

Kleje fibrynowe — aktualny stan wiedzy

Paulina Goczyńska^{ORCID}, Joanna Lasocka^{ORCID}, Elżbieta Lachert^{ORCID}

Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Goczyńska P, Lasocka J, Lachert E. Fibrin glues — the current state of knowledge. J Trans Med 2021; 14 (4): 214–224. DOI: 10.5603/JTM.2021.0012

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Klej fibrynowy jest dwuskładnikowym preparatem pochodzenia biologicznego powstającym w wyniku połączenia ex tempore równych objętości koncentratu fibrynogeny i roztworu trombiny. Klej może być otrzymywany na dużą skalę, komercyjnie, w wyniku frakcjonowania osocza lub w warunkach laboratoryjnych w wyniku precipitacji chemicznej lub krioprecypitacji. Działanie kleju polega na wykorzystaniu mechanizmu krzepnięcia. W wyniku działania trombiny na fibrynogen tworzy się skrzep o właściwościach hemostatycznych, uszczelniających i wspomagających regenerację uszkodzonych tkanek. Skrzep przylega do sąsiadujących tkanek, a jego struktura stanowi naturalny „steż” dla komórek prekursorowych, efektorowych oraz czynników wzrostu, czynnie uczestniczących w gojeniu ran. Klej znalazł zastosowanie jako preparat uszczelniający ranę, szczególnie w przypadku pacjentów z niedoborami czynników krzepnięcia, u których samoczynne zasklepienie ran jest utrudnione. Preparat ten jest szeroko wykorzystywany między innymi w chirurgii ogólnej w celu sklejenia tkanek lub jako preparat uszczelniający szwy chirurgiczne, w chirurgii regeneracyjnej jako środek zaopatrujący implanty kości, w chirurgii plastycznej jako preparat wspomagający leczenie ran, którego skutkiem są estetyczne blizny, w regeneracji tkanek po oparzeniach, w neurochirurgii w celu uszczelnienia opon mózgowo-rdzeniowych lub sklejenia nerwów, w kardiouchirurgii i stomatologii. Połączenie kleju z substancjami czynnymi, takimi jak leki, antybiotyki, cytostatyki lub komórki macierzyste, zwiększa skuteczność terapii i umożliwia celowe dostarczanie substancji czynnych do miejsca zapotrzebowania. Celem niniejszej publikacji było przypomnienie informacji dotyczących metod otrzymywania, aplikacji oraz zastosowania preparatów fibrynowych.

Słowa kluczowe: klej fibrynowy, regeneracja, leczenie ran

J. Transf. Med. 2021; 14: 225–237

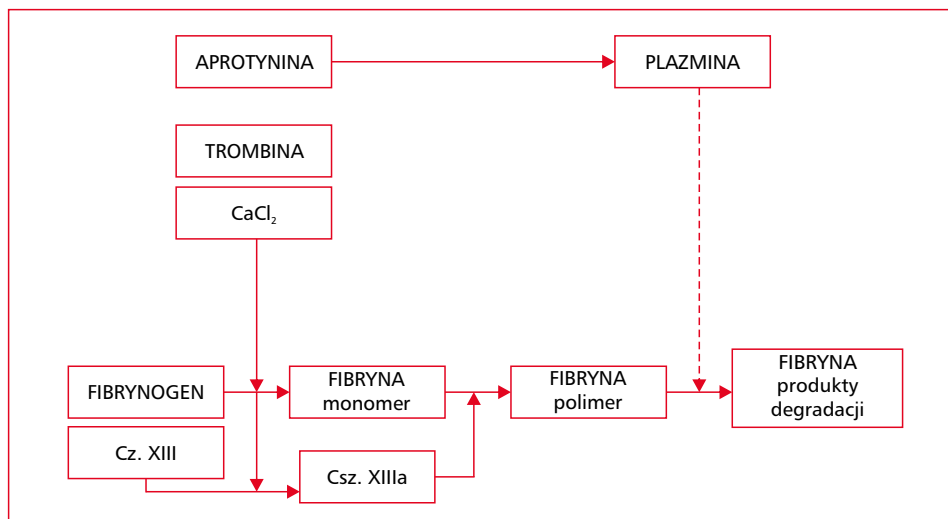
Wstęp

Naukowcy i klinicyści od lat poszukują taniego, wygodnego w aplikacji oraz niewywołującego odczynów alergicznych i zakażeń materiału stosowanego zarówno do zamykania i opatrywania ran, jak i wspomagającego ich leczenie. Jednym z rozwiązań, które stanowi alternatywę lub wsparcie dla nici chirurgicznych, są kleje syntetyczne, półsyntetyczne lub pochodzenia naturalnego. Kleje te wykazują właściwości adhezyjne polegające na przyleganiu do sąsiadujących tkanek poprzez

wiązania hydrofobowe, chemiczne, siły van der Waalsa lub siły elektrostatyczne. Szczególnie kleje pochodzenia naturalnego nasilają naturalne procesy gojenia tkanek oraz ich regeneracji, a jednocześnie bardzo szybko ulegają adsorpcji. Dodatkowo opatrunki z zastosowaniem klejów stanowią nieprzepuszczalną barierę dla mikroorganizmów i potencjalnych zanieczyszczeń. Kleje mogą być stosowane w połączeniu z niemi chirurgicznymi lub jako samodzielny opatrunek, na przykład w przypadku, gdy tkanka jest zbyt cienka lub za bardzo wrażliwa na zszywanie. Kleje

Adres do korespondencji: mgr Paulina Goczyńska, Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel. 22 349 6386, e-mail: pgoczyńska@ihit.waw.pl

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.



Rycina 1. Działanie kleju fibrynowego — symulacja procesu krzepnięcia

tkankowe produkowano na bazie między innymi takich substancji, jak fibrynogen, żelatyna, glikol polietylenowy, poliakrylan (np. cyjanoakrylan), siarczan chondroityny, kolagen, dekstran, albumina lub chitozan. Analizując publikacje naukowe dotyczące tego zagadnienia, stwierdzono, że najczęściej stosowanymi syntetycznymi preparatami są kleje oparte na cyjanoakrylanie, a w przypadku klejów naturalnych ich podstawowym składnikiem jest koncentrat fibrynogenu.

Cyjanoakrylany są polimerami powstałymi przez połączenie wielu cząsteczek cyjanoakrylanu etylu. Polimeryzacja w obecności wody zachodzi bardzo szybko, przez co cyjanoakrylany są stosowane bardzo powszechnie nie tylko w medycynie i przemyśle, ale także w życiu codziennym, jako tak zwane superkleje. Są to związki całkowicie izolujące ranę, wodoodporne i nieprzepuszczalne dla płynów ustrojowych, natomiast ze względu na zwiększone ryzyko powstania reakcji zapalnej cyjanoakrylany nie mogą być stosowane wewnętrznie. Przy zastosowaniu zewnętrznym cyjanoakrylany nie wykazują właściwości toksycznych, natomiast w niektórych, bardzo rzadkich przypadkach mogą powodować reakcje alergiczne [1–3].

Substancje pochodzenia naturalnego w odróżnieniu od związków syntetycznych i półsyntetycznych są całkowicie biodegradowalne. Ponadto układ immunologiczny nie rozpoznaje takiego biologicznego opatrunku jako ciała obcego, co powoduje brak inicjacji reakcji prozapalnej. Przykładem takiego preparatu jest dwuskładnikowy klej fibrynowy (FG, *fibrin glue*; FS, *fibrin sealant*) powstający po połączeniu roztworu koncentratu fibrynogenu z roztworem trombiny w chlorku wapnia. Koncen-

trat fibrynogenu zawiera dodatkowo czynnik XIII i fibronektynę. Oba roztwory, zmieszane w stosunku objętościowym 1:1, stanowią klej fibrynowy, którego zasada działania wykorzystuje mechanizm krzepnięcia zachodzący naturalnie w ustroju. Rozpuszczalny fibrynogen w momencie fuzji z trombiną przekształca się w nierozpuszczalną fibrynę, tak zwany włóknik, której zawiła sieć tworzy skrzep fibrynowy o właściwościach uszczelniających, hemostatycznych i wspomagających gojenie (ryc. 1). W celu opóźnienia rozpuszczania skrzepu, na przykład przy kontakcie opatrunku z tkanką o podwyższonych właściwościach fibrynolitycznych, dodatkowo wskazane jest stosowanie środków antyfibrynolitycznych takich jak aprotynina lub kwas aminokapronowy [4, 5].

Rola fibryny w procesie gojenia rany

Proces gojenia rany zachodzi w trzech etapach, poczynając od stanu zapalnego (I etap), poprzez namnażanie komórek (II etap) oraz przebudowę tkanki, prowadząc w ostateczności do zamknięcia rany i wytworzenia blizny (III etap). Skrzep fibrynowy nie tylko wykazuje działanie uszczelniające (hemostatyczne), ale jest także naturalnym rusztowaniem do adhezji, proliferacji oraz różnicowania komórek prekursorowych, na przykład fibroblastów. W pierwszych etapach regeneracji tkanki do sieci fibryny (tzw. stelażu) migrują komórki efektorowe oraz prekursorowe, a także przedostają się czynniki wzrostu, których działanie inicjuje gojenie. Swoiste tkankowo komórki macierzyste ulegają proliferacji, a następnie dojrzewają do swoich ostatecznych form. W ostatnim etapie skrzep się złuszcza,

a rana obkurcza, co kończy cały proces naprawczy. Regenerację dodatkowo nasila fibronektyna (NF, *fibronectin*) — glikoproteina odgrywająca rolę we wzroście, migracji, różnicowaniu i adhezji komórek. W trakcie gojenia skrzep jest sukcesywnie rozpuszczany przez plazminę, co umożliwia przebudowę dotychczasowej macierzy (sieci włókniaka oraz uwieczonych krwinek czerwonych, krwinek płytkowych itp.) do formy docelowej, czyli zdrowej tkanki [4–8].

Rys historyczny

Pierwsze próby wykorzystania białek osocza, fibrynogenu oraz fibryny przypadają na czasy I wojny światowej, podczas której Grey i Harvey po raz pierwszy użyli tamponów otrzymanych z fibryny do kontrolowanego tamowania krwawienia z narządów miękkich jamy brzusznej. Z kolei w 1940 roku Young oraz Medawar zastosowali osocze w charakterze naturalnego spoiwa do łączenia nerwów obwodowych, w 1944 roku zaś Cronkite połączył koncentrat fibrynogenu z trombiną wołową, uzyskując tym samym pierwszy klej fibrynowy, który zastosowano, jako środek utrwalający przeszczep skóry. Procedura opracowana przez Cronkite'a jest stale modyfikowana — zwiększane jest między innymi stężenie fibrynogenu lub dodawane są różne substancje czynne. Wprawdzie w 1949 roku zapoczątkowano produkcję klejów na bazie cyjanoakrylanów, jednak ze względu na pojawiające się coraz częściej reakcje alergiczne po ich zastosowaniu zaczęto się bardziej interesować klejami pochodzenia naturalnego, na przykład fibrynowymi. Efektem badań było wyprodukowanie w 1970 roku pierwszego komercyjnego kleju fibrynowego Tissucol (Immuno AG), otrzymanego z puli osocza. W latach 80. XX wieku wprowadzono do obrotu w Europie, Japonii i Kanadzie kolejne preparaty kleju fibrynowego otrzymanego ze zlewanego osocza, takie jak: Beriplast (ZLB Behring, Niemcy), Bolheal (Fujisawa, Japonia), Hemassel (Haemacure Corporation, Kanada), Tissel (Baxter, Austria), Tissucol (Baxter, Austria), Quixil (Omrix, Belgia). Natomiast pierwszym komercyjnym klejem dopuszczonym do obrotu w Stanach Zjednoczonych (stosunkowo późno, ponieważ dopiero w 1998 r.) był Tissel firmy Immuno AG (obecnie Baxter). Brak wcześniejszego zezwolenia Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) na stosowanie komercyjnych klejów fibrynowych wynikał z obaw dotyczących zwiększonego ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych wraz z pulowanym osoczem. Należy podkreślić, że w owym czasie

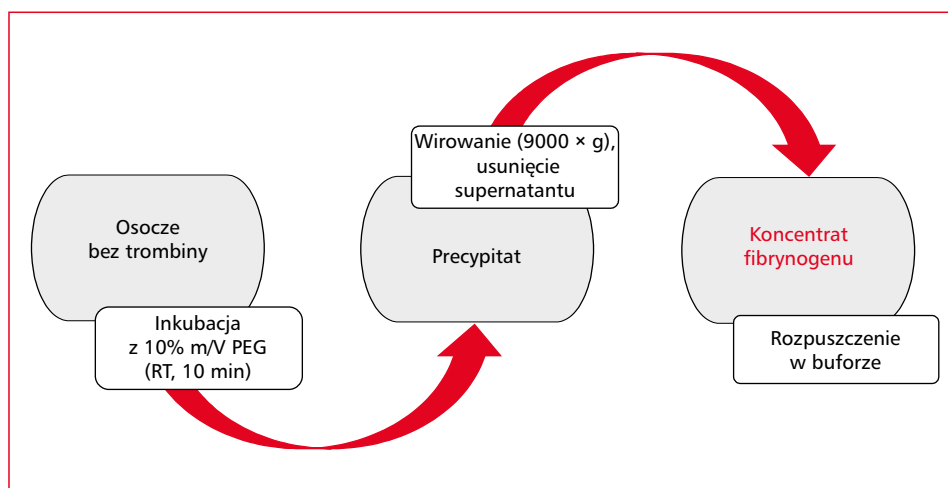
podczas frakcjonowania osocza nie stosowano jeszcze skutecznej w stosunku do większości klinicznie istotnych czynników zakaźnych metody inaktywacji rozpuszczalnik/detergent (SD, *solvent/detergent*). Dopuszczenie komercyjnych klejów tkankowych do użytku klinicznego w USA nastąpiło dopiero po wprowadzeniu udoskonalonych technik inaktywacji wirusów, między innymi nanofiltracji i wspomnianej wcześniej metody SD. Ze względu na brak możliwości stosowania komercyjnych klejów fibrynowych w USA w latach 1970–1998 opracowano wiele metod otrzymywania koncentratu fibrynogenu w warunkach laboratoryjnych [3, 4, 9–11].

Metody otrzymywania koncentratu fibrynogenu — podstawowego składnika kleju fibrynowego

Metody chemiczne

Pierwsze sposoby otrzymywania koncentratu fibrynogenu w warunkach laboratoryjnych oparto na metodzie precypitacji chemicznej, w której fibrynogen jest wytrącany z osocza pod wpływem substancji chemicznej (tzw. strącanie na zimno). Do precypitacji chemicznej można wykorzystywać siarczan amonu, eter, etanol, glikol polietylenowy (PEG, *polyethylene glycol*) lub glicynę. Po dodaniu do osocza w odpowiedniej proporcji jednej z tych substancji, a następnie inkubacji otrzymanej mieszaniny w ściśle zaprogramowanych warunkach następuje wytrącenie precypitatu fibrynogenu, który poddaje się wirowaniu. Po odwirowaniu supernatant jest odrzucany, a otrzymany fibrynogen rozpuszczany do pożądanej objętości, na przykład w buforze cytrynianowym (ryc. 2). Tak przygotowany preparat może być przechowywany do 3 tygodni w temperaturze -20°C .

W celu otrzymania większego stężenia fibrynogenu zwiększano stężenie PEG (o 10–15%) lub dodawano etap zamrożenia i rozmrożenia uzyskanego precypitatu (etap krioprecypitacji). Niewątpliwą zaletą chemicznej metody precypitacji jest otrzymywanie koncentratu fibrynogenu o wyższym stężeniu fibrynogenu niż metodą krioprecypitacji. Jednakże, wybierając precypitację chemiczną, należy wziąć pod uwagę, że związków chemicznych stosowanych w metodzie nie da się całkowicie wyeliminować z preparatu końcowego. Dodatkowo zwiększając stężenie PEG w celu zwiększenia wydajności metody, zwiększa się także ilość zanieczyszczeń w preparacie końcowym. Pozostałe w śladowych ilościach związki chemiczne mogą zmienić właściwości fizykochemiczne kleju fibrynowego. Na przykład pozostałości etanolu mogą przyspieszać krzepnięcie



Rycina 2. Schemat chemicznej metody otrzymywania koncentratu fibrynogenu z wykorzystaniem glikolu polietylenowego (PEG, *polyethylene glycol*); RT — temperatura pokojowa, % m/V — stężenie masowo-objętościowe, g — siła wirowania

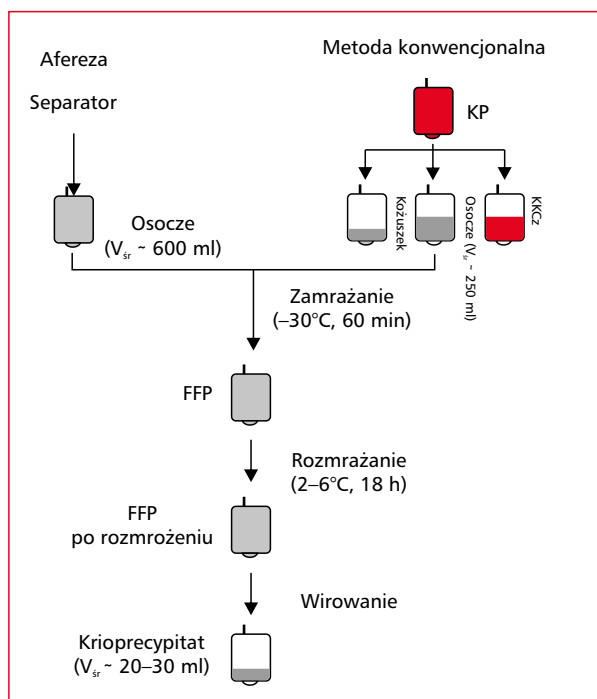
oraz indukować działanie czynnika XIII, przez co powstający skrzep może być mniej odporny na rozciąganie. Dodatkowo preparatyka prowadzona nawet przy zastosowaniu sterylnego sprzętu jednorazowego użytku, ale w systemie otwartym, jak w przypadku precipitacji chemicznej, znacznie zwiększa ryzyko zanieczyszczeń bakteryjnych. Dlatego też ze względu na pewne ograniczenia metod chemicznych, takich jak wspomniana już konieczność stosowania sterylnych odczynników i sterylnego sprzętu jednorazowego użytku oraz konieczność prowadzenia preparatyki w systemie otwartym z wykorzystaniem pomieszczeń czystych (klasa czystości A), coraz bardziej zaczęto interesować się metodą krioprecipitacji, umożliwiającą otrzymywanie koncentratu fibrynogenu w układzie zamkniętym, ograniczającym ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych [10, 12, 13].

Metoda krioprecipitacji

Materiałem wyjściowym do otrzymania koncentratu fibrynogenu metodą krioprecipitacji jest osocze autologiczne lub allogeniczne. Osocze można otrzymać w wyniku rozdziału pobranej krwi pełnej lub metodą plazmaferezy manualnej lub automatycznej. Osocze allogeniczne musi być poddane procedurze karencji lub inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych przy zastosowaniu jednego z systemów do inaktywacji (Theraflex MB Plasma, Mirasol PRT, Intercept) oraz musi być zgodne w układzie AB0 i Rh D z grupą krwi biorcy. Metoda krioprecipitacji polega na procedurze, podczas której jednostka świeżo mrożonego osocza (FFP, *fresh frozen plasma*) jest

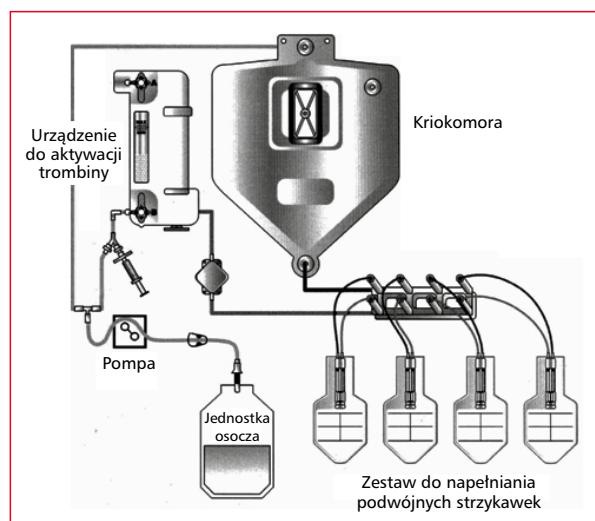
rozmrzazana w sposób kontrolowany w 2–6°C, a następnie wirowana w celu otrzymania krioprecypitatu — preparatu o objętości od 20 ml do 30 ml bogatego w białka osocza: fibrynogen, fibronektynę, czynnik VIII, IX oraz von Willebranda (ryc. 3). Tak powstały preparat może być przechowywany do 12 miesięcy w temperaturze –80°C bądź do 4 godzin w temperaturze pokojowej [2, 4, 5, 9].

Wprawdzie stężenie fibrynogenu w koncentracie jest mniejsze niż w przypadku precipitacji chemicznej, jednak niewątpliwą zaletą metody krioprecipitacji jest możliwość preparatyki w układzie zamkniętym z wykorzystaniem zgrzewarki do sterylnego łączenia drenów (SCD, *sterile condition device*), co znacznie ogranicza ryzyko przeniesienia zakażeń z koncentratem fibrynogenu. W celu zwiększenia stężenia fibrynogenu czasami stosuje się metodę podwójnej krioprecipitacji. Warto podkreślić, że koncentraty fibrynogenu otrzymywane w warunkach laboratoryjnych nie są wystandaryzowane tak jak produkty komercyjne, których każda ampułka danej serii zawiera taką samą ilość substancji czynnej. Stężenie koncentratu fibrynogenu zależy od wielu czynników, między innymi od jakości osocza wyjściowego, a to z kolei od właściwości osobniczych dawcy oraz od warunków pobierania, preparatyki i przechowywania. Średni czas potrzebny do uzyskania koncentratu fibrynogenu w warunkach laboratoryjnych z osocza wynosi około 2 dni, licząc od czasu pobrania krwi/osocza. Dlatego też czas preparatyki należy wziąć pod uwagę przy ustalaniu terminu zabiegu, szczególnie w przypadku, gdy stosowany będzie autologiczny koncentrat fibrynogenu [10, 12, 13].



Rycina 3. Otrzymywanie koncentratu fibrynogenu metodą krioprecypitacji. KP — krew pełna, KKCz — koncentrat krwinek czerwonych, FFP (*fresh frozen plasma*) — osocze świeżo mrożone, V_{sr} — średnia objętość

W celu skrócenia czasu preparatyki opracowano automatyczny, pracujący w układzie zamkniętym system CryoSeal (Thermogenesis, Stany Zjednoczone), w którym w wyniku preparatyki jednej jednostki osocza otrzymuje się po 4 porcje koncentratu fibrynogenu i roztworu trombiny. System składa się z urządzenia, które zawiera komorę krioprecypitującą, zestawu do otrzymywania trombiny (TPD, *Thrombin Processing Device*) oraz zestawu 4 par strzykawk (po 3 ml) oznakowanych kodem kreskowym. Koncentrat fibrynogenu jest otrzymywany na drodze krioprecypitacji, trombina zaś powstaje w wyniku aktywacji protrombiny obecnej w osoczu przez ceramiczne kulki o ujemnym ładunku. Po zakończeniu preparatyki strzykawki napełniane są taką samą objętością roztworu trombiny i koncentratu fibrynogenu (ryc. 4). Podczas aplikacji roztwory się mieszają, tworząc klej fibrynowy. Cała procedura zajmuje około 60 minut. Dostępny jest także system Vivostat (Vivostat A/S, Dania), w którym zamiast osocza stosowana jest pobierana od pacjenta krew pełna, poddawana precypitacji chemicznej zamiast krioprecypitacji. Do otrzymania koncentratu fibrynogenu oraz trombiny wykorzystuje się tu mieszaninę biotyna-batroksobina i bufory o odpowiednio dobranych wartościach pH. Cała procedura otrzymania preparatów przy



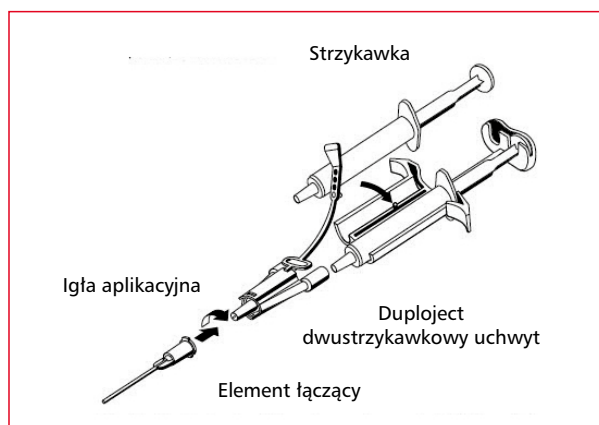
Rycina 4. Schematyczna budowa systemu CryoSeal (Thermogenesis)

zastosowaniu systemu Vivostat zajmuje około 30 minut [8, 10].

Klej fibrynowy — właściwości oraz metody aplikacji

Właściwości fizykochemiczne kleju zależą przede wszystkim od stężenia trombiny i fibrynogenu. Im większe stężenie trombiny, tym szybciej utworzy się skrzep. Na przykład przy niskim stężeniu trombiny, wynoszącym 400 IU/ml, skrzep tworzy się w ciągu minuty, a przy stężeniu 2000 IU/ml oraz proporcji objętości trombina/koncentrat fibrynogenu w stosunku 3:1 — powstaje zaledwie w ciągu kilku sekund. Wyższe stężenie trombiny stosowane jest w przypadku konieczności szybkiego uszczelnienia rany, natomiast mniejsze wtedy, gdy zabieg wymaga czasu i precyzji, na przykład w trakcie przeszczepiania skóry, gdy tkanka przed przymocowaniem musi zostać wymodelowana i dopasowana. Z kolei im wyższe stężenie fibrynogenu, tym siły przylegania do tkanki (adhezja) są większe, co korzystnie wpływa na tempo hamowania krwawienia. Czasem trombina zastępowana jest batroksobiną — enzymem trombino-pochodnym z grupy proteaz serynowych, pochodzącym z jadu żmii *Bothrops moojeni*. Batroksobina ma większe powinowactwo do fibrynogenu niż trombina, a dodatkowo jej aktywność nie jest hamowana przez antytrombinę i jej homologi [6, 9, 14–17].

Dotychczas opracowano wiele modyfikacji klejów fibrynowych. Ponieważ klej fibrynowy jest bezbarwnym preparatem, to w celu uwidocznienia pokrytych nim miejsc dodawane są do niego bar-

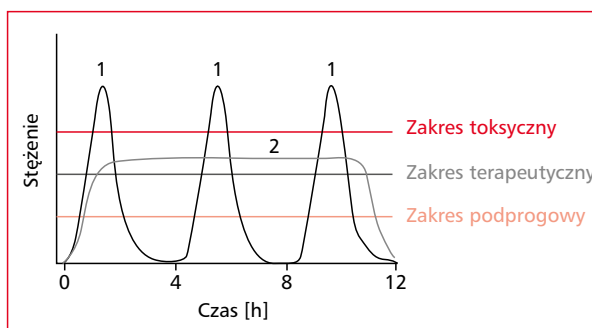


Rycina 5. Strzykawka typu DUPLOJECT do aplikacji kleju fibrynowego (źródło: charakterystyka produktu leczniczego Tisseal — http://chpl.com.pl/data_files/2012-12-03_v2_20121122_tisseal_frozen_spc.pdf, data dostępu: 10.10.2021)

wniki (np. indygo karmin), co znacznie ułatwia jego aplikację. W celu poprawy właściwości fizycznych prowadzone są prace nad opracowaniem mieszaniny fibryny z innymi materiałami (hybryd), na przykład stworzenia połączenia fibryna–chitozan lub fibryna–alginian. Dzięki temu zakres stosowania klejów może się znacznie rozszerzyć. Oprócz tego rodzaju modyfikacji w proporcjach czy też składzie klejów można dodawać do nich różne substancje czynne, takie jak antybiotyki lub komórki macierzyste (sekcja „Klej fibrynowy jako nośnik substancji czynnych”). Kleje tkankowe bardzo szybko wchłaniają się w miejscu ich aplikacji (średnio po 3 tygodniach od nałożenia opatrunku) [7, 17].

Komercyjne kleje fibrynowe (Tisseal, Beriplast itd.) występują w postaci liofilizatu lub zamrożonego preparatu. Preparat taki, przygotowywany bezpośrednio przed użyciem, jest rozpuszczany w specjalnym buforze lub rozmrażany w temperaturze podanej w ulotce. Preparaty otrzymywane w warunkach laboratoryjnych przechowuje się przede wszystkim w stanie zamrożenia, a rozmraża w temperaturze 37°C. Klej aplikuje się przez zmieszanie jego dwóch podstawowych składników, czyli koncentratu fibrynogenu i roztworu trombiny.

Składniki kleju łączy się (*ex tempore*) w miejscu krwawienia, co powoduje krzepnięcie fibryny. Można je łączyć jednocześnie bądź sekwencyjnie. W przypadku jednoczesnej aplikacji obu substancji wykorzystuje się dwustrzykawkowy zestaw zakończony wspólną kaniulą, którą w razie potrzeby (np. w przypadku trudno dostępnego miejsca aplikacji, operacji endoskopowej) można przedłużyć, na przykład teflonową rurką (ryc. 5) [2, 10].



Rycina 6. Kinetyka uwalniania: 1) zwykłej postaci leku, 2) leku o przedłużonym działaniu

Składniki kleju fibrynowego można także połączyć sekwencyjnie na płytce Petriego, a powstałą w wyniku połączenia cienką warstwę kleju (wyglądem przypominającą błonę) przenieść za pomocą narzędzi na pole operacyjne. W niektórych zabiegach, na przykład w przypadku zabiegu przeszczepiania skóry, składniki kleju można zaaplikować oddzielnie — roztwór trombiny na przykład na mięśnie twarzy, a roztwór fibrynogenu na przeszczepianą tkankę. W przypadku gdy występuje konieczność zastosowania kleju fibrynowego na dużej powierzchni operacyjnej lub w miejscu o małym krwawieniu, preparat podaje się w formie sprayu. W ten sposób otrzymuje się bardzo cienkie warstwy fibryny. Objętość stosowanych porcji kleju zależy od wielu czynników, między innymi od metody aplikacji (strzykawka/spray), typu miejsca (sucha/wilgotna tkanka, dobre/złe przyleganie), wielkości zaopatrywanego miejsca oraz obecności lub braku krwawienia. Doświadczalnie wykazano, że 1 cm³ kleju wystarcza na pokrycie 10 cm² powierzchni w przypadku użycia strzykawki oraz 25 cm² w przypadku zastosowania sprayu [2, 3].

Klej fibrynowy jako nośnik substancji czynnych

Unikatowe cechy fibryny, jak struktura sieci, biogodność, kontrolowana biodegradowalność czy umiejętność celowanego dostarczenia substancji usieciowanych, czynią z niej odpowiedni nośnik dla substancji czynnych, takich jak między innymi antybiotyki, chemioterapeutyki, czynniki wzrostu oraz komórki macierzyste, bakteriofagi lub wektory genetyczne. Porównując kinetykę działania leku (ryc. 6, krzywa 1) i jej usieciowanej formy (krzywa 2) można zaobserwować, że działanie substancji w nośniku charakteryzuje się wydłużonym czasem działania, zlokalizowanym w odpowiednim miejscu, co powoduje, że stężenie substancji czynnych

we krwi nie ulega wahaniom (tzw. zakres terapeutyczny jest wyższy od podprogowego i niższy od toksycznego). Dzieje się tak dzięki stałemu, powolnemu uwalnianiu substancji z nośnika, co sprawia, że terapia usieciowanymi substancjami jest skuteczniejsza [18].

Klej fibrynowy z dodatkiem leków przeciwbólowych (np. lidokainy, sisomycyny, doksorubicyny) zastosowany miejscowo może pomóc w farmakoterapii pooperacyjnej. Lekarze z ośrodka Harbin Medical University z powodzeniem wykorzystali klej z dodatkiem lidokainy do uśmierzania bólu pooperacyjnego u pacjentek po operacji powiększenia piersi oraz u osób po usunięciu migdałków podniebiennych. Dostarczanie cytostatyków na nośniku fibrynowym może stanowić alternatywę dla wyniszczającej organizm chemioterapii ze względu na punktowe działanie preparatu. Mezenchymalne komórki macierzyste (MCS, *mesenchymal stem cells*) zawieszane w sieci fibryny wykorzystano do rekonstrukcji przelyku (autoprzyszczep komórek zrębu), regeneracji uszkodzonych nerwów obwodowych oraz regeneracji skóry [19–22].

Otwarta rana stanowi wrota zakażenia dla mikroorganizmów, klej fibrynowy zaś (podobnie jak osocze) jest idealnym podłożem do ich namnażania się. Pomimo że udowodniono doświadczalnie, iż fibryna opóźnia dotarcie przez ranę do ustroju mikroorganizmów, to w niektórych przypadkach, w celu zahamowania rozwoju infekcji bakteryjnej, do jednego z dwóch składników kleju dodaje się antybiotyki (F.L. Macrae, C. Duval i wsp.). Stwierdzono krótszy czas gojenia rany, a czas działania antybiotyku znacznie wydłużony, co przeciwdziała powstawaniu groźnej lekooporności. W przypadku *Staphylococcus aureus* udowodniono z jednej strony, że bakteria aktywuje protrombinę przez własne koagulazy, tworząc dla siebie „tarcze” z fibryny, z drugiej zaś wykazano, że adhezja gronkowca do fibryny, ułatwia organizmowi usunięcie tej bakterii z organizmu. Naukowcy z Kliniki Kardiochirurgii Uniwersytetu Tokijskiego ocenili skuteczność miejscowego dostarczania wankomycyny w kleju fibrynowym u szczurów z infekcją *Staphylococcus aureus* [szczep MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*)] szerzącą się często w szpitalach. Po zastosowaniu kleju z wankomycyną w surowicy gryzoni wykrywano małe ilości wankomycyny, w badaniu mikrobiologicznym zaś nie zaobserwowano obecności bakterii, co oznacza, że miejscowe podanie antybiotyku w kleju doprowadziło do ustąpienia infekcji, bez większego wpływu leku na resztę organizmu. Sprawdzone także uwalnianie wankomycyny z fibryny i wykonano test krążkowo-

-dyfuzyjny na podłożu z bakterią *Staphylococcus aureus* MRSA. Wankomycyna uwalniała się z nośnika fibrynowego przez 14 dni, wykazując cały czas silne działanie bakteriobójcze. Należy jednak brać pod uwagę, że połączenie antybiotyku ze składnikami kleju może zmodyfikować cechy fizyczne fibryny, na przykład zmienić czas krzepnięcia kleju lub siłę adhezji do tkanki. Grecto i wsp. udowodnili, że cefotaksym zaburza formowanie skrzepu. Zaobserwowano także wpływ mezocyliny na siłę adhezji kleju. W badaniach Kram i wsp. wykazano z kolei, że gentamycyna i neomycyna wydłużają czas krzepnięcia. Dlatego też zawsze przed zastosowaniem kleju z dodatkiem różnych leków należy sprawdzić w warunkach laboratoryjnych właściwości i czas powstającego skrzepu [7, 14, 23–25].

W niektórych przypadkach, na przykład przy powstaniu biofilmu bakteryjnego lub przy zakażeniu szczepem lekoopornym, stosowanie środka bakteriobójczego/bakteriostatycznego może się okazać niewystarczające. Najnowsze doniesienia naukowe informują o pojawianiu się bakterii opornych na większość dostępnych antybiotyków, co sugeruje, że w przyszłości leki te mogą być całkowicie bezużyteczne. Rozwiązaniem wydaje się stosowanie terapii opartej na wykorzystaniu bakteriofagów. Naukowcy pod przewodnictwem Evgenii Rubalskii zbadali możliwość zastosowania faga PA5 w połączeniu z klejem fibrynowym. Za pomocą skaningowej mikroskopii elektronowej (SEM, *scanning electron microscopy*) sprawdzono biogodność bakteriofagów osadzonych w sieci fibrynowej, prześledzono ich uwalnianie oraz zmierzono aktywność przeciw *Pseudomonas aeruginosa* — bakterii oportunistycznej, odpowiedzialnej za większość zakażeń wewnątrzszpitalnych. Wykazano, że liczne bakteriofagi równomiernie wbudowały się w sieć fibryny, a klej z fagami charakteryzował się identyczną strukturą co klej kontrolny. Godzinę po immobilizacji faga PA5 zaobserwowano ich uwalnianie, które trwało nieustannie do momentu rozpadu fibryny (ok. 11 dni). Dodatkowo pozostałości skrzepu (rozpuszczona fibryna) nie wpływały na infekcyjność fagów, a prawdopodobnie działały bakteriobójczo.

Wraz z klejem fibrynowym do ustroju można dostarczać także inne typy wirusów, na przykład wektory wirusowe z transgenami. W 2010 roku pojawiły się doniesienia o skutecznym wykorzystaniu fibryny z wektorem adenowirusowym zawierającym transgen β -galaktozydazy do transformacji komórek eukariotycznych. Komórki transfekowane w mieszaninie kleju fibrynowego z wektorem zawierały więcej transkryptów β -galaktozydazy

niż te transfekowane samym wirusem. Wiedza o pomocniczym działaniu kleju fibrynowego może być istotna podczas ulepszania technik celowanego leczenia chorób genetycznych (brak danego enzymu, leczenie miejscowe) bądź uzyskania skuteczniejszych szczepionek wektorowych [27].

Zastosowanie kliniczne

Klej fibrynowy znalazł szerokie zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny jako preparat uszczelniający, spajający, wspomagający gojenie lub ułatwiający celowane dostarczanie substancji czynnych. Zmiany w stężeniach jego dwóch podstawowych składników, co podkreślano już wcześniej, znacznie wpływają na charakter skrzepu [3, 9, 13].

Chirurgia regeneracyjna

W medycynie regeneracyjnej fibrynę wykorzystuje się między innymi do rekonstrukcji układu kostnego, w którym jej sieć stanowi stelaż i substancję pomocniczą dla gruzu kostnego bądź komórek kościotwórczych, umieszczanych w miejscu ubytku kości — uszczerbku, wykruszenia, złamania itp. Zazwyczaj w chirurgii regeneracyjnej ubytki kości są uzupełniane przeszczepami tkanki kostnej lub implantami z tworzywa sztucznego, na przykład ze stali nierdzewnej. Homogennych bio-przeszczepów jest jednak zbyt mało, a syntetyczne uzupełnienia kości są zazwyczaj źle zintegrowane, niedopasowane i ulegają zwłóknieniu, zamiast generować namnażanie pożądaných komórek kościotwórczych. Nowoczesny biosubstytut kości powinien zawierać rusztowanie (tu sieć fibryny), gruz kostny lub osteoblasty oraz substancje pobudzające prawidłowy wzrost i rozwój nowych komórek kostnych. W przypadku uszkodzeń stawów bądź złamań drobnoziarnistych, w których występują małe odłamki i odkruszenia kości, unieruchomienie przeszczepu za pomocą tradycyjnych metod (z wykorzystaniem metalowych płytek, drutów oraz śrub) jest niemożliwe. Uszkodzenia mniejsze niż 1 cm można „naprawić”, stosując gruz kostny w połączeniu z fibryną. Klej fibrynowy — w porównaniu do takich materiałów jak na przykład druty — jest w pełni naturalny, jego składniki mogą być pochodzenia autologicznego, a jego właściwości można modyfikować przez zmianę stężenia podstawowych składników. Dodatkowo, w celu poprawy gojenia rany, preparat można wzbogacić osoczem bogatopłytkowym bądź koncentratem krwinek płytkowych, które zawierają liczne czynniki wzrostu wspomagające regenerację tkanek (PDGF, TGF itd.) Taki implant wykazuje właściwości osteoin-

dukcji i osteokondukcji, a dodatkowo jest całkowicie biogodny, przez co pacjent nie musi przechodzić reoperacji usuwania śrub czy drutów. Ponadto podczas krzepnięcia fibryna integruje wszystkie elementy przeszczepu i tkanek, co znacznie ułatwia pracę operującego. Klej sprawdza się także w naprawie uszkodzonych chrząstek, ścięgien czy więzadeł. Naukowcy z ośrodka w São Paulo usunęli u szczurów 5 mm części kości udowej, po czym uzupełniali ją mieszaniną fibryny, fosforanu wapnia i komórek macierzystych. Po czasie rekonwalescencji zaobserwowali samoistne różnicowanie komórek w osteoblasty oraz stopniowe odkładanie macierzy kostnej na fibrynowym rusztowaniu (C.V. Cassaro, L.A. Justuli, 2019). Inna grupa naukowców, pochodzących z Chin, zrekonstruowała ucho królika, stosując hodowany *in vitro* stelaż fibrynowy wzbogacony chondrocytami (A. Noori, S.J. Ashrafi, 2017). W związku z dalszym postępowaniem technologicznym kolejnych szans na wykorzystanie fibryny można upatrywać także w biodruku 3D [9, 18, 28].

Klej fibrynowy oprócz ortopedii stosuje się także w urologii rekonstrukcyjnej. Podczas badań w ośrodku w Teksasie u 17/18 mężczyzn z powroźdzeniem (brak krwiaków, nie stwierdzono seromy) wykonano rekonstrukcję narządów rodnych z wykorzystaniem tego preparatu. Tylko w jednym przypadku stwierdzono pewne komplikacje, co wynikało ze stanu przedoperacyjnego pacjenta i złożoności przeprowadzonego zabiegu [29].

Medycyna estetyczna

W chirurgii estetycznej klej fibrynowy jest wykorzystywany przede wszystkim do usuwania dużych obszarów skóry lub przytwierdzania jej przeszczepów, na przykład po oparzeniach (szczególnie twarzy czy dłoni). Na podstawie wielu doświadczeń stwierdzono, że wykorzystanie kleju w operacjach estetycznych zwiększa szansę przyjęcia się przeszczepu skóry. Przeszczep taki mocniej przylega do tkanek, ma dłuższą żywotność, powstaje mniej krwiaków, a rana nie wymaga specjalnego drenażu. Sam szew jest bardziej elastyczny, a powstające ostatecznie blizny są bardziej estetyczne niż te powstałe po szyciu nićmi chirurgicznymi, co w chirurgii estetycznej ma ogromne znaczenie. Co ważne, klej może mieć zastosowanie podczas skomplikowanych operacji, wykonywanych w trudno dostępnych dla operatora miejscach lub narażonych na zgięcia czy rozciąganie. Sprawdzone doświadczalnie, że ma zastosowanie w zabiegu liftingu twarzy, na przykład w modelowaniu szyi z zawieszeniem mięśni i powięzi. Klej wykorzystuje się także przy oczyszczaniu ran pooperacyj-

niowych, przy operacjach szczękowo-twarzowych, w zabiegach otorynolaryngologicznych, na przykład w trakcie rekonstrukcji żuchwy czy uzupełniania pustych przestrzeni powstałych po interwencji chirurgicznej (jak przy rozwarstwieniu tkanki). Po kuracji z fibryną częstotliwość powstawania seromy (patologicznej formy wysięku surowiczego) u pacjentów jest mniejsza, co udowodniono między innymi podczas operacji piersi z preparacją pachy. U około 100 pacjentów zakwalifikowanych do operacji twarzy, u których zastosowano klej fibrynowy, wyeliminowano konieczność stosowania drenów, opatrunków oraz bielizny uciskowej. Nie obserwowano pooperacyjnych komplikacji, natomiast stwierdzono zwiększone zadowolenie i lepsze samopoczucie operowanych osób. W innym badaniu z zastosowaniem kleju fibrynowego odnotowano dodatkowo znaczny wzrost ziarniny w ranie. Lekarze z Uniwersytetu Południowej Alabamy dokonali przeglądu archiwalnych kart pacjentów, którzy trafili do szpitala z poparzeniami około 10% ciała, i porównali efekty zastosowania dwóch technik przytwierdzania przeszczepów skóry: przy zastosowaniu kleju fibrynowego (grupa badana) i przy zastosowaniu zszywek (grupa kontrolna). W grupie badanej (z wykorzystaniem fibryny) znacznie rzadziej występowały odrzucenia przeszczepu, a pacjenci byli wypisywani ze szpitala średnio 2 dni wcześniej niż osoby z grupy kontrolnej (Ch.C. Butts, J. Sahawneh, 2015). W innym badaniu, w którym przeprowadzono konturowanie szyi z zastosowaniem kleju, zaobserwowano skrócenie czasu rekonwalescencji z 7–10 dni, do 2–3 dni, a także zmniejszenie obrzęku, wybroczyn oraz spadek częstotliwości występowania seromy. Zespół badawczy z ośrodka w Kalifornii w trakcie liftingu całej twarzy tylko jedną połowę traktował klejem fibrynowym. Po 24 godzinach od operacji w części twarzy, gdzie stosowano klej fibrynowy, zebrano tylko 10 ml płynu surowiczego, w drugiej połowie zaś zebrano trzykrotnie większą objętość płynu (E. Mononey, C. Loh, 2009). W badaniach przeprowadzonych w ośrodku w Filadelfii zaobserwowano skrócenie czasu trwania operacji (o ok. 40 min), czasu rekonwalescencji (o ok. 3 dni) oraz zmniejszenie konieczności stosowania podczas powrotu do zdrowia podciśnieniowej terapii ran u pacjentów z przeszczepem skóry o średniej grubości (STSG, *split-thickness skin grafting*) wykonanych z wykorzystaniem fibryny (C.L. Mullens, C.A. Mess, 2019). Lekarze z ośrodka w Nottingham zastosowali preparat fibryny do usunięcia torbieli włosowej (pilonidalnej), będącej przewlekłym stanem zapalnym i po dwóch turach łyżeczowania

otrzymali skuteczność metody na poziomie 97% (T.S. Sian, P.J.J. Herod, 2018) [9, 26, 30–36].

Inne zastosowania

Oprócz szerokiego wykorzystania w medycynie regeneracyjnej oraz chirurgii estetycznej klej fibrynowy znalazł również zastosowanie w chirurgii ogólnej, stomatologii, chirurgii okulistycznej, laryngologii, neurochirurgii, chirurgii sercowo-naczyniowej, torakochirurgii, ginekologii czy urologii.

Preparat ten stosowany jest u pacjentów z niedoborami czynników krzepnięcia (hemofilia A, B, lub choroba von Willebranda), którzy muszą być poddani zabiegowi operacyjnemu lub ekstrakcji zęba. Klej sprawdza się także jako substancja hemostatyczna u osób przyjmujących leki przeciwzakrzepowe, u których samoczynne krzepnięcie jest utrudnione/wydłużone. W przypadku zastosowania kleju fibrynowego nie ma konieczności odstawiania antykoagulantów. Wykorzystanie fibryny jako substancji hemostatycznej może wpłynąć na spadek sumy przetaczanych składników krwi (np. FFP bogatego w czynniki krzepnięcia), co sprzyja racjonalnej gospodarce krwią. Klej ponadto przylega do powierzchni o trudnej przyczepności, na przykład śliskich, wilgotnych tkanek, co umożliwia stosowanie go w chirurgii narządów miękkich. Ryzyko krwawień z jąder, wątroby, nerek, śledziony czy trzustki jest dzięki temu mniejsze, a ich mięsz jest znacznie częściej oszczędzany przed całkowitą lub częściową resekcją. Udowodniono także, że klej zdaje egzamin podczas endoskopowej operacji wrzodów żołądka, pękniętych żyłaków przełyku czy zamykania przetok okołoodbytnicznej, odbytniczo-pochwowej. Lekarze z Korei Południowej wśród 78 ze 160 pacjentów zastosowali klej fibrynowy do przymocowania siatki chirurgicznej podczas operacji przepukliny pachwinowej. Grupa pacjentów, u których zastosowano klej, wymagała mniej środków przeciwbólowych w stosunku do grupy osób, w której zastosowano tradycyjne zszywki (H. Vossoughinia, M.A. Zarringhalam, 2020).

Na uniwersytecie Marmara sprawdzono skuteczność fibryny zastosowanej z dodatkiem komórek macierzystych tkanki tłuszczowej (ATSCs, *adipose tissue stem cells*) w zabiegu opóźnionej replantacji zębów u szczurów. Klej z komórkami macierzystymi wykorzystany do spojenia zębów przyspieszył regenerację oraz zmniejszył ankylozę (zesztywnienie zębów będące częstym powikłaniem po replantacji zębów) o 61% w porównaniu z grupą kontrolną (S. Demirel, M.E. Yalvac, 2016). Naukowcy z ośrodka w Ahmedabad sprawdzili żywotność komórek macierzystych miazgi zęba

(HDPS, *human dental pulp stem cell*) w rusztowaniach 2D oraz 3D wykonanych z różnych stężeń kleju fibrynowego i zaobserwowali, że 25-procentowy klej fibrynowy przedłuża żywotność HDPS, co może mieć duże znaczenie w endodoncji regeneracyjnej (A. Parmar, N.A. Ansari, 2020) [9, 36–40].

Klej jest powszechnie stosowany także w chirurgii oka. Szybie tkanek oczu niemi chirurgicznymi może doprowadzić do zaczerwienienia, podrażnienia, infekcji, a nawet, w najgorszym wypadku do odrzucenia przeszczepu. Dlatego stosowanie naturalnych klejów tkankowych (np. fibryny) jest bezpieczniejszą i wygodniejszą formą spajania tkanek w oftalmologii. Klej fibrynowy stosowano między innymi w rekonstrukcji oczu, operacji powiek, zamykaniu spojówek po usunięciu przerostów, operacji zęza, zamykaniu perforacji i owrzodzeń rogówki, przeszczepie rogówki czy zapobieganiu przeciekom z rany po operacji jaskry. Klej fibrynowy z powodzeniem zastosowano podczas przeszczepu owodni, przy ostrym rumieniu wielopostaciowym z powikłaniami (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*). W badaniu z 2021 roku po zastosowaniu fibryny podczas przeszczepu błony owodniowej u pacjentów z naroślą na oku (tzw. skrzydlikiem) nie zaobserwowano żadnych powikłań pooperacyjnych.

Klej wykorzystują także otolaryngolodzy, na przykład podczas tympanoplastyki, usunięcia migdałków, a także pokrewnych zabiegów z obszaru szyi i głowy. Lekarze z Catholic University of Korea opisali wykorzystanie komercyjnego kleju Tissel do nowatorskiego, endoskopowego usuwania angiofibromy w jamie nosowo-gardłowej. Guz ten podczas operacji endoskopowych powoduje obfite krwawienia, co uniemożliwia przeprowadzenie zabiegu i grozi powikłaniami. Technika endoskopowa pozwala jednak na zmniejszenie nawrotów choroby. Za pomocą kleju uszczelniono naczynia krwionośne, unikając przy tym wykonania embolizacji doprowadzającej do dalszych pooperacyjnych komplikacji (J.S. Kim, D.H. Kim, 2020). Lekarze z kilku ośrodków w Iranie w celu usunięcia u pacjentki przetoki gardłowo-skrónej (PCF, *pharyngocutaneous fistula*) powstałej po całkowitym usunięciu krtani zastosowali endoskopowy zastrzyk z fibryny. Po upływie miesiąca zauważono zamknięcie przetoki, co sugeruje, że klej fibrynowy można skutecznie stosować do zamykania takich i podobnych przetok w otolaryngologii (H. Vossoughinia, M.A. Zarringalam, 2020) [9, 25, 39–42].

Klej znalazł także zastosowanie w neurochirurgii. Płyn mózgowo-rdzeniowy w większości składa się z wody (ok. 99%) z małą zawartością białek, dlatego nie ma właściwości wytwarzania czopu he-

mostatycznego. Zastosowanie klejów fibrynowych przeciwdziała wyciekowi płynu mózgowo-rdzeniowemu w czasie na przykład naprawiania opony twardej lub zamknięcia śródczaszkowej przepukliny oponowo-mózgowej. Lekarze z ośrodka w Rzymie zastosowali u swoich 22 pacjentów poddawanych operacjom kręgosłupa lub czaszki Hemopatch z dodatkiem fibryny. U żadnego z 22 pacjentów nie stwierdzono wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego. Oprócz tego stwierdzili skuteczność stosowanego preparatu podczas dekompresji mikronaczyniowej, rizotomii, usunięcia wyrostków kolczystych i łuków kręgowych (tzw. laminectomii) lub kraniotomii guza. Wyniki badań na modelu zwierzęcym (szczury) wykazały, że fibrynę można wykorzystywać jako nośnik czynników neurotropowych do celowanej terapii [9, 43].

Klej w chirurgii sercowo-naczyniowej stosuje się w charakterze uszczelnacza skomplikowanych szwów, zespołów naczyń krwionośnych oraz substancji do unieruchamiania cewników żylnych (tzw. kaniuli). Udokumentowano jego skuteczne działanie w przypadku poważnego krwawienia ze śródpiersia, surowiczego wycieku z osierdzia czy uszczelnienia szwów wykonanych na tętnicy. W jednym z badań zasugerowano możliwość wykorzystania kleju z dodatkiem CTGF (czynnika wzrostu pobudzającego produkcję tkanki łącznej, np. elastyny) do pokrycia protez naczyniowych. Z. Yan, J. Wei i wsp. wykorzystali klej do embolizacji i skleroterapii w malformacji tętniczo-żylniej. Zaobserwowano, że u 20 spośród 25 pacjentów zatory zmniejszyły się o 90%, u 3 o 75%, u 2 zaś o 50%. Wyniki te jednoznacznie wskazują, że techniki z zastosowaniem kleju są całkowicie bezpieczne i skuteczne w terapii małych i średnich malformacji tętniczo-żylnych (AVM, *arteriovenous malformations*) szczękowo-twarzowych [9, 44].

Ze względu za specyfikę płuc (nieustanna zmiana objętości narządu, wilgotna powierzchnia) w chirurgii klatki piersiowej trudniej jest wykorzystywać klej fibrynowy, który w takich warunkach naturalnie traci na przyleganiu. Pomimo tych trudności klej fibrynowy z sukcesem wykorzystuje się w celu zapobiegania pooperacyjnej ucieczce powietrza (np. podczas segmentektomii czy lobektomii), zamykania przetok oskrzelowo-opłucnowych czy umacniania klamer i szwów (np. po torakotomii). Już od 1993 roku pojawiają się doniesienia o skutecznym zastosowaniu fibryny do zabiegu pleurodezy w terapii trwałej odmiany odmy opłucnej u noworodków. Naukowcy z ośrodka w Tokio podczas swoich badań zaobserwowali zmniejszenie komplikacji po usunięciu zmienionych nowotworo-

wo fragmentów płuc przy zastosowaniu preparatów fibryny (M. Kawashima, T. Kohno, 2020) [9, 44–47].

Kleje fibrynowe znalazły także zastosowanie w ginekologii, na przykład przy przedwczesnym pęknięciu błon płodowych (PROM, *prelabor rupture of membranes*), które skutkuje przedwczesnym porodem, a w konsekwencji zwiększoną śmiertelnością okołoporodową dzieci. Klej wstrzykiwano przed założeniem okrężnego szwu szyjki macicy, a w następnych dniach, po zszyciu, prewencyjnie wkrapiano go do dróg rodnych w celu zatamowania ewentualnego dalszego wycieku płynu. Zaobserwowano zintegrowanie owodni i omocznia. Bardzo sporadycznie występowały zakażenia wewnątrzmaciczne. W urologii z kolei klej wykorzystuje się do zamykania przetok pęcherzykowych, usuwania nerek lub guzów, w tym torbieli. Klej można także zastosować w przypadku nietrzymania moczu lub w kamicy nerkowej. Obserwuje się mniej nawracających dolegliwości w porównaniu z tradycyjnymi metodami usuwania kamieni i złożeń. Od 2005 roku opisuje się także wykorzystanie fibryny jako uszczelniacza dla łączenia tkanek trzema szwami podczas zabiegu wazowazostomii. Zaletą jest między innymi skrócony czas zabiegu [48, 49].

Nową drogą w traumatologii może być wytworzenie fibrynowych autologicznych bandaży. Biologiczny bandaż, otrzymany z krwi własnej pacjenta, oprócz zatamowania krwawienia (jak to się dzieje w przypadku zwykłych, dzianinowych opatrunków) dodatkowo byłby aktywnym wsparciem dla procesu regeneracji [9].

Podsumowanie

Stosowanie klejów fibrynowych jest bezinwazyjną metodą wspomagającą regenerację tkanek i gojenie ran. Możliwość otrzymania koncentratu fibrynogeny — podstawowego składnika kleju fibrynowego — z krwi pacjenta lub allogenicznego osocza poddanego procesowi inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych powoduje, że otrzymane preparaty są coraz bardziej bezpieczne. Dodatkowo preparatyka prowadzona w warunkach laboratoryjnych wykonywana jest w systemie zamkniętym, co znacznie ogranicza ryzyko przeniesienia bakterii wraz z preparatem. Poza rutynowym stosowaniem klejów fibrynowych w różnych dyscyplinach medycyny coraz częściej wspomina się o zastosowaniu klejów w celowanej chemioterapii lub nowoczesnej inżynierii genetycznej. Jednak pomimo bogatego piśmiennictwa wskazującego na skuteczność klejów wykorzystywanych w różnych dziedzinach medycyny, stosowanie tych preparatów

nie jest w Polsce popularne. Celem niniejszej pracy było zatem przybliżenie zagadnień dotyczących kleju fibrynowego, a w szczególności szerokiego zakresu jego zastosowania.

Piśmiennictwo

1. Ge L, Chen S, Ge L, et al. Recent advances in tissue adhesives for clinical medicine. *Polymers (Basel)*. 2020; 12(4), doi: [10.3390/polym12040939](https://doi.org/10.3390/polym12040939), indexed in Pubmed: [32325657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325657/).
2. Panda A, Kumar S, Kumar A, et al. Fibrin glue in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol*. 2009; 57(5): 371–379, doi: [10.4103/0301-4738.55079](https://doi.org/10.4103/0301-4738.55079), indexed in Pubmed: [19700876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19700876/).
3. Albala DM, Albala DM. Fibrin sealants in clinical practice. *Cardiovasc Surg*. 2003; 11 Suppl 1: 5–11, doi: [10.1016/S0967-2109\(03\)00065-6](https://doi.org/10.1016/S0967-2109(03)00065-6), indexed in Pubmed: [12869982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12869982/).
4. Brennan M, Brennan M. Fibrin glue. *Blood Reviews*. 1991; 5(4): 240–244, doi: [10.1016/0268-960x\(91\)90015-5](https://doi.org/10.1016/0268-960x(91)90015-5).
5. Cavichio J, Buschle M, Carvalho B, et al. Comparison of fibrin adhesives prepared by 3 different methods. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2013; 17(1): 62–65, doi: [10.7162/S1809-97772013000100011](https://doi.org/10.7162/S1809-97772013000100011), indexed in Pubmed: [25991996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25991996/).
6. Tavares K, Mayo J, Bogenberger K, et al. Fibrin versus cyanoacrylate glue for fixation in laparoscopic inguinal hernia repair: a network meta-analysis and indirect comparison. *Hernia*. 2020; 24(5): 927–935, doi: [10.1007/s10029-019-02072-x](https://doi.org/10.1007/s10029-019-02072-x), indexed in Pubmed: [31773552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31773552/).
7. Roberts IV, Bukhary D, Valdivieso CYL, et al. Fibrin Matrices as (injectable) biomaterials: formation, clinical use and molecular engineering. *Macromol Biosci*. 2020; 20(1), doi: [10.1002/mabi.201900283](https://doi.org/10.1002/mabi.201900283), indexed in Pubmed: [31769933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31769933/).
8. Pikula M, Langa P, Kosikowska P, et al. Stem cells and growth factors in wound healing. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015; 69: 874–885, doi: [10.5604/17322693.1162989](https://doi.org/10.5604/17322693.1162989), indexed in Pubmed: [26270514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26270514/).
9. Mintz PD, Mayers L, Avery N, et al. Fibrin sealant: clinical use and the development of the University of Virginia Tissue Adhesive Center. *Ann Clin Lab Sci*. 2001; 31(1): 108–118, indexed in Pubmed: [11314860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11314860/).
10. Lachert E. Kleje fibrynowe i żele płytkowe w Korsak J, Łętowska M. *Transfuzjologia kliniczna*. A-medica Press. 2009; 17: 291–301.
11. Tamer AE, Dare E, Hincke M, et al. Fibrin: a versatile scaffold for tissue engineering applications. *Tissue Eng Part B Rev*. 2008; 14(2): 199–215, doi: [10.1089/ten.teb.2007.0435](https://doi.org/10.1089/ten.teb.2007.0435), indexed in Pubmed: [18544016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18544016/).
12. Masri MA, Masri SA, Boyd ND. Isolation of human fibrinogen of high purity and in high yield using polyethylene glycol 1000. *Thromb Haemost*. 1983; 49(2): 116–119, indexed in Pubmed: [6868007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6868007/).
13. Arnaud F, Simeoni U, Stechison MT. Rapid polymerizing fibrin glue from autologous or single-donor blood: preparation and indications. *J Neurosurg*. 1992; 76(4): 626–628, doi: [10.3171/jns.1992.76.4.0626](https://doi.org/10.3171/jns.1992.76.4.0626), indexed in Pubmed: [1545256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1545256/).
14. Thompson DF, Davis TW. The addition of antibiotics to fibrin glue. *South Med J*. 1997; 90(7): 681–684, doi: [10.1097/00007611-199707000-00005](https://doi.org/10.1097/00007611-199707000-00005), indexed in Pubmed: [9225887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9225887/).
15. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost*. 2005; 3(8): 1894–1904, doi: [10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x), indexed in Pubmed: [16102057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16102057/).
16. Biscola NP, Cartarozzi LP, Ulian-Benitez S, et al. Multiple uses of fibrin sealant for nervous system treatment following injury

- and disease. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2017; 23(13), doi: [10.1186/s40409-017-0103-1](https://doi.org/10.1186/s40409-017-0103-1), indexed in Pubmed: [28293254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28293254/).
17. Tan ES, Wang H, Lua GW, et al. Fibrin glue spray as a simple and promising method to prevent bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Surg.* 2016; 33(6): 455–461, doi: [10.1159/000446252](https://doi.org/10.1159/000446252), indexed in Pubmed: [27220883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27220883/).
 18. Noori A, Ashrafi SJ, Vaez-Ghaemi R, et al. A review of fibrin and fibrin composites for bone tissue engineering. *Int J Nanomedicine.* 2017; 12: 4937–4961, doi: [10.2147/IJN.S124671](https://doi.org/10.2147/IJN.S124671), indexed in Pubmed: [28761338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28761338/).
 19. Zhibo X, Miaobo Z. Effect of sustained-release lidocaine on reduction of pain after subpectoral breast augmentation. *Aesthet Surg J.* 2009; 29(1): 32–34, doi: [10.1016/j.asj.2008.10.008](https://doi.org/10.1016/j.asj.2008.10.008), indexed in Pubmed: [19233003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19233003/).
 20. Kitajiri S, Tabuchi K, Hiraumi H, et al. Relief of post-tonsillectomy pain by release of lidocaine from fibrin glue. *Laryngoscope.* 2001; 111(4 Pt 1): 642–644, doi: [10.1097/00005537-200104000-00015](https://doi.org/10.1097/00005537-200104000-00015), indexed in Pubmed: [11359133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11359133/).
 21. Ao Q, Wang S, He Q, et al. Fibrin Glue/Fibronectin/Heparin-Based Delivery System of BMP2 Induces Osteogenesis in MC3T3-E1 cells and bone formation in rat calvarial critical-sized defects. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2020; 12(11): 13400–13410, doi: [10.1021/acsami.0c01371](https://doi.org/10.1021/acsami.0c01371), indexed in Pubmed: [32091872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091872/).
 22. Deller RC, Richardson T, Richardson R, et al. Artificial cell membrane binding thrombin constructs drive in situ fibrin hydrogel formation. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 1887, doi: [10.1038/s41467-019-09763-0](https://doi.org/10.1038/s41467-019-09763-0), indexed in Pubmed: [31015421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31015421/).
 23. Ozaki S, Saito A, Nakaminami H, et al. Comprehensive evaluation of fibrin glue as a local drug-delivery system—efficacy and safety of sustained release of vancomycin by fibrin glue against local methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J Artif Organs.* 2014; 17(1): 42–49, doi: [10.1007/s10047-013-0746-9](https://doi.org/10.1007/s10047-013-0746-9), indexed in Pubmed: [24292855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24292855/).
 24. Shin DW, Sohn MJ, Cho CR, et al. Evaluation of cumulative and conditional antibiotic release from vancomycin-embedded fibrin sealant and its antibacterial activity : an in vitro study. *J Korean Neurosurg Soc.* 2020; 63(1): 45–55, doi: [10.3340/jkns.2019.0161](https://doi.org/10.3340/jkns.2019.0161), indexed in Pubmed: [31916426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31916426/).
 25. Mohamad SH, Barnes M, Jones S, et al. A new technique using fibrin glue in the management of auricular hematoma. *Clin J Sport Med.* 2014; 24(6): e65–e67, doi: [10.1097/JSM.0000000000000095](https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000095), indexed in Pubmed: [24699189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24699189/).
 26. Rubalskii E, Ruemke S, Salmoukas C, et al. Fibrin glue as a local drug-delivery system for bacteriophage PA5. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 2091, doi: [10.1038/s41598-018-38318-4](https://doi.org/10.1038/s41598-018-38318-4), indexed in Pubmed: [30765740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30765740/).
 27. Spicer PP, Mikos AG. Fibrin glue as a drug delivery system. *J Control Release.* 2010; 148(1): 49–55, doi: [10.1016/j.jconrel.2010.06.025](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.06.025), indexed in Pubmed: [20637815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20637815/).
 28. Cassaro CV, Justulin LA, de Lima PR, et al. Fibrin biopolymer as scaffold candidate to treat bone defects in rats. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2019; 25: e20190027, doi: [10.1590/1678-9199-JVA-TITD-2019-0027](https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVA-TITD-2019-0027), indexed in Pubmed: [31723344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31723344/).
 29. Evans LA, Morey AF. Current applications of fibrin sealant in urologic surgery. *Int Braz J Urol.* 2006; 32(2): 131–141, doi: [10.1590/s1677-55382006000200002](https://doi.org/10.1590/s1677-55382006000200002), indexed in Pubmed: [16650289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16650289/).
 30. Mooney E, Loh C, Pu LLQ, et al. ASPSP/PSEF technology assessment committee. The use of fibrin glue in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 124(3): 989–992, doi: [10.1097/PRS.0b013e3181b039a3](https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181b039a3), indexed in Pubmed: [19730324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19730324/).
 31. Currie LJ, Sharpe JR, Martin R. The use of fibrin glue in skin grafts and tissue-engineered skin replacements: a review. *Plast Reconstr Surg.* 2001; 108(6): 1713–1726, doi: [10.1097/00006534-200111000-00045](https://doi.org/10.1097/00006534-200111000-00045), indexed in Pubmed: [11711954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11711954/).
 32. Grossman JA, Capraro PA, Burneikis V. Minimizing complications in the use of fibrin sealant in aesthetic facial procedures. *Aesthet Surg J.* 2001; 21(1): 32–39, doi: [10.1067/maj.2001.113197](https://doi.org/10.1067/maj.2001.113197), indexed in Pubmed: [19331869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19331869/).
 33. Butts CC, Sahawneh J, Duffy A, et al. Cost-benefit analysis of outcomes from the use of fibrin sealant for fixation of skin grafts in small-size burns compared to staples as historical controls: a retrospective review. *Ann Plast Surg.* 2015; 74(2): 173–175, doi: [10.1097/SAP.0000000000000397](https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000397), indexed in Pubmed: [25590248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25590248/).
 34. Mullens CL, Messa CA, Kozak GM, et al. To glue or not to glue? Analysis of fibrin glue for split-thickness skin graft fixation. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2019; 7(5): e2187, doi: [10.1097/GOX.00000000000002187](https://doi.org/10.1097/GOX.00000000000002187), indexed in Pubmed: [31333930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31333930/).
 35. Sian TS, Herrod PJJ, Blackwell JEM, et al. Fibrin glue is a quick and effective treatment for primary and recurrent pilonidal sinus disease. *Tech Coloproctol.* 2018; 22(10): 779–784, doi: [10.1007/s10151-018-1864-4](https://doi.org/10.1007/s10151-018-1864-4), indexed in Pubmed: [30413996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413996/).
 36. Kouketsu A, Shimizu Y, Nogami S, et al. Wound healing effect of autologous fibrin glue and polyglycolic acid sheets in a rat back skin defect model. *Transfus Apher Sci.* 2021; 60(4): 103144, doi: [10.1016/j.transci.2021.103144](https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103144), indexed in Pubmed: [33893027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33893027/).
 37. Choi BJo, Jeong WJ, Lee SC. Fibrin glue versus staple mesh fixation in single-port laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repair: A propensity score-matched analysis. *Int J Surg.* 2018; 53: 32–37, doi: [10.1016/j.ijssu.2018.01.029](https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.01.029), indexed in Pubmed: [29410137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29410137/).
 38. Ceylan S, Erdoğan C, Sozen T, et al. The Fibrin Glue Application enhances surgical success rate in endonasal endoscopic dacryocystorhinostomy with lacrimal sac preservation. *Ear, Nose & Throat Journal.* 2019; 100(5 suppl), doi: [10.1177/0145561319882123](https://doi.org/10.1177/0145561319882123), indexed in Pubmed: [31625404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31625404/).
 39. Vossoughinia H, Zarringhalam MA, Hamidi Alamdari D, et al. Fibrin glue in postlaryngectomy fistula—a case report. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2020; 32(109): 113–119, doi: [10.22038/ijori.2019.38563.2366](https://doi.org/10.22038/ijori.2019.38563.2366), indexed in Pubmed: [32219078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219078/).
 40. Demirel S, Yalvac ME, Tapsin S, et al. Tooth replantation with adipose tissue stem cells and fibrin sealant: microscopic analysis of rat's teeth. *Springerplus.* 2016; 5(1): 656, doi: [10.1186/s40064-016-2263-9](https://doi.org/10.1186/s40064-016-2263-9), indexed in Pubmed: [28443212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28443212/).
 41. Kim JiS, Kim DH, Jeon EJ, et al. A case of nasopharyngeal angiofibroma removed using a minimally invasive endoscopic endonasal technique. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2018; 13(4): 551–555, doi: [10.5114/wiitm.2018.75862](https://doi.org/10.5114/wiitm.2018.75862), indexed in Pubmed: [30524630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30524630/).
 42. Chan S, Gole GA, Lee GA. Amniotic membrane-covered conformer and fibrin glue for toxic epidermal necrolysis. *Cornea.* 2021; 40(4): 525–528, doi: [10.1097/ICO.0000000000002591](https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002591), indexed in Pubmed: [33881813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33881813/).
 43. Montano N, Giordano M, Caccavella VM, et al. Hemopatch® with fibrin glue as a dural sealant in cranial and spinal surgery. A technical note with a review of the literature. *J Clin Neurosci.* 2020; 79: 144–147, doi: [10.1016/j.jocn.2020.07.011](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.07.011), indexed in Pubmed: [33070884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33070884/).
 44. Yan Z, Wei J, Wu W, et al. Embolization and sclerotherapy of maxillofacial arteriovenous malformations with the use of fibrin glue combined with pingyangmycin. *Oral Surg Oral Med*

- Oral Pathol Oral Radiol. 2020; 130(1): 25–31, doi: [10.1016/j.oooo.2020.02.003](https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.02.003), indexed in Pubmed: [32493683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32493683/).
45. Kawashima M, Kohno T, Fujimori S, et al. Feasibility of autologous fibrin glue in general thoracic surgery. *J Thorac Dis.* 2020; 12(3): 484–492, doi: [10.21037/jtd.2020.01.01](https://doi.org/10.21037/jtd.2020.01.01), indexed in Pubmed: [32274115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32274115/).
 46. Berger J, Gilhooly J. Fibrin glue treatment of persistent pneumothorax in a premature infant. *The Journal of Pediatrics.* 1993; 122(6): 958–960, doi: [10.1016/s0022-3476\(09\)90028-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(09)90028-2).
 47. Drovandi L, Cianchi I, Pratesi S, et al. Fibrin glue pleurodesis for pneumothorax in extremely preterm infants: a case report and literature review. *Ital J Pediatr.* 2018; 44(1): 91, doi: [10.1186/s13052-018-0533-6](https://doi.org/10.1186/s13052-018-0533-6), indexed in Pubmed: [30107847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30107847/).
 48. Jung YMi, Park CW, Park JS, et al. Application of tissue engineering and regenerative medicine in prelabor rupture of membranes: a review of the current evidence. *Reprod Sci.* 2021; 28(6): 1774–1784, doi: [10.1007/s43032-021-00525-2](https://doi.org/10.1007/s43032-021-00525-2), indexed in Pubmed: [33847975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33847975/).
 49. Ho KL, Witte M, Bird E, et al. Fibrin glue assisted 3-suture vasovasostomy. *J Urol.* 2005; 174(4 Part 1): 1360–1363, doi: [10.1097/01.ju.0000173941.87775.35](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000173941.87775.35).