

Streszczenie w języku polskim

Małopłytkowość indukowana protaminą (PIT) to nowe immuno-hematologiczne powikłanie opisywane u pacjentów poddanych działaniu heparyny niefrakcjonowanej, a następnie protaminy podczas zabiegu krążenia pozaustrojowego. Wielkocząsteczkowe kompleksy protaminy i heparyny prawdopodobnie indukują produkcję przeciwciał odpowiedzialnych za aktywację i degranulację płytek krwi, a tym samym za powikłania zakrzepowo-zatorowe. Brak możliwości oceny efektu samej protaminy w warunkach klinicznych oraz skomplikowane procedury kardiochirurgiczne skłoniły mnie do szczegółowego zbadania interakcji występujących między protaminą, heparyną a płytkami krwi w badaniach podstawowych z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych. Celem rozprawy doktorskiej było więc wyjaśnienie wpływu protaminy i jej kompleksów z heparyną na płytki krwi oraz ocena jej potencjalnych wczesnych i późnych powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Ze względu na szeroki przedział czasu, w którym mogą ujawnić się objawy PIT, badania zostały wykonane w różnych punktach czasowych. Samcom szczura rasy Wistar i myszom szczepu BALB/c zostały podane 5-krotnie w tygodniowych odstępach roztwór soli fizjologicznej stanowiący grupę kontrolną, protamina, heparyna oraz oba leki łącznie. Oceniono cytologię i histopatologię szpiku kostnego, liczbę i agregację płytek we krwi pełnej, czas częściowej trombotoplastyny po aktywacji (aPTT) i poziom D-dimerów w osoczu oraz stężenie P-selektyny, trombopoetyny, czynnika płytkowego 4 i β -tromboglobuliny w surowicy myszy. Po ostatnim podaniu, znieczulonym szczurom wyindukowano elektrycznie zakrzepicę tętniczą, aby następnie ocenić masę zakrzepu, agregację i liczbę płytek we krwi pełnej, aPTT, czas protrombinowy, hamowanie aktywności czynnika krzepnięcia Xa, stężenie fibrynogenu, poziom metabolitu prostacykliny i D-dimerów w osoczu. W kolejnej procedurze, agregację i liczbę płytek krwi poddano godzinnej obserwacji po jednorazowym podaniu dożylnym. Wszystkie procedury zostały zaakceptowane przez Lokalną Komisję Etyczną.

Protamina w połączeniu z heparyną nie wpłynęła na liczbę i aktywację płytek krwi oraz proces megakariocytopoezy u myszy, a także na rozwój zakrzepicy u szczurów. Sama protamina wywołała bezpośredni efekt przeciwpłytkowy znoszony podaniem heparyny oraz przeciwwakrzepowy po wielokrotnym podaniu, nie wywołując przy tym trombocytopenii. Wydaje się, że PIT i jego powikłania zakrzepowe u pacjentów można tłumaczyć indywidualnym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz wpływem złożonych procedur kardiochirurgicznych, a nie samym działaniem leków. Potencjał przeciwpłytkowy i przeciwwakrzepowy protaminy może zwiększać ryzyko krwawienia.