



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Krzysztof Dziewanowski¹, Radosław Drozd¹, Anastassis Skuras², Andreas Goetzenich³¹Ośrodek Nefrologii i Transplantacji Nerek, SPWSZ, Szczecin²Zentrale Notaufnahme Universitätsklinikum, Leipzig, Niemcy³Klinik für Herzchirurgie Uniklinikum Aachen, Niemcy

Wstępne badania nad procesem ciągłego monitorowania krzepliwości krwi w czasie hemodializy i w krążeniu pozaustrojowym (projekt „MonHem”)

Continuous monitoring of blood clotting during hemodialysis, and cardiopulmonary bypass „MonHem”

Artykuł powstał w wyniku współpracy międzynarodowej i wspólnego polsko-niemieckiego projektu
Kierownik projektu: dr hab. n. med. Krzysztof Dziewanowski

ABSTRACT

The aim of this study was to create a design and then construction of prototypes allowing for dynamic assessment of coagulation function by continuous monitoring of the activated partial thromboplastin time (a-PTT), or blood clotting time in patients treated with hemodialysis or connected to cardiopulmonary bypass. We believe that the introduction of such a diagnostic method in the case of the suc-

cessful implementation enhanced safety to patients treated with those methods, by reducing the risk of complications associated with an inappropriate heparinisation these patients in the form of a blood clot in the course of treatment due to an insufficient supply of heparin, or excessive or unexpected bleeding using an overdose of drug.

Forum Nefrologiczne 2014, vol 7, no 4, 269–273

Key words: hemodialysis, cardiopulmonary bypass, monitoring of blood clotting

WSTĘP

Współczesne leczenie nerkozastępcze chorych z zaawansowaną przewlekłą niewydolnością nerek polega na daleko posuniętej indywidualizacji. Najbardziej popularna jest hemodializa i dializa otrzewnowa (ADO, automatyczna dializa otrzewnowa; CADO, ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa). Rzadziej stosuje się inne sposoby leczenia, takie jak hemodiafiltracja, hemofiltracja, czy terapie łączone, na przykład hemodializa z hemofil-

tracją czy hemodializa z plazmaferezą [1, 2]. Panuje powszechne przekonanie, że docelową i optymalną metodą leczenia tych pacjentów jest transplantacja nerki pobranej od zmarłego albo od żywego dawcy.

Indywidualizacja leczenia tych chorych polega nie tylko na wyborze metody leczenia nerkozastępczego, ale również na sposobie prowadzenia terapii. W czasie zabiegów hemodializy decydują o tym rodzaj i sposób dostępu naczyniowego, częstotliwość i czas trwania pojedynczych zabiegów, stosowny dializator (ro-

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Krzysztof Dziewanowski
Ośrodek Nefrologii i Transplantacji Nerek,
SPWSZ

ul. Arkońska 4, 71–455 Szczecin
tel.: 91 813 96 11, faks: 91 813 96 19

►► W zalecanym postępowaniu przeciwzkrzepowym dąży się do przedłużenia badanych wskaźników krzepnięcia (aPTT, ACT) o około 80% na początku i 40% na koniec dializy, przy ocenie czasu krzepnięcia metodą Lee-White'a zaś — do 5-krotnego jego przedłużenia na początku dializy o około 20–30 min oraz do 9–16 minut na koniec dializy◀◀

dziej, powierzchnia wymiany), szybkość przepływu krwi i płynu dializacyjnego oraz jego temperatura, rodzaj użytego dializatu (Na, K, Ca), wreszcie sposób zapobiegania wykrzepianiu krwi w dializatorze i linii krwi.

Typowe postępowanie zapobiegające temu procesowi w czasie najczęściej stosowanej 4-godzinnej hemodializy polega na podaniu w trakcie zabiegu 2500–5000 jednostek heparyny drobnocząsteczkowej (Fragmin, Clexane, Fraxiparyna itp.) lub 50–100 mg (rzadziej więcej) heparyny. Dawkę ustala się zwykle na początku leczenia, uwzględniając stan morfologii krwi, masę ciała pacjenta, parametry układu krzepnięcia, takie jak czas aktywowanej częściowej tromboplastyny (aPTT, *activated partial thromboplastin time*), czas krzepnięcia krwi, aktywny czas krzepnięcia (ACT, *activated clotting time*) (ziemia krzemiankowa) czy ACT aktywowany czynnikiem Xa.

W zalecanym postępowaniu przeciwzkrzepowym dąży się do przedłużenia badanych wskaźników krzepnięcia (aPTT, ACT) o około 80% na początku i 40% na koniec dializy, przy ocenie czasu krzepnięcia metodą Lee-White'a zaś — do 5-krotnego jego przedłużenia na początku dializy o około 20–30 min (norma 4–6 min) oraz do 9–16 minut na koniec dializy (*The Quest ACTester*).

Właściwe dobranie dawki heparyny u konkretnego pacjenta jest istotne, gdyż za mała dawka może spowodować wykrzepianie krwi w czasie zabiegu, co wiąże się z utratą około 200–300 ml krwi, podanie za dużej dawki zaś grozi przedłużającym się krwawieniem z miejsc wkłucia, krwawieniem z narządów wewnętrznych (przewód pokarmowy, centralny układ nerwowy), wreszcie krwotokiem ze świeżych ran pooperacyjnych (np. po przeszczepieniu nerki).

W razie zwiększonego ryzyka wystąpienia tych powikłań preferowane są różne metody postępowania. Należą do nich: dializa bez heparyny, dializa na minimalnej heparynizacji (12,5–25 mg heparyny na zabieg), dializa z podaniem heparyny na wyjściu krwi od pacjenta i zobojętnieniu jej przez siarczan protaminy podawany przed powrotem krwi do chorego, dializa z użyciem cytrynianów (zobojętnianych chlorkiem wapnia), dializa z użyciem inhibitorów proteaz (mezylat nafamostatu — FUT-175a), wreszcie zastosowanie dializatorów z błoną AN-96 ST „Evo-diol” trwale fabrycznie heparynizowaną. Niestety wadą tych dializatorów — oprócz wysokiej ceny — jest to, że przy ich użyciu

jedynie 30% pacjentów nie wymaga podania w trakcie zabiegu heparyny, u 35% pacjentów należy zastosować niewielkie dawki heparyny, u pozostałych zaś stosowana jest typowa heparynizacja [3–5].

W praktyce w takich przypadkach najczęściej stosuje się dializy bezheparynowe — wybiera się mniejsze zło, kiedy świadomie ryzykuje się wykrzepianie krwi w dializatorze i w pozostałej części linii krwi. Kierując się podobną argumentacją, stosuje się też zabiegi na minimalnej heparynizacji i wielokrotnie kontroluje się w ich trakcie czasy krzepnięcia. Niestety wadą takiego postępowania jest to, że wynik parametrów krzepnięcia uzyskuje się w najlepszym razie po kilkunastu lub kilkudziesięciu minutach i często jest on już nieaktualny [2, 5].

Współczesna nowoczesna sztuczna nerka ma wiele regulacji i zabezpieczeń zapewniających pacjentowi komfort i bezpieczeństwo zabiegu. Należą do nich: kontrola konduktometryczna stężeń elektrolitów w płynie dializacyjnym łącznie z możliwością profilowania stężenia sodu, regulacja stosownej ultrafiltracji w celu uzyskania optymalnej masy ciała pacjenta po dializie, kontrola i możliwość regulacji wielkości przepływu i temperatury płynu dializacyjnego, możliwość wykrywania i blokowania zabiegu w momencie przedostania się powietrza do kanału krwi czy krwi do kanału płynu, system powiadamiania (światelnego, dźwiękowego) w razie alarmu, wreszcie możliwość kontynuacji pracy nerki w razie wyłączenia prądu (zasilanie akumulatorowe).

Może budzić zdziwienie, że przy takiej liczbie zabezpieczeń i regulacji w dostępnych sztucznych nerkach nie udało się wprowadzić systemu dynamicznie monitorującego krzepliwość krwi w trakcie zabiegów. Praca autorów jest wstępną próbą rozwiązania tego zagadnienia. W dostępnym piśmiennictwie istnieje niewiele doniesień poruszających te zagadnienia [6–15].

OPRACOWANIE KONCEPCJI PROJEKTU I JEGO SPRAWDZENIE NA MODELU DOŚWIADCZALNYM

Proces wykrzepiania w linii krwi zazwyczaj rozpoczyna się w dializatorze i odpowietrzalniku żylnym (siateczka). Prowadzi to do następowego zmniejszenia przepływających przez linię krwi czynników krzepnięcia (zwłaszcza fibrynogeny, gdyż jego stężenie we krwi jest szczegól-

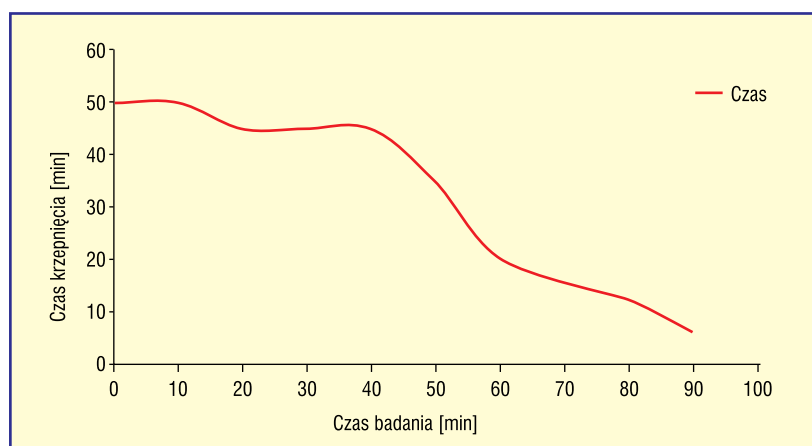
nie wysokie w porównaniu z innymi czynnikami krzepnięcia — 200–450 mg/dl). W efekcie powstawania skrzepiny dochodzi też podczas powrotu krwi do pacjenta do zmniejszenia stężenia we krwi innych czynników krzepnięcia, między innymi protrombiny, trombiny, tromboplastyny itp. Dynamiczna ocena na przykład przy użyciu pomiarów spektroskopowych powstającej w kanale krwi różnicy stężeń tych składników na początku i na końcu linii krwi teoretycznie mogłaby być pomocna w rozpoznaniu rozpoczynającego się procesu wykrzepiania (po stosownym przeliczeniu komputerowym tej różnicy na czas aPTT czy czas krzepnięcia), co stanowiłoby ewentualny sygnał do zwiększenia podaży heparyny. Jednakże podstawową trudnością w realizacji tej metody badawczej jest to, że obecnie nie ma możliwości oceny tych czynników metodą spektroskopową na przepływającej krwi. Można na przykład ocenić spektroskopowo poziom trombiny, jednak jedynie w warunkach stacjonarnych — po pobraniu próbki krwi. W związku z tym autorzy próbowali rozwiązać to zagadnienie, zakładając, że w czasie rozpoczynającego się procesu wykrzepiania krew zmienia swój stan skupienia i gęstość, co można ocenić w sposób kroplowy. W tym celu skonstruowano zamknięty obieg krwi na typowej linii stosowanej w hemodializie, ze stałymi warunkami hemodynamicznymi przepływu wymuszanego przez wolno obracającą się pompę krwi (ryc. 1). Zakładano, że w związku ze zmniejszaniem się — w miarę trwania doświadczeń — aktywności przeciwzakrzepowej dodanej wcześniej heparyny wolno przepływająca i mierzona liczbą kropeł/minutę krew zwiększy swoją gęstość, dzięki czemu zmniejszy się liczba kropeł liczonych w trakcie kolejnych godzin obserwacji i skróci się czas krzepnięcia. Dlatego też równoległe z oceną liczby kropeł krwi liczonych na minutę systematycznie pobierano próbki w celu badania czasu krzepnięcia krwi. Założenie to potwierdziło się w trakcie badań autorów (ryc. 2, 3).

Obserwacje te pozwoliły nam na stwierdzenie, że w miarę trwania badania zaobserwowano wyraźny spadek liczby kropeł krwi na minutę przy stałych warunkach hemodynamicznych przepływu. Ponadto wykazano, że z upływem badania czas krzepnięcia wyraźnie się zmniejszał oraz zaistniała liniowa zależność między mierzoną liczbą kropeł krwi a czasem krzepnięcia.

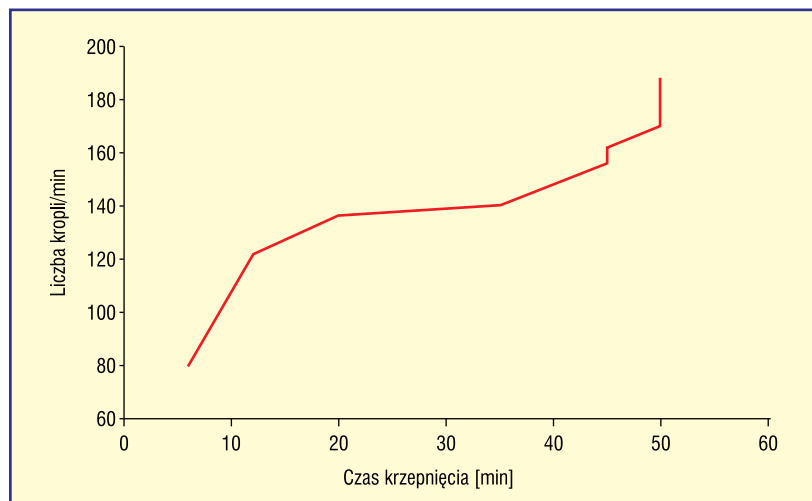
Planując praktyczne wykorzystanie tych obserwacji, wzięto również pod uwagę trud-



Rycina 1. Doświadczalny model badawczy do oceny zależności między czasem krzepnięcia a liczbą kropeł krwi/min



Rycina 2. Zależność pomiędzy czasem krzepnięcia a czasem badania przy stałych warunkach hemodynamicznych przepływu

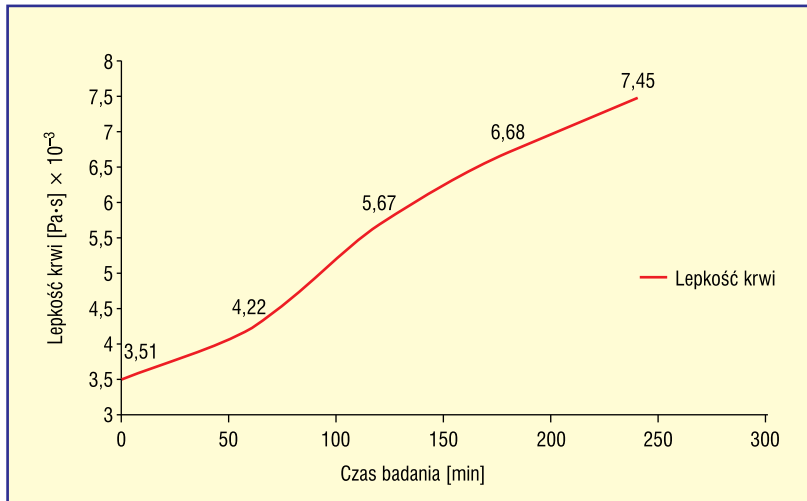


Rycina 3. Zależność pomiędzy liczbą kropeł krwi a czasem krzepnięcia przy stałych warunkach hemodynamicznych przepływu

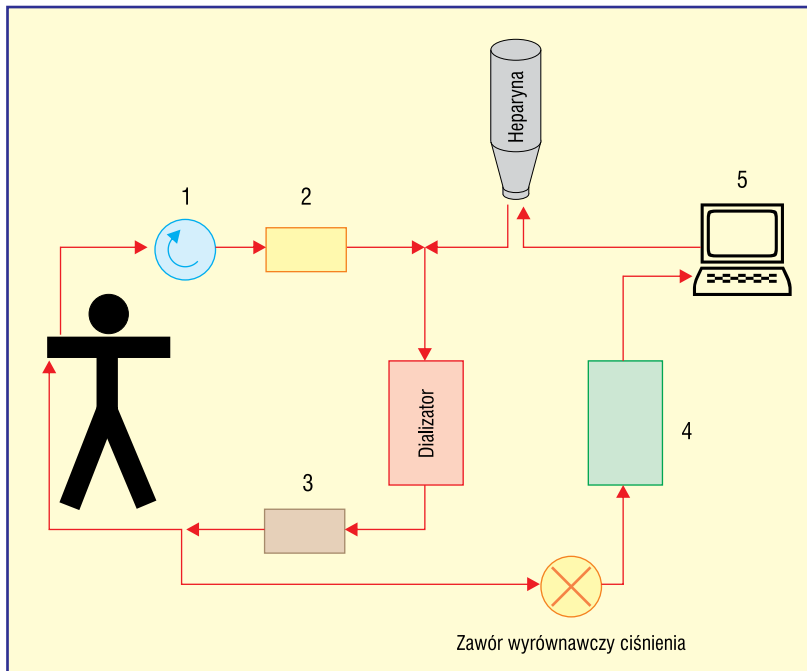
Tabela 1. Wyniki badań zależności między czasem badania a lepkością krwi i jej krzepliwością

Numer badania	Czas badania [min]	t_k [s]	ρ_k [g/cm ³]	n_k [Pa · s]	aPTT [s]
1	0	170	1,055	$3,51 \cdot 10^{-3}$	80
2	60	205	1,055	$4,22 \cdot 10^{-3}$	78
3	120	275	1,057	$5,67 \cdot 10^{-3}$	73
4	180	324	1,058	$6,68 \cdot 10^{-3}$	71
5	240	360	1,060	$7,45 \cdot 10^{-3}$	68

ρ_k — gęstość krwi; n_k — lepkość krwi; aPTT (activated partial thromboplastin time) — czas aktywowanej częściowej tromboplastyny



Rycina 4. Zależność pomiędzy lepkością krwi (współczynnikiem lepkości dynamicznej) a czasem badania



Rycina 5. Schemat roboczy urządzenia monitorującego proces wykrzepiania krwi w czasie hemodializy z wykorzystaniem zmian jej gęstości; 1 — pompa krwi; 2 — odpowietrznik tętniczny; 3 — odpowietrznik żylny; 4 — licznik fotometryczny [krople/min]; 5 — komputer przeliczający liczbę kropli na czas aktywowanej częściowej tromboplastyny z urządzeniem monitorującym i procesorem sterującym podającą heparynę

ności, z jakimi można by się spotkać przy konstrukcji przydatnego prototypu. Należały do nich potrzeba modernizacji typowej linii krwi (konstrukcja bocznego odgałęzienia linii krwi z kroplomierzem) oraz wątpliwości, czy spowolniony przepływ krwi w bocznym odgałęzieniu linii nie wpłynie znacząco na wiarygodność ostatecznego wyniku pomiaru czasu krzepnięcia (konieczność wprowadzenia stosownej poprawki).

Dlatego też w dalszych badaniach autorzy zajęli się wykazaniem zależności między krzepliwością krwi (czas aPTT) a jej lepkością mierzoną za pomocą oceny współczynnika lepkości dynamicznej (n_k). Na bazie wcześniej stosowanego modelu doświadczalnego oceniano zależność między czasem badania a lepkością krwi, oznaczaną przy użyciu wiskozymetru w kolejnych pobieranych co godzinę próbkach krwi. Wyniki przedstawiono w tabeli 1 i na rycinie 4.

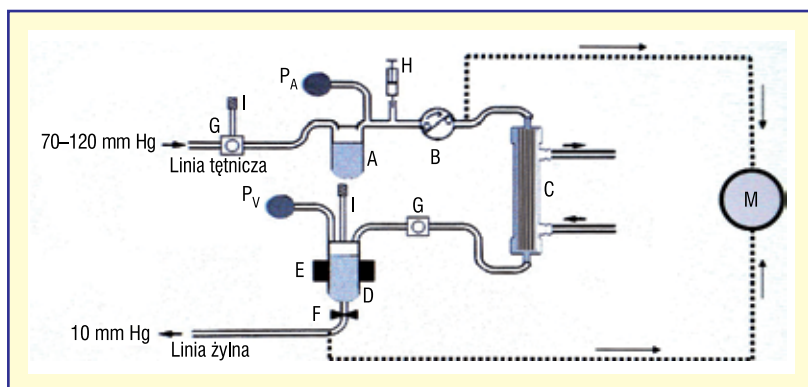
Stwierdzono, że wraz z trwaniem badania czas aPTT malał, natomiast lepkość krwi istotnie wzrastała oraz zaistniała ścisła liniowa zależność między lepkością a procesem krzepnięcia. Nasunął się w związku z tym wniosek, że można w czasie zabiegów hemodializy oceniać proces wykrzepiania krwi nie tylko poprzez ocenę czasów krzepnięcia, ale również poprzez ocenę jej lepkości. Spostrzeżenia te stały się przyczynkiem do zaplanowania i konstrukcji dwóch prototypów monitorów mogących oceniać dynamicznie procesy krzepliwości zachodzące w liniach krwi nie tylko w czasie zabiegów hemodializy, ale również w czasie jej wyprowadzenia do krążenia pozaustrojowego. Projekty robocze tych prototypów przedstawiono na rycinach 5 i 6.

Autorzy uważają, że szczególnie przydatny może się okazać — po ostatecznej ocenie — drugi model, gdzie dzięki mierzeniu za pomocą manometru różnicowego różnice ciśnień przed dializatorem i za nim autorzy spodziewają się ocenić po odpowiedniej poprawce obliczeniowej lepkość badanej krwi, a także czas aPTT. Prototypy te są obecnie w fazie konstrukcyjnej. W kolejnym etapie planowane są próby na zwierzętach, a przy ich pomyślnym zakończeniu ewentualne opracowanie modeli ostatecznych i ich zastosowanie u wybranych pacjentów.

PODSUMOWANIE

Niezbędnym warunkiem do właściwego prowadzenia hemodializy czy leczenia cho-

rych w krążeniu pozaustrojowym jest przeciwdziałanie wykrzepianiu krwi. Powszechnie stosowana heparynizacja może być niewystarczająca albo nadmierna, z tego powodu czas krzepnięcia czy aPTT w wyprowadzonej krwi nie musi być optymalny i ponadto może ulegać znacznym wahaniom w czasie zabiegów. Autorzy przedstawiają własny projekt dynamicznego monitorowania parametrów krzepnięcia krwi w takich sytuacjach. Docelowo sprowadza się on do konstrukcji stosownych przystawek, które po podłączeniu do linii krwi umożliwiłyby śledzenie na bieżąco tych parametrów. Autorzy są przekonani, że w razie powodzenia projektu poprawi się bezpieczeństwo pacjentów leczonych tymi metodami.



Rycina 6. Monitorowanie zmiany lepkości krwi w czasie hemodializy na podstawie oceny różnicy ciśnień w linii krwi (schemat roboczy urządzenia). A — tętniczy zbiornik wyrównawczy; B — pompa krwi (rolkowa); C — dializator; D — żylny zbiornik wyrównawczy; E — ultradźwiękowy detektor powietrza; F — zamek z zaciskiem detektora; G — porty z okienkiem do pobierania krwi; H — pompa infuzyjna heparynowa; I — porty infuzyjne; M — manometr różnicowy

STRESZCZENIE

Dużym problemem u chorych leczonych hemodializami bądź krążeniem pozaustrojowym jest właściwa optymalizacja krzepliwości krwi przy stosowanej heparynizacji (czas aPTT). Krzepliwość ta w krótkim czasie może znacznie się zmienić w trakcie zabiegów, a jej dokładna natychmiastowa ocena jest w wielu sytuacjach bardzo utrudniona lub wręcz niemożliwa. Nadmierna heparynizacja u takich chorych może być zarówno niebezpieczna (możliwość krwawień), jak i niewystarczająca (niebezpieczeństwo wykrzepiania krwi w drenach i stosowanej aparaturze). Naprzeciw tym proble-

mom wychodzi polsko-niemiecki projekt badawczy „MonHem” składający się z dwóch podstawowych części: pierwsza obejmuje opracowanie koncepcji i jej sprawdzenie na modelu doświadczalnym, druga natomiast polega na konstrukcji prototypów urządzeń mogących służyć do dynamicznej oceny krzepliwości krwi w czasie zabiegów, popartej doświadczeniami na zwierzętach. Autorzy wierzą, że w wypadku pomyślnej realizacji tego projektu poprawi się bezpieczeństwo pacjentów leczonych tymi metodami.

Forum Nefrologiczne 2014, tom 7, nr 4, 269–273

Słowa kluczowe: hemodializa, krążenie pozaustrojowe, monitorowanie krzepnięcia krwi

- Dintenfass L. Viscosity and clotting of blond In venous thrombosis and coronary occlusions. *Circ. Res.* 1964; 141–146.
- Booth S., Chohan S., Curran J.C. i wsp. Whole blood viscosity and arterial thrombotic events in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007; 57: 845–850.
- Oz B.S., Asgun F., Akay H.T. i wsp. Anticoagulation after coronary surgery in patients with polycythemia vera: report of two cases. *J. Card. Surg.* 2007; 22: 420–422.
- Kuznik B.I., Fine I.W., Kaminsky A.V. A noninvasive method of examination of the hemostasis system. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2011; 151: 655–657.
- Johansson P.I. Coagulation monitoring of the bleeding traumatized patient. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2012; 25: 235–241.
- Hitosugi M., Niwa M., Takatsu A. Changes in blond viscosity by heparin and argatroban. *Thromb. Res.* 2001; 104: 371–374.
- Hitosugi M., Niwa M., Takatsu A. Rheologic changes in venous blond during prolonged pitting. *Thromb. Res.* 2000; 100: 409–412.
- Hitosugi M., Kawato H., Nagai T. i wsp. Changes in blond viscosity with heavy and light exercise. *Med. Sci. Law.* 2004; 44: 197–200.
- Hitosugi M., Omura K., Yufu T. i wsp. Changes in blond viscosity with the recombinant tissue plasminogen activator alteplase. *Thromb. Res.* 2007; 120: 447–450.
- Puckett L.G., Barrett G., Kouzoudis D. i wsp. Monitoring blood coagulation with magnetoelastic sensors. *Biosens. Bioelectron.* 2003; 18: 675–681.
- Canaud B., Bragg-Gresham J.L., Marshall M.R. i wsp. Patient receiving hemodiafiltration versus hemodialysis. European results from the DOPPS. *Kidney Int.* 2006; 69: 2087–2093.
- Finkel K.W., Foringer J.R. Safety of regional citrate anticoagulation for continuous sustained low efficacy dialysis in critically ill patients. *Ren. Fail.* 2005; 27: 541–545.
- Ouseph R., Ward R.A. Anticoagulation for intermittent hemodialysis. *Semin. Dial.* 2000; 13: 181–187.
- Caruana R.J. Heparin-free dialysis: comparative data and results in high-risk patients. *Kidney Int.* 1987; 31: 1351–1356.
- Baglin T., Barrowcliffe T.W., Cohen A. i wsp. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br. J. Hem.* 2006; 133: 19–34.

Piśmiennictwo