuje się izotop <sup>90</sup>Y. W leczeniu stawów mniejszych (łokciowych i skokowo-goleniowych) oraz u dzieci najczęściej stosuje się izotop <sup>186</sup>Re. Izotopy te cechują się optymalnym, kilkudniowym okresem połowicznego rozpadu. W leczeniu izotopowym, szczególnie w przypadku dzieci, należy wziąć pod uwagę ryzyko powikłań odległych, zwłaszcza w postaci zwiększenia zapadalności na nowotwory złośliwe. Dotychczas jednak nie stwierdzono takiej zależności ani znaczącego negatywnego wpływu radiosynowektomii na stan chrząstki stawowej i wzrostowej. Zmiany chromosomalne, do jakich dochodzi po zabiegu, są przemijające i nie odbiegają od występujących po lekach przeciwpalnych i przeciwwirusowych.

Skuteczność wszystkich metod synowektomii w redukcji krwawień dostawowych wynosi około 80%. Należy zaznaczyć, że szczególne znaczenie ma wczesne wykonanie synowektomii, przed wystąpieniem destrukcji stawu. Obecnie standardem postępowania w nawracających krwawieniach do stawu docelowego jest wykonanie radiosynowektomii. W przypadku niepełnej odpowiedzi zabieg powtarza się 3-krotnie w odstępach, co najmniej 6-tygodniowych. Przy wylewach nawracających pacjenta kwalifikuje się do zabiegu synowektomii artroskopowej.

e-mail: piotr.zbikowski@cskmswia.pl

## Krwotoki w intensywnej terapii

Zbigniew Rybicki

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Wojskowego Instytutu Medycznego

Krwotok stanowi główną przyczynę zgonów osób poszkodowanych w wyniku masowych katastrof, zamachów terrorystycznych, wypadków komunikacyjnych, a przede wszystkim działań wojennych, gdzie zgony z tego powodu szacuje się na 50%. W warunkach normalnej pracy

służby zdrowia najczęstsze krwotoki są związane z położnictwem i powikłaniami działalności chirurgicznej.

W warunkach pokojowych walka we wczesnej fazie krwotoku odbywa się na oddziałach ratunkowych i oddziałach intensywnej terapii, natomiast w czasie wojny (np. w Iraku czy Afganistanie), w miejscach, gdzie nie dochodzi do bezpośredniego ostrzału, armia amerykańska rozwija połowe szpitale chirurgiczne (*Forward Surgical Team*), których głównym zadaniem jest stabilizacja hemodynamiczna poprzez chirurgiczne opanowanie krwotoku.

Objawy kliniczne krwotoku w postaci przyspieszenia tętna, spadku ciśnienia tętniczego, obniżenia diurezy, kurczu naczyńowego w obrębie skóry przejawiającego się blednością i oziębieniem są już widoczne przy utracie 20% objętości krwi. Z niekorzystnymi rokowaniami dotyczącymi uszkodzenia narządów należy się liczyć przy utracie krwi przekraczającej 40% objętości krwi krążącej.

Częściowa dekompensacja ma miejsce przy stężeniu hemoglobiny 4–6 g/dl, natomiast przy stężeniu 3 g/dl mogą wystąpić ciężkie uszkodzenia narządów i późne zgonny. Przy wartościach 1,5–2 g/dl następuje zatrzymanie czynności serca przeważnie w mechanizmie asystolii.

Najcięższym powikłaniem ciężkiego krwotoku, za który przyjmuje się utratę jednej objętości krwi w ciągu 24 godzin lub 50% w ciągu 3 godzin albo utratę 1,5 ml/kg/min w ciągu 20 minut, jest rozwój koagulopatii traktowany jako zaburzenia krzepnięcia powstające w wyniku współistnienia 3 procesów: ubytku czynników krzepnięcia, ich rozcieńczenia przez przetaczanie płynów krwiopochodnych i nasilenia fibrynolizy. Jeśli do tego dołącza się wychłodzenie i obniżenie wartości pH, rozwija się śmiertelna triada objawów.

Do dwóch głównych zadań leczniczych należy utrzymanie wartości średniego ciśnienia tętniczego na poziomie 65 mm Hg, w sytuacji, gdy istnieje możliwość mechanicznego powstrzymania krwotoku i 40 mm Hg, gdy takiej możliwości nie ma, oraz zapewnienia minimalnych wartości hemoglobiny i statusu krzepnięcia.

Pierwsze z zadań realizuje się poprzez przetaczanie płynów krwiozastępczych, składników krwi lub świeżej krwi pełnej, to znaczy takiej, którą przetacza się nie później niż 48 godzin od pobrania.

We wszystkich krwotokach, które przekraczają 30% utraty, wskazane jest użycie zbilansowanych roztworów krystaloidów (*Plasmalyte*<sup>®</sup>) i koloidów (*Valulyte*<sup>®</sup>, *Tetraspan*<sup>®</sup>, *Plasma Volume*<sup>®</sup>) o składzie elektrolitowym zbliżonym do surowicy, zawierających układy buforujące.

W ciężkich krwotokach po wstępnej resuscytacji krystaloidami w postaci roztworów izo- lub hipertonicznych niezbędne jest przetaczanie roztworów koloidowych, które przy mniejszej objętości zapewniają lepszą stabilizację krążenia.

Wśród wielu dyskusji dotyczących zalet i wad sztucznych koloidów przeważa obecnie opinia, że preparaty hydroksyetylowanej skrobi w postaci nowoczesnych roztworów 6% o wzorze 130/0,4 lub 0,42 są bezpieczne i mogą być stosowane nawet w dawce 50 ml/kg mc.

Naturalny koloid, jakim jest albumina, stracił na znaczeniu, albowiem w większości analiz przeprowadzonych na podstawie prac klinicznych nie wykazano jej wyższości nad koloidami sztucznymi.

Produkty uzyskane z krwi pełnej stanowią jeden z podstawowych leków stosowanych na oddziałach intensywnej terapii. Na świecie średnio od 20–50% osób leczonych w tych oddziałach otrzymuje koncentrat krwinek czerwonych.

Minimalna wartość hemoglobiny, jaką należy zapewnić podczas resuscytacji płynami, wynosi 6 g%. Uzupełnianie niedoboru hemoglobiny za pomocą przetaczania koncentratu krwinek czerwonych odbywa się łącznie z wyrównaniem zaburzeń krzepnięcia poprzez uzupełnianie płytek krwi i czynników krzepnięcia za pomocą świeżo mrożonego osocza.

Według danych *Military Combatant Conference* opartych na analizie postępowania w ciężkich krwotokach wojennych amerykańskich żołnierzy walczących na Bliskim Wschodzie, optymalną hemostazę uzyskano, przetaczając w stosunku 1:1:1 koncentrat krwinek czerwonych, świeżo mrożone osocze i krwinki płytkowe, a więc odpowiednik pełnej krwi. W trakcie działań na frontach ostatnich pół walki przetoczono w stanach ciężkiej koagulopatii 600 l świeżej pełnej krwi, uzyskując sukces leczniczy w sytuacjach, w których krwotok był trudny do opanowania.

Bardzo istotną rolę w opanowaniu koagulopatii przywraca się fibrynogenowi, którego pożądaną wartość stężenia w surowicy podnosi się ze 100 do 150 mg/dl. Z tego powodu zaleca się substytucję fibrynogenu w średniej dawce u dorosłych — 2 g (1–5 g) i dzieci — 0,2–0,5 g. Można go pozyskać z preparatów fabrycznych lub krioprecypitatu, którego 100 ml zawiera 0,4 g fibrynogenu, jak również z koncentratu zespołu protrombiny (*Octaplex*<sup>®</sup>), który zawiera czynniki II, VII, IX, X. Dane dotyczące tego preparatu odnoszą się przede wszystkim do pacjentów, u których należy szybko odwrócić skutki działania doustnych koagulantów, ale istnieją też pojedyncze doniesienia dotyczące przydatności w leczeniu ciężkich krwotoków.

Głównym źródłem uzupełnienia czynników krzepnięcia nadal pozostaje świeżo mrożone osocze; uważa się jednak, że standardowa dawka 10–15 ml/kg mc. jest zbyt mała i poleca się dawkę 33 ml/kg mc.

Niezwykle skutecznym klinicznie okazał się rekombinowany czynnik VII w formie aktywowanej (rVIIa), którego stężenie dramatycznie obniża się w czasie rozwiniętej koagulopatii i nie ma możliwości uzyskania koniecznych dla procesu krzepnięcia stężeń drogą przetaczania świeżo mrożonego osocza. Oryginalność tego preparatu polega na aktywowanej formie czynnika, który od razu — bez konieczności przekształcania formy nieaktywowanej w aktywowaną — pobudza kaskadę krzepnięcia. Oficjalnie jest on zarezerwowany do leczenia hemofilii w sytuacji wysokiego miana przeciwciał przeciw czynnikowi VIII, niemniej istnieje wiele obserwacji klinicznych świadczących o skuteczności w leczeniu ciężkich krwotoków,

którym towarzyszy koagulopatia. Dla tych sytuacji stworzono wskazania określone jako *label off* akceptowane przez Europejskie Towarzystwa Intensywnej Terapii i Hematologii, Medycyny Ratunkowej i Chirurgii Urazowej.

Warunkiem zastosowania rekombinowanego aktywowanego czynnika VII jest pewność uzyskania hemostazy chirurgicznej, stężenia fibrynogenu minimum 100 mg/dl, płytek krwi 50 000/mm<sup>3</sup>, pH 7,2 i Ht 24%.

W przypadkach krwotoków o charakterze urazowym poleca się dawkę 200 µg/kg mc. Dawkę 100 µg/kg mc. można powtórzyć 2-krotnie w ciągu 1–3 godz. Preparat jest podawany w bolusie. Skutek działania można ocenić głównie na podstawie obrazu klinicznego.

Zatem szybka pierwsza pomoc, chirurgiczne zatrzymanie krwotoku, właściwa terapia płynami i opanowanie towarzyszące zaburzeniu krzepnięcia dają szansę na przeżycie osobom nawet ze znaczną utratą krwi.

e-mail: koit@wim.mil.pl

## Piśmiennictwo

1. Brohi K., Singh J., Heron M. i wsp. Acute traumatic coagulopathy. *Journal of Trauma* 2003; 54: 1127.
2. Durek G. Nowe aspekty zastosowania koloidów w terapii płynowej. *Medycyna Intensywna i Ratunkowa* 2008; 11 (supl.): 263.
3. Krausz M.M. Fluid resuscitation strategies in the Israel army. *Journal of Trauma* 2003; 54: 39.
4. Levi M., Peters M., Buller R. Efficacy and safety on recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding. A systematic review. *Critical Care Medicine* 2005; 33: 883.
5. Spahn D.R., Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *British Journal of Anaesthesia* 2005; 95: 130.
6. Spinella Ph.C. Warm fresh whole blood transfusion for severe haemorrhage: military and potential civilian application. *Critical Care Medicine* 2008; 36 (supl.): 340.
7. Vincent I.L., Piagnerelli M. Transfusion in intensive care unit. *Critical Care Medicine* 2006; 34 (supl.): 97.

## Nietypowa manifestacja zakrzepicy u niemowlęcia — opis przypadku

Grzegorz Dobaczewski

Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii  
Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Pięcioletniemu niemowlę płci żeńskiej zostało skierowane w trybie pilnym przez pediatryczną pomoc wyjazdową z powodu skórnych cech skazy krwotocznej pod postacią wybroczyn, które pojawiły się dnia poprzedniego. Widoczny był także ślad krwi w przewodzie nosowym, a dzień wcześniej, w trakcie podawania czopka (Viburcol®), ślad krwi w okolicy odbytu. Dziecko z C II, poronienie w pierwszej ciąży, poród w 38 Hbd, cięciem cesarskim z powodu późnej gestozy u matki, masa ciała 3530 g, 10 pkt Apgar, karmione sztucznie od urodzenia (z powodu kolek), prawidłowy przybór masy ciała. Dziew-

czynka była szczepiona zgodnie z kalendarzem. Przyjmowała witaminę D<sub>3</sub>, Simeticon® oraz Debridat® z powodu kolek. W wywiadzie bez objawów infekcji w okresie przed przyjęciem do szpitala.

W wywiadzie rodzinnym: u ojca stwierdzono mutację Leiden (heterozygota) ze współistnieniem przeciwciał antykardiolipinowych, przebyłą zakrzepicę żyły odpiszczelowej (otrzymuje przewlekle pochodne kumaryny).

Przy przyjęciu stan dziecka nie budził niepokoju; apetyt w normie. W badaniach dodatkowych przy przyjęciu stwierdzono PLT 1000/µl. Skóra usiana licznymi wybroczynami, blada. Osłuchowo szmer pęcherzykowy obustronnie prawidłowy, akcja serca miarowa, cichy szmer skurczowy. Brzuch trudny do badania, wzdęty. Rozpoznano ostrą małopłytkowość; podano dożylnie immunoglobuliny 1 g/kg.

W następnym dniu, w godzinach rannych, dziewczynka oddała obfity stolec z obecnością krwi. W kontrolnej morfologii stwierdzono anemizację, znaczny wzrost leukocytozy z odmłodzeniem do szczebla mielocyta w rozmazie krwi, a w gazometrii cechy kwasicy metabolicznej. Przetoczono UKKP przy PLT 3000/µl, uzyskując wzrost do 50 000/µl. Tętno 170–200/min, saturacja 95–100% (przy podaży tlenu 2, 3 l/min), diureza godzinowa prawidłowa. Stan dziecka pogorszył się, dziewczynka słabo reagowała na bodźce, zacięła jugulum oraz międzyżebrza, brzuch był twardy, napięty, perystaltyka trudno słyszalna, nad płucami symetrycznie szmer pęcherzykowy, tachykardia. Badanie USG jamy brzusznej i głowy było prawidłowe. W przeglądowym zdjęciu RTG nie stwierdzono niedrożności mechanicznej. Z powodu anemizacji i małopłytkowości przetoczono 50 ml UKKCz oraz 100 ml UKKP, uzyskując poprawę parametrów morfologii krwi: Hb 10,6 mg%, PLT 118 000/µl.

Dziewczynka nadal była niespokojna, podsypiająca, RR — 97/60 mm Hg, HR — 180–200/min, saturacja — 95–100%. Utrzymywała się duszność. Z sondy żołądkowej uzyskano około 80 ml treści. Po założeniu rurki doodbytniczej pojawił się ślad smolistego stolca. Obwód brzucha w trakcie obserwacji zwiększył się z 39,5 cm do 43 cm w ciągu 5 godzin. W trybie pilnym wykonano laparotomię z resekcją martwiczonego odcinka jelita cienkiego, prawdopodobnie na tle zakrzepicy naczyń kręgowych — dziewczynkę operowano w stanie wstrząsu. W okresie pooperacyjnym stwierdzano znacznie zwiększone stężenie d-dimerów, CRP i prokalcytoniny, sugerujące sepsę, chociaż posiewy krwi były jałowe. Włączono antybiotyk, drobnocząsteczkową heparynę w dawce 1 mg/kg 2 × dziennie s.c. i obserwowano stopniową poprawę parametrów zapalnych i układu krzepnięcia (tab. 1).

W diagnostyce układu krzepnięcia wykazano:

- APTT 87,8 s (24–35);
- AT 68,5% (75–130);
- Aktywność PC 62,3 % (70–140);
- Aktywność wolnej frakcji PS 61,5% (60–115);
- homocysteina 5,85 µmol/l (3,36–20,44);
- F VIII 69,1%;
- PCR;

**Tabela 1.** Wyniki badań laboratoryjnych w okresie pooperacyjnym

Dzień po zabiegu	1.	2.	6.
PT (%)	65,9	53	106
APTT [s]	54,0	61,6	30,4
Fibryn [g/l]	2,6	6,0	5,1
AT (%)	44,0	25,2	62,0
d-dimer [ $\mu$ g/ml]	1513,88	5307,74	8159,52
Hb [g/dl]	8,5	10,3	10
Plt	70	40	135–297
L [g/l]	4,42	10,37	24,31
Prokalcytonina [ng/ml] (n < 0,05)	80,8	38,7	0,57–0,14

- FV Leiden G1691A — **heterozygota**;
- FII G20210A — prawidłowy;
- MTHFR (reduktaza metylenotetra-hydrofolianowa) C677T — prawidłowy.

Rozpoznano mutacje czynnika V typu Leiden i kontynuowano leczenie Clexane<sup>®</sup> 1 × 1 mg/kg s.c. przez okres 3 miesięcy, nie stwierdzając nieprawidłowości w układzie krzepnięcia ani spadku liczby płytek.

Wywiad rodzinny — zakrzepica u ojca, utrata pierwszej ciąży mogły sugerować trombofilię.

Nietypowy przebieg choroby wynikał przede wszystkim z lokalizacji zakrzepicy. Dominująca małopłytkowość i skąpa symptomatologia (niemowlę, kolki w wywiadzie) opóźniły wszczęcie właściwego postępowania chirurgicznego i przeciwzakrzepowego.

e-mail: klin@pedhemat.am.wroc.pl