

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE, LÉKAŘSKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

**PROBLEMATIKA EXPERTNÍHO SYSTÉMU
PRO OPTIMALIZACI LDL-AFERÉZ**

MUDR. VLADIMÍR MAŠÍN

STUDIJNÍ PROGRAM: LÉKAŘSKÁ BIOFYZIKA

HRADEC KRÁLOVÉ, 2007

Práce byla zčásti podporována granty
IGA MZ ČR NB 7006-3, NR/8505-3, NR/9103-4, dále VZ MŠMT 111500004, MZO 00179906.

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE, LÉKAŘSKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

PROBLEMATIKA EXPERTNÍHO SYSTÉMU PRO OPTIMALIZACI LDL-AFERÉZ

MUDR. VLADIMÍR MAŠÍN



STUDIJNÍ PROGRAM: LÉKAŘSKÁ BIOFYZIKA

HRADEC KRÁLOVÉ, 2007

Práce byla zčásti podporována granty
IGA MZ ČR NB 7006-3, NR/8505-3, NR/9103-4, dále VZ MŠMT 111500004, MZO 00179906.

Dizertační práce ve studijním programu Lékařská biofyzika byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu na Ústavu lékařské biofyziky Univerzity Karlovy v Praze, Lékařské fakulty v Hradci Králové, v úzké spolupráci s aferetickým centrem 2. interní kliniky - Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice v Hradci Králové

UCHAZEČ : MUDR. VLADIMÍR MAŠÍN

Ústav lékařské biofyziky

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

ŠKOLITEL : PROF. MUDR. PRAVOSLAV STRÁNSKÝ, CSC.

Ústav lékařské biofyziky

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracoval sám a že jsem uvedl veškeré použité zdroje a literaturu.

Vladimír Mašín

SLOVO ÚVODEM A PODĚKOVÁNÍ

Předkládaná práce se svým záběrem poněkud vymyká běžnému standardu dizertačních prací – místo úzkého zaměření se na konkrétní problém zde spojujeme tři poměrně vzdálené oblasti: počítačové modelování kinetiky procesů v lidském organismu, biochemii a metabolismus lipidů a problematiku terapeutické aferézy. Tato různorodá kombinace si vynutila jisté kompromisy, zejména v řešeršní části práce. Ta si (vzhledem ke specializaci autora) klade za úkol uvést odborníky zabývající se převážně počítačovým modelováním do problematiky jim poměrně vzdálené. Tím je dán značný rozsah této části práce a též použití citací starších 5 let, které ilustrují historický vývoj v této oblasti. Kliničtí pracovníci zřejmě shledají některé části tohoto úvodu poněkud zjednodušenými – tato zjednodušení byla učiněna v zájmu srozumitelnosti práce.

V otázce jazykové úpravy jsme se snažili přidržet poslední verze Pravidel českého pravopisu (2003), s několika drobnými výjimkami vynucenými srozumitelností či souladem s literaturou v daném oboru (mL místo běžného ml; plasma, diskuse místo plazma, diskuze apod.).

Rád bych na tomto místě poděkoval všem svým učitelům a kolegům, kteří mi při její tvorbě byli nápomocni, v první řadě pak svému školiteli, Prof. MUDr. Pravoslavu Stránskému, CSc., za soustavnou metodickou a odbornou podporu, Prof. MUDr. Milanu Bláhovi, CSc., vedoucímu hemaferetického centra OKH FN HK, jehož snaha vůbec vznik této práce vyvolala a jenž zaštitil klinickou část problematiky, a Doc. MUDr. Aleně Stoklasové, CSc., za neocenitelnou pomoc při zpracování biochemické problematiky i drobnou mravenčí práci při korekturách. Dále bych rád poděkoval MUDr. Melanii Cermanové, PhD., MUDr. Martinu Blažkovi, PhD., kolektivu pracovníků Ústavu lékařské biofyziky v čele s Doc. Ing. Josefem Hanušem a všem přátelům za neochvějnou podporu při tvorbě této práce.

V Hradci Králové, dne 26. 4. 2007

OBSAH A PŘEHLEDY

OBSAH

<i>Slovo úvodem a poděkování</i>	3
<i>Obsah a přehledy</i>	4
Obsah	4
Přehled vyobrazení	6
Přehled tabulek	6
Přehled rovnic	7
Přehled grafů:	7
<i>Seznam použitých zkratk</i>	8
1 Úvod – rozbor problematiky	11
1.1 Lipoproteiny a jejich podíl na rozvoji aterosklerózy	11
1.1.1 Klasifikace lipoproteinů	12
1.1.2 Cholesterol a jeho metabolismus	18
1.1.3 Role LDL a HDL v aterogenezi	21
1.1.4 Poruchy metabolismu lipoproteinů	22
1.1.5 Možnosti terapie hyperlipoproteinémií	26
1.2 Historie a současnost metod extrakorporální redukce LDL-cholesterolu	28
1.2.1 Plasmaferéza	28
1.2.2 Eliminace LDL vazbou na heparin.....	29
1.2.3 Imunoadsorpční LDL aferéza	30
1.2.4 Lp(a) aferéza	31
1.2.5 HELP.....	32
1.2.6 Adsorpce pomocí dextranulfátu.....	33
1.2.7 Přímá adsorpce lipoproteinů.....	35
1.2.8 Kaskádová filtrace, lipidfiltrace a rheoferéza.....	36
1.2.9 Termofiltrace.....	37
1.2.10 Precipitace vyvolaná dextranulfátem.....	37
1.2.11 Srovnání klinicky používaných metod LDL-aferéz	37
1.3 Efekty LDL-aferéz	38
1.3.1 Biochemické efekty.....	38
1.3.2 Hematologické a rheologické efekty	41
1.3.3 Farmakokinetické efekty	42
1.3.4 Výsledky LDL-aferéz v terapii aterosklerózy	42
1.3.5 Další klinické použití	43
1.3.6 Nežádoucí účinky a komplikace	44
1.4 Historie a současnost LDL-aferéz v ČR	47
1.5 Matematické modelování LDL-aferéz	48
1.5.1 Modelování kinetiky LDL-cholesterolu mezi procedurami	48
1.5.2 Modelování kinetiky LDL-cholesterolu v průběhu procedury	49
2 Pacienti a metody	50
2.1 Soubor pacientů	50
2.2 Použité metody	51
2.2.1 Metodika LDL-aferézy.....	51
2.2.2 Biochemické metody.....	53
2.2.3 Statistické a matematické metody	54

3	<i>Cíle práce</i>	55
3.1	Zavedení a ověření převzaté metodiky.....	55
3.2	Úprava metodiky a ověření upravené metodiky	55
3.3	Vyhodnocení přínosu práce.....	56
4	<i>Výsledky</i>	57
4.1	Popis a adaptace převzaté metodiky	57
4.2	Ověřování převzaté metodiky	62
4.2.1	Naměřené výsledky	62
4.2.2	Vyhodnocení	62
4.3	Úprava metodiky podle získaných výsledků.....	65
4.3.1	Odvození a principy nové metodiky	65
4.4	Ověření nové metodiky	71
4.4.1	Naměřené výsledky	71
4.4.2	Vyhodnocení	74
5	<i>Diskuse</i>	77
5.1	Rozbor provedených aproximací.....	77
5.1.1	Aproximace kinetiky procedur	77
5.1.2	Změny objemu plasmy v průběhu procedury	79
5.2	Praktické přínosy	81
5.2.1	Použitelnost programu v rutinním provozu	81
5.2.2	Zlepšené výsledky LDL-aférez	82
5.2.3	Ověření životnosti kolon	83
5.2.4	Detekce vadných kolon	84
6	<i>Závěr</i>	86
6.1	Souhrn výsledků	86
6.2	Naplnění stanovených cílů.....	87
6.2.1	Převzetí metodiky dle literatury	87
6.2.2	Inovace metodiky na základě vlastních zjištění	88
6.2.3	Shrnutí naplnění cílů práce.....	89
6.3	Náměty pro další práci.....	89
7	<i>Použitá literatura</i>	91
8	<i>Vlastní publikace k tématu práce</i>	123
8.1	Monografie.....	123
8.2	Původní články a statě ve sbornících.....	123
8.3	Vybrané přednášky a abstrakta	124
9	<i>Přílohy</i>	127
9.1	Kompletní biochemické výsledky	128
9.1.1	Ověření převzaté metodiky	128
9.1.2	Odvození nové metodiky	146

PŘEHLED VYOBRAZENÍ

<i>Obr. 1: Schéma provedení LDL-aférezы</i>	52
<i>Obr. 2: Multikompartmentový model kinetiky cholesterolu</i>	57
<i>Obr. 3: Ukázka výsledků první verze programu (varianta pro mužské pacienty)</i>	61
<i>Obr. 4: Ukázka výsledků finální verze programu</i>	71

PŘEHLED TABULEK

<i>Tab. 1: Fyziologické hodnoty lipidů v lidské krevní plasmě</i>	12
<i>Tab. 2: Frakce lipoproteinů a jejich vlastnosti</i>	14
<i>Tab. 3: Přehled apolipoproteinů</i>	15
<i>Tab. 4: Srovnání aktuálních metod extrakorporální eliminace lipoproteinů</i>	38
<i>Tab. 5: Soubor pacientů</i>	50
<i>Tab. 6: Indikační kritéria pro výběr pacientů</i>	51
<i>Tab. 7a: Výsledky retrospektivní analýzy provedených procedur (statistika)</i>	62
<i>Tab. 8: Výsledky retrospektivní analýzy provedených procedur po vyřazení procedur, u nichž byla překročena udávaná adsorpční kapacita kolon</i>	64
<i>Tab. 9a: Výsledky vyšetření lipidů v rámci prospektivní analýzy 95 terapeutických cyklů použitých při odvození nové metodiky (statistika)</i>	65
<i>Tab. 10a: Výsledky prospektivní analýzy 95 terapeutických cyklů použitých při odvození nové metodiky (analýza eliminace LDL-cholesterolu – statistika)</i>	66
<i>Tab. 11: Korelace jednotlivých stanovovaných parametrů</i>	68
<i>Tab. 12: Výsledky regresní analýzy závislosti efektivní kapacity kolony na počáteční hladině LDL-cholesterolu</i>	70
<i>Tab. 13a: Výsledky prospektivní analýzy 202 terapeutických cyklů použitých při ověření nové metodiky (analýza eliminace LDL-cholesterolu – statistika)</i>	72
<i>Tab. 14a: Vyhodnocení – výsledky 462 procedur plánovaných původní metodikou (statistické vyhodnocení)</i>	73
<i>Tab. 15a: Vyhodnocení – výsledky 116 procedur plánovaných inovovanou metodikou (statistické vyhodnocení)</i>	74
<i>Tab. 16: Vyhodnocení – statistické srovnání výsledků původní a inovované metodiky Mann-Whitneyovým testem</i>	75
<i>Tab. 17a: Nařazení plasmy pacientů – statistické zpracování</i>	80
<i>Tab. 7: Kompletní výsledky retrospektivní analýzy provedených procedur</i>	145
<i>Tab. 9: Kompletní výsledky vyšetření lipidů v rámci prospektivní analýzy 95 terapeutických cyklů použitých při odvození nové metodiky</i>	150
<i>Tab. 10: Výsledky prospektivní analýzy 95 terapeutických cyklů použitých při odvození nové metodiky – analýza eliminace LDL-cholesterolu</i>	155

<i>Tab. 13: Výsledky prospektivní analýzy 202 terapeutických cyklů použitých při ověření nové metodiky – analýza eliminace LDL-cholesterolu.....</i>	<i>167</i>
<i>Tab. 14: Vyhodnocení – výsledky procedur plánovaných původní metodikou</i>	<i>189</i>
<i>Tab. 15: Vyhodnocení – výsledky procedur plánovaných inovovanou metodikou ...</i>	<i>195</i>
<i>Tab. 17: Nařazení plasmy pacientů.....</i>	<i>198</i>

PŘEHLED ROVNIC

<i>Rovnice 1: Matematický popis kinetiky kontinuální filtrace.....</i>	<i>58</i>
<i>Rovnice 2: Upravený popis kinetiky kontinuální filtrace.....</i>	<i>59</i>
<i>Rovnice 3: Hladina LDL-cholesterolu v okamžiku nasycení kapsle.</i>	<i>60</i>
<i>Rovnice 4: Promytý objem pro dosažení vypočtené hladiny LDL-cholesterolu.</i>	<i>60</i>
<i>Rovnice 5 a 6: Odhad objemu plasmy pro muže a ženy.</i>	<i>60</i>
<i>Rovnice 7: Hmotnost LDL-cholesterolu obsaženého v plasmě protékající kolonami.</i>	<i>63</i>
<i>Rovnice 8: Predikce efektivní kapacity kolon.....</i>	<i>70</i>
<i>Rovnice 2a: Upravený popis kinetiky kontinuální filtrace.....</i>	<i>70</i>
<i>Rovnice 4a: Promytý objem pro dosažení vypočtené hladiny LDL-cholesterolu po odstranění výpočetních aproximací.....</i>	<i>71</i>
<i>Rovnice 9: Výpočet míry nařazení plasmy pacientů.....</i>	<i>80</i>

PŘEHLED GRAFŮ:

<i>Graf 1: Vztah hladiny LDL-cholesterolu na výstupu kolony na konci cyklu ku množství LDL-cholesterolu promytého kolonou během cyklu.....</i>	<i>67</i>
<i>Graf 2: Závislost efektivní kapacity kolon na hladině LDL-cholesterolu na začátku cyklu.....</i>	<i>69</i>
<i>Graf 3: Závislost spolehlivosti předpovědi na ošetřeném objemu plasmy.</i>	<i>78</i>
<i>Graf 4: Vliv stárnutí kolon na jejich efektivitu.....</i>	<i>84</i>
<i>Graf 5: Detekce vadné kolony.</i>	<i>85</i>

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACD-A	označení pro komerčně dostupný roztok citrátu používaný při LDL-aféřeze (acid citrate dextrose)
ACEi	inhibitor enzymu konvertujícího angiotenzin II (angiotensin-converting enzyme inhibitor)
ACH	acetylcholin
ADA	adsorpčně-desorpční automat
ALT	alaninaminotransferáza
ALP	alkalická fosfatáza
Apo	apolipoprotein
AS	ateroskleróza
AST	aspartátaminotransferáza
AT II	angiotenzin II
AT	antitrombin
ATP	adenozintrifosfát
BMI	proporcionální index tělesné hmotnosti (body mass index)
Ca	vápník celkový, kalcium (calcium)
Cl	chloridy
CMP	cévní mozková příhoda
COX-1	cyklooxygenáza
CRP	C-reaktivní protein (C-reactive protein)
DALI	přímá selektivní LDL adsorpce (direct adsorption of lipids)
DD	D-dimery
EDRF	od endotelu odvozený relaxační faktor (endothelium derived relaxation factor, NO)

EKG	elektrokardiografie
FCH	familiární kombinovaná hyperlipidemie (familial combined hyperlipidaemia)
FH	familiární hypercholesterolemie (familial hypercholesterolaemia)
FN	fakultní nemocnice
FN HK	Fakultní nemocnice Hradec Králové
f.II - f.XII	koagulační faktory II - XII
f.IIa - f.XIIa	aktivované formy koagulačních faktorů II - XII
FW	sedimentace erytrocytů
GAG	glykosaminoglykany
Gln	glutamin
Hb	hemoglobin
HDL	lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein)
HELP	heparinem indukovaná extrakorporální LDL precipitace (heparin induced extracorporal LDL precipitation)
HMG-CoA	hydroxy-methyl-glutaryl-koenzym A reduktáza
HT	hematokrit erytrocytů (hematocrite)
HTML	hypertextový značkový jazyk (hypertext markup language)
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IDL	lipoproteiny o střední hustotě (intermediate density lipoprotein)
I.U.	mezinárodní jednotka (international unit)
i.v.	nitrožilní, intravenózní
K	draslík (kalium)
LCAT	lecitin-cholesterol acyltransferáza
LDL	lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein)
LF	Lékařská fakulta

LF UK	Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze
LMWH	frakcionovaný, nízkomolekulární heparin (low molecule weight heparin)
Lp(a)	lipoprotein (a)
Na	sodík (natrium)
NaCl	chlorid sodný
NO	oxid dusnatý (nitrogen oxide); resp. EDRF
OKH	Oddělení klinické hematologie
PAF	aktivační faktor trombocytů (platelet activating factor)
PAI	inhibitor aktivátoru plazminogenu (plasminogen-activator inhibitor)
PAP	komplex plazminu s antiplazminem
PBS	označení pro komerčně dostupný roztok pufru používaný při LDL-aféřeze
PDGF	od destiček odvozený růstový faktor (platelet derived growth factor)
PTA	perkutánní transluminární angioplastika (percutaneous transluminal angioplasty)
PTCA	perkutánní transluminární koronární angioplastika (percutaneous transluminal coronary artery angioplasty)
SD	statistické označení pro směrodatnou odchylku (standard deviation)
TAG	triacylglyceroly
UFH	nefrakcionovaný heparin (unfractionated heparin)
ÚHKT	Ústav hematologie a klinické transfuziologie Praha
UK	Univerzita Karlova v Praze
VFN	Všeobecná fakultní nemocnice
VLDL	lipoprotein o velmi nízké hustotě (very low density lipoprotein)
vWF	von Willebrandův faktor

1 ÚVOD – ROZBOR PROBLEMATIKY

Ateroskleróza a její komplikace patří ve vyspělých zemích, včetně České republiky, [1] mezi nejčastější příčiny úmrtí, a proto je výzkumu její patogeneze a léčby věnována velká pozornost už řadu desítek let. Přes toto množství vynaložené práce a prostředků však stále míra poznání této choroby není příliš uspokojivá, zejména pokud se týká její etiologie. Objevila se řada hypotéz, které vysvětlují počátek dějů vedoucích k aterosklerotickým změnám nejrůznějšími faktory, včetně infekčních agens. Všeobecně uznávané teorie podrobně popisují postupný vývoj aterosklerotických změn v cévách pacienta, avšak otázku prvotních příčin ponechávají nezodpovězenou a pouze značně obecně hovoří o multifaktoriální etiogenezi onemocnění.

Prostřednictvím statistických šetření se podařilo zjistit, které stavy a jevy přinášejí zvýšení rizika rozvoje aterosklerózy u daného pacienta. Často však neznáme mechanismy jejich působení a příčinné souvislosti – proto o nich nehovoříme jako o příčinách aterosklerózy, ale pouze jako o rizikových faktorech.

Při současném stavu poznání je ovlivnění těchto rizikových faktorů jedinou možností, jak zastavit, anebo alespoň zpomalit rozvoj aterosklerotických změn a následných komplikací. V předkládané práci se zaměřím na metabolismus lipoproteinů, z nichž pak věnuji největší pozornost LDL s vysokým obsahem cholesterolu – rizikového faktoru, který lze v řadě případů poměrně snadno ovlivnit jak změnou životosprávy, tak farmakologicky ev. extrakorporální eliminací. [2, 3]

1.1 LIPOPROTEINY A JEJICH PODÍL NA ROZVOJI ATEROSKLERÓZY

Lipoproteiny představují skupinu sloučenin zajišťujících jednak transport nepolárních látek – zejména triacylglycerolů (TAG, „tuků“) a esterifikovaného cholesterolu ve vodném prostředí krve, jednak strukturu biologických membrán. [4]

Lipidová složka transportních lipoproteinů zahrnuje (v různém zastoupení podle konkrétního typu lipoproteinu) triacylglyceroly, fosfolipidy, cholesterol, estery cholesterolu a v malém množství též volné mastné kyseliny (FFA). Jejich nedílnou součástí jsou bílkoviny apolipoproteiny, které významně ovlivňují chování lipoproteinů v organismu svými vazbami na receptory různých buněk, v některých případech pak i přímo zajišťují transfer lipidů či tvoří kofaktory enzymů.

Hydrofobní složky (triacylglyceroly a estery cholesterolu) jsou uloženy v jádře lipoproteinové částice, zatímco její obal je tvořen amfifilními molekulami cholesterolu a fosfolipidy, jež jsou orientovány dovnitř svojí hydrofobní (nepolární) částí a ven částí hydrofilní (polární). Apolipoproteiny (apoproteiny) pak mohou být relativně volně vázány na okraji částice (tzv. periferní apolipoproteiny), nebo mohou prostupovat vrstvou fosfolipidů a cholesterolu do nitra částice (integrální apolipoproteiny). Periferní apolipoproteiny mohou být, vzhledem ke své relativně volné vazbě, snadno předávány na jiné částice, zatímco integrální apolipoproteiny jsou vázány pevně.

Lipid	Plasmatická hladina [mmol.L ⁻¹]
Triacylglyceroly	0,9-2,0
Fosfolipidy	1,8-5,8
Celkový cholesterol	2,8-8,3
Volný (neesterifikovaný) cholesterol	0,7-2,7
Volné (neesterifikované) mastné kyseliny	0,2-0,6

Tab. 1: Fyziologické hodnoty lipidů v lidské krevní plasmě – podle [4]

1.1.1 Klasifikace lipoproteinů

V běžné praxi obvykle lipoproteiny dělíme ultracentrifugací podle hustoty, což je dělení odpovídající i jejich chemickému složení a chování jednotlivých frakcí v organismu (Tab. 2). Rovněž je možno lipoproteiny rozdělovat elektroforézou na α -, β - a pre- β -lipoproteiny, resp. ještě detailněji pomocí imuno elektroforézy (což však přesahuje rámec této dizertace).

Zastoupení apolipoproteinů je pro jednotlivé částice typické (Tab. 3). Jak již bylo uvedeno, integrální apoproteiny jsou pro částici typické (např. apoB-48 pro chylomikrony), zato zastoupení povrchových apolipoproteinů se v průběhu cirkulace částic v krvi může lišit, protože tyto bílkoviny se mohou mezi jednotlivými lipoproteiny předávat a tak ovlivňovat jejich metabolismus.

1.1.1.1 Chylomikrony a remnanty

Částice chylomikronů jsou formovány v enterocytech a dostávají se prostřednictvím lymfy do krevního řečiště. Slouží pro transport TAG nově syntetizovaných v enterocytech z lipidů potravy a též pro přenos cholesterolu vstřebaného ve střevním lumen. Jsou z lipoproteinových částic největší a mají nejmenší hustotu, jejich strukturálním apoproteinem je apo B-48. Již v průběhu transportu krví probíhá výměna některých jejich součástí s jinými lipoproteiny: Apoprotein A přechází do HDL a do plasmy, zatímco naopak apoproteiny skupiny C a apoprotein E přestupují z HDL a VLDL do chylomikronů. Přítomnost apoproteinu C-II na povrchu částice aktivuje enzym lipoproteinovou lipázu, zakotvenou na endotelu kapilár zejména svalové a tukové tkáně. Enzym štěpí TAG na FFA a monoacylglyceroly, které přecházejí do tkáně, kde slouží jako zdroj energie, případně jsou využity k resyntéze TAG v zásobním tuku. Na aktivaci lipoproteinové lipázy se podílí rovněž inzulín.

Po degradaci převážné části triacylglycerolů z jadra chylomikronů přechází nadbytečný plášťový materiál spolu s apoproteiny A-I, A-II a C do částic HDL. Tím z chylomikronů vznikají zbytkové částice (remnanty), které si zachovávají strukturální apoprotein B-48. Remnanty jsou dále receptorově vychytávány hepatocyty (prostřednictvím vazby na apo E), internalizovány spolu s receptorem a katabolizovány.

Hladina chylomikronů v krvi je výrazně proměnlivá, nejvyšší hodnoty dosahují za 3-6 hodin po jídle, následně rychle klesá (s poločasem kolem 1 hodiny). Po 12 hodinách lačnění již chylomikrony nejsou obvykle přítomny.

Chylomikrony nejsou považovány za aterogenní částice, u pacientů s již rozvinutou aterosklerózou však může mít význam jejich trombogenní efekt. Oproti tomu vztah remnantů k ateroskleróze je považován za prokázaný.

Frakce	Původ	Velikost [nm]	Hustota [kg.m ⁻³]	Složení						
				Proteiny [%]	Lipidy [%]	Relativní zastoupení jednotlivých lipidů [%]				
						Triacyl- glyceroly	Fosfo- lipidy	Estery cholesterolu	Volný cholesterol	Volné mastné kyseliny
Chylomikrony	GIT	90-1000	< 950	1-2	98- 99	88	8	3	1	...
Lipoproteiny s velmi nízkou hustotou (VLDL)	GIT, játra	30-90	950-1006	7-10	90-93	56	20	15	8	1
Lipoproteiny s intermediární hustotou (IDL)	VLDL, chylomikrony	25-30	1006-1019	11	89	29	26	34	9	1
Lipoproteiny s nízkou hustotou (LDL)	VLDL	20-25	1019-1063	21	79	13	28	48	10	1
Lipoproteiny s vysokou hustotou (HDL ₂)	Játra a GIT VLDL ?	10-20	1063-1125	33	67	16	43	31	10	...
HDL ₃	Chylomikrony?	7,5-10	1125-1210	57	43	13	46	29	6	6
Volné mastné kyseliny vázané na albumin	Tuková tkáň		> 1281	99	1	0	0	0	0	100

Tab. 2: Frakce lipoproteinů a jejich vlastnosti

Apolipoprotein	Původ	Výskyt v lipoproteinech	Relativní molekulová hmotnost	Funkce apolipoproteinu
apo A-I	Sřevo, játra	HDL, chylomikrony	28 000	Aktivátor lecitin-cholesterol acyltransferázy (LCAT)
apo A-II	Sřevo, játra	HDL, chylomikrony	17 000	Aktivátor jaterní lipázy, strukturní protein HDL
apo A-IV	Sřevo	HDL, chylomikrony		Asistuje při transportu triacylglycerolů
apo B-48	Sřevo	Chylomikrony a zbytky (remnants)	260 000	Strukturní protein
apo B-100	Játra	VLDL, LDL, IDL	550 000	Strukturní protein, ligand pro LDL-receptor
apo C-I	Játra	Chylomikrony, VLDL, IDL, HDL	7 600	Aktivátor LCAT
apo C-II	Játra	Chylomikrony, VLDL, IDL, HDL	8 800	Aktivátor lipoproteinové lipázy
apo C-III	Játra	Chylomikrony, VLDL, IDL, HDL	8 750	Inhibitor lipoproteinové lipázy
apo D	Játra	Subfrakce HDL	20 000	Transfer esterů cholesterolu
apo E	Játra, periferní tkáně	Chylomikrony, VLDL, IDL, HDL	34 000	Strukturní protein, ligand pro receptor remnant částic a LDL receptor

Tab. 3: Přehled apolipoproteinů

1.1.1.2 Lipoproteiny s velmi nízkou hustotou – VLDL

Částice VLDL jsou syntetizovány v hepatocytech. Nově vytvořené částice jsou bohaté na TAG a relativně chudé na estery cholesterolu, obsahují strukturní apoprotein B-100 a rovněž apoprotein řady C a apoprotein E. Tyto tzv. nascentní částice VLDL jsou postupně v plasmě z částic HDL obohacovány o estery cholesterolu a apoprotein C-II, C-III a E, čímž vznikají zralé částice VLDL.

Stejně jako v případě chylomikronů rovněž VLDL částice postupně přicházejí aktivitou lipoproteinové lipázy o obsah TAG, načež nadbytečné plášťové fosfolipidy a některé apolipoproteiny přecházejí zpět do HDL. Poločas VLDL částic se pohybuje kolem 2-4 hodin.

Jejich aterogenní vliv je sporný, převážně se soudí, že aterogenezi ovlivňují pouze nepřímo – působením na ostatní třídy lipoproteinů.

1.1.1.3 Lipoproteiny s intermediární hustotou – IDL

Částice IDL vznikají odbouráváním částic VLDL, ve kterých zůstaly triacylglyceroly a estery cholesterolu ve vyváženém poměru. Z VLDL v nich také zůstal strukturní apolipoprotein B-100 a také apoprotein E. Většina IDL částic je vychytávána játry prostřednictvím vazby apoproteinu E na apo B/E receptory, zbytek (kolem 30 %) je jaterní lipázou dále zbavován triacylglycerolů a mastných kyselin, současně se uvolňují apoproteiny E a C, čímž z IDL vznikají LDL-partikule.

IDL jsou řazeny mezi aterogenní částice.

1.1.1.4 Lipoproteiny s nízkou hustotou – LDL

Jádro LDL částic obsahuje především estery cholesterolu a malé množství TAG, v plášti obsahují fosfolipidy a volný cholesterol; jediným apoproteinem je B-100. Z cca 75 % jsou metabolizovány receptorovou cestou, převážně v játrech, i když LDL receptory mohou tvořit všechny buňky organismu. Cholesterol se takto dostává k periferním tkáním, kde může být fyziologicky využit jako součást membrán. Poločas těchto lipoproteinů je relativně dlouhý, cca 1,5 dne.

LDL receptor rozpoznává apoproteiny B a E, proto je někdy také nazýván B/E receptor. Nově syntetizované receptory vyplavou na povrch buňky, kde cestují do zvláštního místa na buněčné membráně – tzv. potažené jamky (coated pit).

Zde dochází k navázání LDL (resp. IDL) a následně je celý komplex internalizován, splývá s lyzosemem, kde je celá partikule katabolizována. Uvolněný receptor může být recyklován a opět přejít do buněčné membrány. Celý mechanismus receptorové cesty metabolismu LDL je značně komplikovaný, proto zde může docházet k celé řadě různých poruch, které mohou mít odlišnou klinickou manifestaci (viz dále).

Zbylý LDL je pak odsouván z plasmy extrareceptorovou cestou, kdy uniká z krevního řečiště do intersticia, kde je pohlcován fagocytujícími buňkami (scavenger system). Problém představuje nadbytek cholesterolu, který buňky (s výjimkou hepatocytů a buněk syntetizujících steroidní hormony) neumí metabolizovat. Jedinou možnou metabolickou cestou pro ně představuje esterifikace mastnými kyselinami a hromadění, což vyústí až v přeměnu fagocytu na pěnovou buňku. Tomuto způsobu katabolismu podléhají zejména LDL částice, u kterých došlo vlivem oxidace, lipoperoxidace či glykace lipidových nebo proteinových složek ke změně struktury, která negativně ovlivňuje možnost vazby na LDL receptor.

LDL jsou považovány za hlavní aterogenní lipoproteiny, přičemž právě modifikované částice hrají v procesu aterogeneze nejdůležitější úlohu.

1.1.1.5 Lipoproteiny s vysokou hustotou – HDL

Partikule HDL vznikají v játrech a ve střevě, zřejmě také přímo v cirkulaci z přebytečného plášťového materiálu chylomikronů a VLDL. Jejich strukturální apoproteiny jsou A-I a A-II, obsahují rovněž apoproteiny řady C a E, které si vyměňují s VLDL a chylomikrony. Jádro HDL částic pak tvoří především estery cholesterolu.

Nově vzniklé (nascentní) HDL mají diskoidní tvar, postupně však se jejich jádro plní estery cholesterolu, které jsou vytvářeny z volného cholesterolu, vychytávaného pláštěm částice z membrán tkáňových buněk. Esterifikaci cholesterolu zajišťuje enzym lecitin-cholesterol acyltransferáza (LCAT). Kumulací esterů cholesterolu v jádře se nascentní HDL mění na sférické HDL3 a poté dalšími pochody na větší, méně husté HDL2.

Aktivitou cholesterol-ester-transfer proteinu (CETP, totožný s apo-D) část esterů cholesterolu přechází do VLDL či chylomikronů náhradou za triacylglyceroly. To se podílí na vzniku HDL2, jejichž částice se opět přemění na HDL3 odbouráním TAG jaterní lipázou a částice HDL3 může opět absorbovat cholesterol z tkání. Poločas HDL je ještě delší než tomu je u LDL.

HDL částice tak umožňují zpětnou cestu cholesterolu z tkání do jater buď prostřednictvím VLDL a jejich metabolismu, nebo i přímo – vazbou apo A-I na receptory hepatocytu. Jsou proto oprávněně považovány za významný ochranný faktor v průběhu aterosklerózy.

1.1.1.6 Lipoprotein Lp(a)

Lipoprotein Lp(a) je tvořen částicemi LDL, na jejichž apoprotein B-100 je disulfidickou vazbou připojen apoprotein(a), jehož struktura je podobná plasminogenu. Tím se výrazně snižuje afinita těchto částic k LDL receptoru a tudíž zvyšuje podíl lipoproteinů katabolizovaných extrareceptorovým mechanismem a tedy akceleruje aterosklerózu. Navíc pak podobnost s plasminogenem vede k vyvázání aktivátorů plasminu a snižuje fibrinolytickou aktivitu, a tak zvyšuje riziko vzniku trombu.

V klinické praxi jsou považovány za významné hladiny Lp(a) vyšší než $0,3 \text{ g.L}^{-1}$.

1.1.2 Cholesterol a jeho metabolismus [4]

Cholesterol je látka s amfipatickou molekulou, jejímž základem je polycyklické steroidní jádro, na němž je na jednom konci navázán alifatický řetězec a na druhém alkoholová OH skupina. V těle se vyskytuje univerzálně, díky svým vlastnostem slouží jako jeden ze základních stavebních kamenů buněčných membrán

Komplexní popis metabolismu cholesterolu přesahuje rámec této práce, proto bude popsána pouze ta jeho část, která má bezprostřední vztah k tématu – patofyziologii a terapii hyperlipoproteinémií.

Z metabolitů cholesterolu jsou kvantitativně jednoznačně nejvýznamnější žlučové kyseliny, malé množství se využije na syntézu steroidních hormonů a 7-dehydrocholesterol je základem pro syntézu kalcitriolu (aktivní formy vitamínu D).

Cholesterol je jednak přijímán v potravě (vyskytuje se v mnoha potravinách živočišného původu, nejvíce je obsažen ve vaječných žloutcích, tučném mase, játrech či mozečku), jednak je syntetizován tělem de novo. Zvýšený příjem cholesterolu potravou snižuje jeho syntézu pouze v játrech, extrahepatální syntéza ovlivněna není.

Transport cholesterolu mezi tkáněmi a orgány zajišťují lipoproteiny (viz výše); většina cholesterolu je transportována v esterifikované formě.

V lidském těle nejsou přítomny enzymy štěpící steroidní jádro. Cholesterol se vylučuje povětšinou ve formě žlučových kyselin, které zčásti podléhají

enterohepatálnímu oběhu, zčásti se vylučuje stolicí v redukované podobě jako koprostanol.

1.1.2.1 Biosyntéza cholesterolu

Syntéza cholesterolu de novo v těle je komplikovaný mnohastupňový proces, který je dobře prozkoumaný a jehož klíčové kroky je možno ovlivnit farmakologickou intervencí.

Výchozí látkou syntézy je acetyl-koenzymA (acetyl-CoA), jehož dvě molekuly jsou enzymem thioláza kondenzovány na acetoacetyl-CoA. Následně je acetoacetyl-CoA působením hydroxymethylglutaryl-koenzymA (HMG-CoA) syntetázy kondenzován s další molekulou acetyl-CoA za vzniku HMG-CoA. Ten je následně ve dvou stupních redukován HMG-CoA reduktázou na mevalonát.

Tento konkrétní krok limituje rychlost syntézy endogenního cholesterolu, proto je v klinické praxi velmi často používána terapie inhibitory HMG-CoA reduktázy, tzv. statiny. Rovněž přirozená regulace syntézy cholesterolu probíhá převážně na tomto stupni – viz níže.

Mevalonát je za účasti ATP v několika stupních postupně fosforylován až na mevalonyl-3-fosfo-5-pyrofosfát, který následně dekarboxylací přechází na isopentenyl pyrofosfát, základní jednotku isoprenoidů.

Postupnou kondenzací tří molekul isopentenyl pyrofosfátu vzniká farnesyl pyrofosfát, jehož dvě molekuly se spojí pyrofosfátovými konci a po postupné defosforylaci a redukcí vzniká molekula skvalenu.

Na této úrovni existuje rovněž alternativní metabolická cesta, která z isopentenyl pyrofosfátu směřuje nikoliv k syntéze farnesyl fosfátu a dále skvalenu, ale vrací se zpět až k HMG-CoA. Změnou poměru využívání obou metabolických cest je dána další možnost regulace syntézy cholesterolu, která může být perspektivně také terapeuticky využívána.

Po oxidaci skvalenu v endoplasmatickém retikulu na skvalen-2,3-oxid dochází k uzavření kruhu a vzniku steroidního jádra, čímž se skvalen-2,3-oxid přemění na lanosterol.

Na membránách endoplasmatického retikula se lanosterol postupně přeměňuje (jak změnami postranních řetězců, tak přesuny dvojných vazeb v jádře) přes

14-desmethyllanosterol, zymosterol, $\Delta^{7,24}$ -cholestadienol a desmosterol až na konečný produkt – cholesterol.

1.1.2.2 Regulace syntézy cholesterolu

Regulace syntézy cholesterolu probíhá převážně na úrovni přeměny HMG-CoA na mevalonát. V této regulaci hrají roli jak humorální působky, tak i (v případě hepatocytu) přísun cholesterolu zprostředkovaný LDL-receptory.

Inzulín a thyroïdní hormony zvyšují aktivitu HMG-CoA reductázy, zatímco glukagon a glukokortikoidy ji snižují. Rovněž hladina konečného produktu – cholesterolu přijímaného do buněk ve formě LDL-cholesterolu absorbovaného receptorovou cestou dle testů in vivo reguluje aktivitu reductázy, nikoliv však přímo, ale nejspíše ovlivněním syntézy nových molekul enzymu.

Expresi LDL-receptorů na povrchu buňky je pak řízena aktuální potřebou cholesterolu pro syntézu buněčných membrán a steroidních hormonů, v játrech pak množstvím cirkulujících LDL.

1.1.2.3 Žlučové kyseliny a enterohepatální cyklus

Hepatocyty jsou schopny přeměňovat cholesterol hydroxylací a zkrácením postranního řetězce na primární žlučové kyseliny (cholovou a chenodeoxycholovou), které jsou konjugovány s aminokyselinami glycinem resp. taurinem a v konjugované formě vylučovány do žluče. Ve střevě pak vlivem střevní mikroflóry dochází k dekonjugaci a 7α -dehydroxylaci primárních žlučových kyselin, čímž vznikají sekundární žlučové kyseliny (deoxycholová, resp. lithocholová).

Žlučové kyseliny ve střevě zajišťují emulgaci tuků přijatých potravou a za normálních okolností jsou z naprosté většiny (98-99 %) zpětně vstřebávány v ileu a portální cirkulací se vracejí do jater, takže denní ztráty stolicí nepřesahují 500 mg. Enterohepatální cyklus je natolik účinný, že celkový pool může obsahovat jen 3-5 g žlučových kyselin, které absolvují celý cyklus až 10krát denně.

Tento vysoký obrat žlučových kyselin skýtá možnost relativně významného terapeutického ovlivnění. Zamezení reabsorpce žlučových kyselin ať medikamentózně (např. působením fibrátů či cholestyraminových pryskyřic) anebo chirurgickým zákrokem (ileální bypass) vede k jejich zvýšeným ztrátám, což vyvolá potřebu zrychlení jejich tvorby z cholesterolu, zvýšená spotřeba cholesterolu pak vede ke zvýšené expresi

LDL-receptorů a v konečném výsledku k poklesu hladin plasmatického LDL-cholesterolu. Zablokování syntézy cholesterolu de novo prostřednictvím statinů tento účinek dále potencuje (viz níže).

1.1.3 Role LDL a HDL v aterogenezi

Třebaže aterogeneze je multifaktoriálním procesem, klíčovou roli v rozvoji tohoto procesu hraje kumulace lipidů v intimě arterií. Na tomto faktu se shodují obě v současné době nejuznávanější teorie etiopatogeneze aterosklerózy, rozdíl mezi nimi je pouze v předpokládaném směru kauzální souvislosti – lipidová teorie považuje za primární akumulaci lipidů a dysfunkci endotelu považuje až za její následek, zatímco teorie endotelového poškození tvrdí, že primární dysfunkce endotelu je tím činitelem, který umožňuje akumulaci lipidů v intimě. [5, 6]

LDL proniklé do intimy jsou vychytávány makrofágy, případně též buňkami hladké svaloviny a ty se tímto postupně mění na pěnové buňky. Infiltrace intimy pěnovými buňkami vytváří tukové proužky, které jsou patrné již v dětství. Tyto proužky jen minimálně prominují do lumina artérie a samy o sobě tak nemají klinický význam, ale představují první stadium potenciálně nebezpečného procesu.

Vlivem poškození funkce endotelu, doprovázené agregací destiček a uvolňováním řady trombocytárních humorálních činitelů (zejména platelet derived growth factor – PDGF) postupně v místě tukového proužku dochází k proliferaci fibroblastů a myocytů, čímž se tukový proužek mění ve fibrózní plát (aterom).

Hlubší vrstvy fibrózního plátu postupně podléhají nekróze a tato nekrotická ložiska kalcifikují, což vede k přeměně fibrózního plátu na komplikovanou aterosklerotickou lézi. Z klinického hlediska se rozlišují pláty stabilní (mají nízký obsah lipidů, nevykazují tendenci k praskání a při postupném zužování lumen se klinicky projevují typicky námahovou angínou) a nestabilní (s vysokým obsahem lipidů a častou ulcerací či rupturou vedoucí k trombóze a náhlému cévnímu uzávěru).

Ve všech stádiích procesu aterogeneze je klíčovým zdrojem lipidů hromadících se v cévní stěně LDL, zejména jeho modifikované formy (oxidovaný, glykovaný LDL, Lp_a), které nemohou být odstraňovány receptorovou cestou a jedinou možností jejich eliminace je pohlcování postupně vznikajícími pěnovými buňkami. Proto řada rizikových faktorů aterosklerózy (např. kouření či diabetes) ve skutečnosti působí prostřednictvím modifikace LDL částic.

Ke zvýšenému uplatnění extrareceptorové eliminace LDL může rovněž dojít při vzestupu hladiny nemodifikovaného LDL, nejčastěji vlivem vysokého příjmu v potravě, případně též při nadměrně stimulované syntéze (u hormonálních poruch – viz výše). Výsledkem je snížená exprese LDL receptorů v játrech („down-regulation“). To má za následek prodlouženou dobu cirkulace LDL a tím i zvýšení pravděpodobnosti jejich modifikace.

Také porucha struktury nebo funkce LDL receptorů může vést k snížení, případně úplnému zablokování receptorové eliminace. V tomto případě se extrareceptorová eliminace stává převažující, resp. jedinou cestou odstraňování LDL částic z plasmy – viz další kapitola.

Na druhé straně HDL zajišťují odsun lipidů (zejména cholesterolu) z tkání ke zpracování v játrech, proto jejich vliv na rozvoj aterosklerotických změn je ochranný – brzdí jejich progresi a eventuálně i podporují regresí aterosklerotických lézí.

Vzhledem k úlohám těchto dvou lipoproteinů je pro kliniku velmi důležitý jejich poměr, běžně vyjadřovaný jako aterogenní index (AI), vypočítaný jako poměr rozdílu plasmatických hladin celkového cholesterolu a HDL cholesterolu ku plasmatické hladině HDL cholesterolu. Normální hodnoty aterogenního indexu nepřesahují 3,5; součástí každé hypolipidemické léčby by mělo být vyhodnocení vlivu používané terapie na hodnoty AI, aby nedocházelo k zvyšování rizika narušením tohoto poměru.

1.1.4 Poruchy metabolismu lipoproteinů [5]

Je známa řada patologických stavů, při nichž je z nejrůznějších příčin metabolismus lipoproteinů narušen a jejich hladina v plasmě pacienta změněna oproti fyziologickým hodnotám, uvedeným výše v Tab. 1.

Podle etiologie se dělí hyperlipoproteinémie na primární, nazývané též familiární, které jsou podmíněné genetickým defektem v metabolismu a na hyperlipoproteinémie sekundární, nasedající na jiné základní onemocnění.

Podle doporučení EAS (Evropské společnosti pro aterosklerózu) se hyperlipidémie dělí podle převažujícího typu zmnoženého lipidu na: [5, 6]

- I. hypercholesterolémie
- II. hypertriacylglycerolémie
- III. kombinované (smíšené) hyperlipoproteinémie

V klinické praxi se stále využívá dělení podle fenotypu (původní Fredricksonova klasifikace):

- I. Hyperchylomikronémie – vzácná, obvykle způsobená defektem lipoproteinové lipázy nebo apolipoproteinu C-II
- II. Hypercholesterolémie – rozdělovaná dále na
 - a. typ IIa, u kterého je zvýšený pouze LDL-cholesterol
 - b. typ IIb – kombinovaná hyperlipidémie (kdy zvýšené hodnoty LDL a VLDL vedou ke zvýšení hladiny TAG)
- III. Hyperlipoproteinémie se současným zvýšením chylomikronů a IDL
- IV. Hyperglyceridémie, izolované zvýšení triacylglyceridů
- V. Hyperlipoproteinémie s izolovaným zvýšením VLDL

1.1.4.1 Primární hyperlipoproteinémie

Genetické faktory zřejmě stojí v pozadí naprosté většiny klinicky diagnostikovaných hyperlipoproteinémií. Mnohdy však ke klinické manifestaci genetické predispozice výrazně přispívají vlivy prostředí (např. stravovací návyky) a některé jiné choroby. Rozvoj molekulárně biochemické diagnostiky umožnil v poslední době snadno diagnostikovat jednotlivé typy genetických postižení i v běžné klinické praxi.

1.1.4.1.1 Familiární hypercholesterolémie

Familiární hypercholesterolémie (FH) je autosomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené poruchou počtu, případně funkce LDL receptorů. Je známo již více než 700 různých mutací, které vedou k vzniku této poruchy. Podle typu postižení LDL receptorů se rozlišuje 5 tříd: [7]

- I. Mutace způsobující nedostatečnou syntézu, ev. zrychlenou degradaci receptorů
- II. Mutace narušující transport vzniklých molekul receptoru mezi endoplasmatickým retikulem a Golgiho komplexem (obvykle v důsledku abnormální konformace proteinového řetězce)
- III. Mutace vedoucí k expresi receptorů, které jsou normálně transportovány na povrch buňky, avšak nejsou schopny vázat apolipoprotein B-100

IV. Mutace narušující internalizaci receptoru s navázanou částicí LDL-cholesterolu

V. Mutace bránící uvolnění ligandu v endosomu a tím blokující recyklaci receptorů.

V heterozygotní formě se FH vyskytuje relativně často, v závislosti na zkoumané populaci její frekvence kolísá mezi 1:500 až 1:60. Hladina celkového cholesterolu v plasmě těchto pacientů obvykle nepřesahuje 10 mmol.L^{-1} , vzácněji může dosahovat ale i hodnot kolem 15 mmol.L^{-1} a výše. Heterozygoti zůstávají relativně dlouho asymptomatictí, teprve v třetí dekádě života můžeme u nich pozorovat typické projevy akumulace lipidů (arcus lipoides corneae, xanthomy, xanthelasmata), ovšem již v této době mohou trpět poměrně rozvinutou aterosklerózou, která se obvykle manifestuje projevy ICHS ještě před 50. rokem života, a to zejména u mužů, kde dochází k manifestaci aterosklerotických změn zpravidla dříve, nežli u žen.

Homozygotní forma FH je nepoměrně vzácnější, v naší populaci se vyskytuje s frekvencí cca 1:10⁶, ovšem laboratorní i klinické příznaky jsou mnohem výraznější. Celkový cholesterol v plasmě se u těchto pacientů pohybuje v rozmezí 15-30 mmol.L^{-1} , proto již v dětství se rozvíjí nápadná šlachová a kožní xanthomatóza. Akcelerace aterosklerózy dosahuje takového stupně, že se její klinické manifestace včetně AIM mohou objevit již před desátým rokem života a naprostá většina pacientů bez adekvátní léčby umírala v druhé dekádě.

1.1.4.1.2 Familiární defekt apo-B-100

Toto onemocnění se svými klinickými projevy shoduje s FH, je však způsobeno mutací v genu pro syntézu apolipoproteinu B-100, která vede ke vzniku molekul apolipoproteinu, které nejsou schopny se vázat na příslušný receptor.

1.1.4.1.3 Polygenní hypercholesterolemie

Polygenní hypercholesterolemie není jednoznačně klinicky definována, obvykle takto bývá označován stav, kdy kombinace rozmanitých genetických a zevních vlivů vede k mírnému zvýšení celkového cholesterolu (obvykle do 8 mmol.L^{-1}), ovšem i u této diagnózy je jednoznačně prokázána zvýšená incidence aterosklerotických komplikací.

1.1.4.1.4 Familiární hyperlipoproteinémie typu I podle Fredriksona

Hyperchylomikronémie typická pro tuto formu hyperlipidémie může být podmíněna třemi různými metabolickými poruchami:

- deficitem lipoproteinové lipázy
- deficitem apo C-II (kofaktoru nutného k aktivaci lipoproteinové lipázy)
- přítomností inhibitoru lipoproteinové lipázy.

Typické pro pacienty trpící touto chorobou je sérum vždy chylózní, i nalačno, v klinickém obrazu se často vyskytují abdominální koliky, nezřídka i pankreatitida.

1.1.4.1.5 Familiární kombinovaná hyperlipidémie

FKH je nejčastější geneticky determinovanou poruchou metabolismu lipoproteinů, její vyskytuje se s frekvencí 1:50-1:100. Je zřejmě způsobena zvýšenou syntézou apoB v játrech, což vede ke zvýšení plasmatické hladiny CH a TAG. Zvýšený bývá LDL a VLDL cholesterol, přičemž značná část LDL cholesterolu je přítomna ve formě malých denzních LDL částic, které vykazují vysokou aterogenicitu.

1.1.4.1.6 Familiární dysbetalipoproteinémie

Dysbetalipoproteinémie odpovídá typu III podle Fredriksona. Jejím podkladem je defekt genu pro apolipoprotein E, který zajišťuje vychytávání lipoproteinů bohatých na TAG z plasmy. V klinickém obrazu u těchto nemocných převažuje spíše ateroskleróza periferních tepen, ale ani postižení koronárního řečiště není výjimkou.

1.1.4.1.7 Familiární hypertriacylglycerolémie

FHTG je autosomálně dominantně dědičné onemocnění s relativně častým výskytem v populaci (1:300-1:500). Rovněž tato diagnóza je spojena s výrazně zvýšeným rizikem aterosklerózy.

1.1.4.2 Sekundární hyperlipoproteinémie

Porucha lipidového event. lipoproteinového metabolismu může doprovázet velmi širokou škálu základních onemocnění, přičemž klinický a biochemický obraz může být velmi rozmanitý. Nejčastěji se sekundární hyperlipoproteinémie vyskytuje u diabetu, hypertyreózy, chronické renální insuficience event. nefrotického syndromu, cholestázy či mentální anorexie, doprovází však i syndrom z nadměrné konzumace alkoholu a bývá způsobována i některými léky (anabolika, gestageny, kortikoidy).

1.1.5 Možnosti terapie hyperlipoproteinémií [7]

V naprosté většině případů je možné hyperlipoproteinémie korigovat pomocí kombinace režimových opatření (dieta, zákaz kouření, přiměřený tělesný pohyb) a farmakoterapie. Podle druhu hyperlipoproteinémie se ve farmakoterapii používají (samostatně, nebo častěji v kombinacích) fibráty, cholestyraminové pryskyřice a statiny (inhibitory hydroxymethylglutaryl-koenzymA reductázy). Blíže se (vzhledem k zaměření této práce) zmíníme o terapeutických možnostech u pacientů s familiární hypercholesterolémií.

1.1.5.1 Dietní opatření u familiární hypercholesterolémie

U pacientů s familiární hypercholesterolémií nelze samotnými dietními opatřeními dosáhnout normalizace hladin cholesterolu, ovšem vhodná dieta může výrazně potencovat účinek jiných forem terapie. Snahou je nejenom omezit přísun cholesterolu (max. 100 mg denně), ale také zvýšit sekvestraci žlučových kyselin podáváním potravin bohatých na rozpustnou vlákninu, která tyto žlučové kyseliny váže. Rovněž změna spektra mastných kyselin v potravě ve prospěch nenasycených mastných kyselin (především ze skupiny ω -3) napomáhá snížení plasmatických hladin LDL-cholesterolu. [8, 9]

1.1.5.2 Farmakoterapie u familiární hypercholesterolémie

Snížení hladiny LDL-cholesterolu pomocí farmakoterapie může být dosaženo různými cestami:

- **fibráty** zvyšují aktivitu lipoproteinové lipázy, urychlují katabolismus VLDL, snižují jeho syntézu a zvyšují transport cholesterolu z VLDL do HDL, čímž efektivně snižují hladinu LDL-cholesterolu až o 20 %.
- **cholestyraminové pryskyřice** zvyšují sekvestraci žlučových kyselin, čímž dochází k zvýšení konverze cholesterolu v játrech na žlučové soli, což vede k vyčerpávání zásob cholesterolu v játrech, následné zvýšené expresi receptoru pro LDL-cholesterol a zvýšení vychytávání LDL-cholesterolu z plasmu. Současně je však stimulována syntéza cholesterolu de novo, což účinek těchto preparátů limituje. [10, 11]
- **nikotinová kyselina a její deriváty** snižují produkci VLDL, což efektivně snižuje hladinu LDL-cholesterolu, zároveň při jejich podávání dochází

k vzestupu HDL-cholesterolu. Vzhledem k nepříjemným vedlejším účinkům (flush) nejsou v evropských zemích příliš používány.

- **statiny** blokují HMG-CoA reduktázu, klíčový enzym v průběhu syntézy cholesterolu de novo, což vede k zvýšení exprese LDL-receptorů a následnému poklesu jeho plasmatických hladin, rovněž dochází k poklesu syntézy VLDL a tím též k snížení plasmatické hladiny TAG. Monoterapií statiny lze dosáhnout poklesu hladin LDL-cholesterolu až o 35-45 % při současném vzestupu HDL-cholesterolu až o 10 %; ještě lepších výsledků je možno dosáhnout kombinací s pryskyřicemi, neboť obě skupiny léků se ve svém účinku doplňují. Kombinace statinů s fibráty naproti tomu vhodná není, neboť při jejich současném podávání hrozí riziko rhabdomyolýzy.
- **inhibitory absorpce cholesterolu** (Ezetimib) představují nejnovější, perspektivní třídu hypolipidemik. Jejich účinek spočívá v blokádě absorpce cholesterolu ve střevních buňkách na úrovni kartáčového lemu. Jejich značnou výhodou je jen minimální ovlivnění absorpce triacylglycerolů a vitamínů rozpustných v tucích. Mohou být používány samostatně nebo v kombinaci se statiny, kdy se účinek léčiv obou kategorií vzájemně doplňuje.

1.1.5.3 Extrakorporální eliminace LDL-cholesterolu

Dietetická opatření a farmakoterapie však nejsou dostačující u pacientů s homozygotní formou familiární hypercholesterolémie a též u některých pacientů s heterozygotní formou tohoto onemocnění. [12, 13] U homozygotů vždy, u heterozygotů pak pokud při maximálních tolerovaných dávkách kombinované farmakoterapie hladina LDL-cholesterolu přesahuje $6,4 \text{ mmol.L}^{-1}$ u pacientů s symptomatickou ICHS, resp. $4,9 \text{ mmol.L}^{-1}$ u pacientů s klinickými projevy ICHS, je nutné použít některou z forem extrakorporální eliminace LDL-cholesterolu, jež jsou popsány níže. V případě homozygotů je již dnes extrakorporální eliminace LDL-cholesterolu považována za metodu volby a vitální indikaci. [6, 12]

1.1.5.4 Chirurgické metody v léčbě dyslipidemií

Teoreticky možnou alternativou extrakorporální eliminace cholesterolu je omezení vstřebávání lipidů včetně cholesterolu z GIT provedením chirurgických úprav – ileálního bypassu [14], popř. portokaválního shuntu. [15] Z hlediska chirurgické techniky jde o relativně jednoduché operace, bohužel přinášejí tak závažné zásahy

do obecného mechanismu vstřebávání živin z GIT, že jsou spojeny se signifikantně zvýšenou morbiditou a mortalitou.

1.1.5.5 Transplantace jater u familiární hypercholesterolémie

Jaterní transplantace u pacientů s homozygotní formou familiární hypercholesterolémie by měla teoreticky být velmi elegantní kauzální léčbou. Zdravá dárcovská játra (s normálně funkčními receptory pro LDL-cholesterol) by měla být schopna upravit hladinu LDL-cholesterolu do normálního rozmezí jen s minimální podporou hypolipidemické terapie. [16] Bohužel však v současné době je stále ještě tato léčebná metoda zatížena tak vysokou následnou morbiditou a mortalitou, že ji nelze u pacientů s touto diagnózou doporučit.

1.1.5.6 Genová terapie u familiární hypercholesterolémie

Použití genové terapie k nahrazení či opravě vadného genu resp. k doplnění normálního genu pro LDL-receptor v jaterních buňkách stále ještě patří pouze do oblasti teoretických úvah. Problémem je zejména vlastní provedení přenosu genu – volba vhodného vektoru. Zkušenosti z nasazení genové terapie u jiných indikací ukázaly, že retroviróvé vektory, které byly při těchto pionýrských pokusech používány, vkládají přenášenou genetickou informaci do genomu cílové buňky do náhodné lokalizace, čímž mohou negativně ovlivnit fungování jiných genů a případně i způsobit maligní transformaci cílových buněk.

1.2 HISTORIE A SOUČASNOST METOD EXTRAKORPORÁLNÍ REDUKCE LDL-CHOLESTEROLU

Snahy o extrakorporální eliminaci cholesterolu se objevily už v polovině 70. let minulého století. V té době ještě nebyl znám LDL receptor a jeho vztah k familiární hypercholesterolémii ani neexistovala moderní hypolipidemika jako jsou statiny. Možnosti terapie byly u pacientů trpících výraznou hypercholesterolémií velmi omezené a jejich prognóza byla špatná. [17]

1.2.1 Plasmaferéza

G. R. Thompson z londýnské Hammersmith Hospital pečoval o děti s homozygotní formou familiární hypercholesterolémie a uvědomil si, že u těchto pacientů jedinou primární poruchou je excesivně zvýšená hladina cholesterolu; xanthomatóza a aterosklerotické komplikace nastupují až jako následky. Na základě tohoto

předpokladu přišel v roce 1975 s jednoduchou myšlenkou: Stav a prognózu pacientů by bylo možné zlepšit pouhým odstraněním hypercholesterolemie jako vyvolávající příčiny, k čemuž se rozhodl použít techniku výměny plasmy pacientů za plasmu zdravých dárců. V té době se jednalo o experimentální terapii, používanou u jaterního selhání a leukémií, jejíž použití u hypercholesterolemických pacientů bylo sice teoreticky zvažováno již dříve [18], ale nikdy předtím nebylo realizováno v klinické praxi.

Thompson mírně obměnil postup použitím dárcovské plasmy ochuzené o lipoproteiny a záhy byl schopen ukázat dramatický efekt léčby na regresi kožní a šlachové xanthomatózy. [19] Další sledování následně prokázalo, že soustavné opakování těchto terapeutických procedur po dobu několika let mělo příznivý vliv na vývoj koronární aterosklerózy [20] a prodloužilo přežívání pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií. [21]

Výměnná plasmaferéza je ovšem neselektivní terapie – spolu s cholesterolem, jehož odstranění je žádoucí, byly rovněž odstraňovány cenné složky plasmy; pacienti byli vystavováni především riziku infekcí a krvácení. Opakované podávání dárcovské plasmy pak vyvolávalo také přecitlivělost na lidské bílkoviny a alergické reakce nejrůznějšího typu - od svědění, urtikaroidních vyrážek až po těžké šokové stavy, ohrožující možnost dalšího pokračování v léčbě. Z těchto důvodů bylo koncem osmdesátých let od používání této techniky postupně upouštěno a byla nahrazena moderními, selektivními technikami extrakorporální eliminace cholesterolu.

1.2.2 Eliminace LDL vazbou na heparin

První metoda selektivní eliminace cholesterolu byla vyvinuta nedlouho po Thompsonově průkopnické práci. V kanadském Québecu, kde žije mnoho pacientů s FH, P. Lupien z Lavalovy Univerzity použil pro léčbu svých pacientů sofistikovanou metodu: Využil již v té době známé schopnosti LDL vázat se na negativně nabitě molekuly (jako např. heparin) a používal k odstranění LDL agarózový gel nasycený heparinem. [22] Praktické provedení bylo poněkud primitivní a velmi pracné – pacientům byla odebírána krev do transfúzních vaků, naplněných tímto gelem. Po krátké inkubaci se LDL navázal na heparin a krev byla přes filtr zachytávající gel vrácena pacientovi. Pro dosažení požadovaného poklesu LDL bylo nutné tuto proceduru mnohokrát opakovat, avšak přesto byly klinické výsledky srovnatelné s plasmaferézou. Pro velkou pracnost tato metoda nikdy nedosáhla výrazného rozšíření a byla obdobně

jako plasmaferéza nahrazena modernějšími technikami. Princip extrakorporální selektivní adsorpce LDL však přečkal až do současnosti a stal se základem většiny nyní používaných metod.

1.2.3 Imunoadsorpční LDL aferéza

Nejstarší z dosud používaných technik specifické extrakorporální eliminace LDL je imunoadsorpce, poprvé popsána Stöffelem [23] v Německu roku 1981. Během 80. let minulého století byla tato technika dále rozvíjena na mnoha pracovištích, nejenom jedním z původních autorů [24], ale i Saalem a Gordonem v USA [25] či Pokrovským [26] v tehdejší Sovětské svazu.

Stejně jako většina soudobých metod extrakorporální eliminace cholesterolu imunoadsorpce nepoužívá plné krve, vyžaduje separaci krevních elementů od plasmu, která je dále zpracovávána samotná. Toto technické řešení je vynuceno povahou použitých adsorbérů, pokud nejsou uzpůsobeny průtoku plné krve; také by mohly způsobovat senzitivizaci leukocytů a z ní plynoucí nežádoucí reakce. Rovněž i relativně malá příměs trombocytů by mohla způsobit ucpání adsorbéru tohoto typu. K oddělení krevních tělísek od plasmu bývají používány separátory krevních tělísek, pracující na principu centrifugace. [27] Tyto přístroje dokáží z krve odebrané pacientovi oddělit velmi čistou plasmu, aniž by došlo ke ztrátám důležitých složek. Dříve bylo uváděno, že při separaci plasmu a jejím následném extrakorporálním zpracování může docházet k zvýšené peroxidaci plasmatických lipidů (což by zvyšovalo jejich aterogenní potenciál), avšak tato hypotéza byla novějšími pracemi vyvrácena. [28] Pro separaci krevních tělísek je také používána filtrace přes membránové filtry, která však vede k vyššímu poklesu HDL, což není žádoucí. [27] V obou případech je třeba do přidávat antikoagulační činidla, obvykle se používá heparin v kombinaci s citráty (např. ACD-A).

Čistá plasma poté prochází adsorbéry, které obsahují protilátky proti apo B-100, obvykle navázané na sefárovový gel. Při průchodu plasmu jsou částice LDL, obsahující apo B-100 těmito protilátkami vychytávány, čímž postupně dochází k saturaci adsorbéru. Běžně používané adsorbéry obsahují 400-600 mL gelu a teoreticky mohou vychytat množství LDL odpovídající cca 3 g LDL-cholesterolu. Tato kapacita nebývá v klinickém použití ve většině případů dostatečná. Zvýšení objemu adsorbérů by však vedlo k zvětšení extrakorporálního objemu, což u řady pacientů by bylo spojeno s rizikem hypotenze a dalších komplikací. Proto je nutné používat adsorbéry ve dvojici

a použité adsorbéry regenerovat. Regenerace se provádí promytím saturovaného adsorbéru glycinovým pufrem s 25% HCL (pH = 2,4) a následným promytím fyziologickým roztokem pro úpravu pH. [29] Obvykle se během jedné procedury každý adsorbér použije 2-5 krát a je promyto 4000-7000 mL plasmy. [30, 31] Díky regeneraci je možné používat adsorbéry dlouhodobě při minimálním poklesu jejich kapacity [32, 33] Jejich životnost je podle doporučení výrobce kolem 50 procedur a je omezena spíše stárnutím gelu než vyčerpáním adsorpční kapacity. Stárnutí gelu podle některých prací vede k zvýšení rizika uvolňování mikroparticulí do systému a následně do krevního oběhu pacienta. Tento jev byl prokázán u některých jiných metod extrakorporální eliminace LDL. [34-37] V naší klinické praxi jsme se však s komplikacemi, které by se tomuto jevu daly připsat nesetkali, třebaže jsme dříve používali adsorbéry i více než 100 krát. [38] Po promytí adsorpčními kolonami je plasma opět smíchávána s krevními elementy a remixovaná krev je vrácena do oběhu pacienta.

Výhodou imunoadsorpční LDL-aferézy je vysoká selektivita (dochází jen k nevelkému poklesu HDL) a velmi nízké procento vážných nežádoucích reakcí. [39, 40] Na druhé straně je nutno přiznat, že jde o metodu velmi náročnou na technické vybavení pracoviště a tudíž i velmi nákladnou.

V posledních letech se objevily snahy vyvinout imunoadsorpční kolony, které by místo sefárového gelu používaly jako nosiče anti-apo B-100 protilátek polymerové membrány, založené na polyhydroxyethylmethakrylátu (pHEMA), případně kombinovaném s komonomerem methakryloylamidofenylalaninem (MAPA). Výhodou pHEMA, resp. p(HEMA-MAPA) membrán je jejich kompatibilita s plnou krví, což odstraňuje nutnost použití separátoru. V současné době však je pouze experimentální metodou, její klinické použití je otázkou budoucnosti. Výsledky testů jsou již nyní velmi slibné – podařilo se dosáhnout vysoce specifické a účinné adsorpce LDL při minimálním poklesu trombocytů a leukocytů, rovněž je stejně jako u klasické imunoadsorpční LDL-aferézy možná regenerace a opětné využití adsorbérů (zatím ověřováno pouze na 10 cyklech). [41, 42]

1.2.4 Lp(a) aferéza

Ruská firma Pocard počátkem 90. let minulého století vyvinula [43] a roku 1993 uvedla na trh adsorbéry založené na ovčích protilátkách proti Lp(a), navázaných na sefárový gel. Obdobně jako adsorbéry s protilátkami proti apo B-100 jsou i tyto

kolony opakovatelně použitelné. Tyto adsorbéry jsou určeny pro léčbu pacientů s izolovaným patologickým vzestupem hladiny Lp(a), prakticky neovlivňují hladiny jiných lipoproteinů. [44-47] Autoři nevyjadřují jednotné stanovisko zejména v otázce, nakolik je Lp(a) závažným faktorem, aby byla tato pro pacienta obtěžující a drahá léčba nutná. Pravděpodobně je v současné době racionální stanovisko německých specialistů, vyjádřené Borbergem: Pro pacienty s izolovanou zvýšenou hladinou Lp(a) je nutno doporučit sledování vrstvy intima-media na krkavicích 1x ročně. Pokud by došlo zřejmé k progresi atheromatosních změn, je nutno uvažovat o extrakorporální eliminaci. U pacientů se zvýšenou hladinou Lp(a) a dalšími rizikovými faktory (např. kouřením, hypertenzí, hyperurikemií atd.) je nutno snažit se tyto faktory eliminovat. Pokud jsme úspěšní, pacient je jen sledován jednou ročně (viz výše). Pokud další rizikové faktory eliminovat nelze, je nebezpečí zvýšené a je nutno extrakorporální eliminaci zvážit. U pacientů se zvýšeným Lp(a), neodstranitelnými rizikovými faktory a předchozí komplikací atheromatozy, tedy při sekundární prevenci např. po předchozím infarktu myokardu, je extrakorporální eliminace Lp(a) velmi vhodná. [48, 49]

1.2.5 HELP

Roku 1983 byla publikována další metoda specifické extrakorporální eliminace LDL, na rozdíl od imunoaférezы založená na fyzikálně-chemickém chování lipoproteinů. Wieland a kol. využili precipitace plasmatického LDL za přítomnosti heparinu a snížení pH, proto svojí metodě dali název heparinem indukovaná extrakorporální precipitace LDL a fibrinogenu (Heparin-induced Extracorporeal LDL/fibrinogen Precipitation = HELP). [50, 51]

Rovněž tato metoda vyžaduje v prvním kroku separaci plasmy a buněčných složek krve. Na rozdíl od imunoaférezы LDL je však u HELP využívána v tomto kroku takřka výhradně filtrace přes filtry z dutých vláken. [52] Plasma je pak smíchávána s acetátovým pufrém (pH = 4,84) obsahujícím heparin v množství 100 U.mL^{-1} . Vzniklý precipitát je odfiltrován při průchodu přes polykarbonátový filtr s průměrem pórů $0,45 \mu\text{m}$ a nadbytečný heparin je z filtrátu adsorbován filtrem na bázi diethylaminoethylcelulózy (DEAE). Posledním krokem před smícháním plasmy s krevními elementy a vrácením krve pacientovi je dialýza/ultrafiltrace proti bikarbonátovému pufru, která obnoví fyziologické pH plasmy a odstraní přebytečné tekutiny. Výsledkem celé procedury je pokles LDL a Lp(a) o cca 60 % doprovázený

obdobným (kolem 50 %) poklesem fibrinogenu, který dále potencuje příznivé účinky poklesu LDL (viz dále). [53]

Třebaže se jedná o technicky velmi komplikovanou proceduru, nebyly v praxi po více než 120 000 provedených procedurách pozorovány žádné závažné vedlejší účinky. [52, 54-57] Nevýhodou však zůstává technologická náročnost a z ní vyplývající nákladnost metody. Komparativní nevýhodou oproti ostatním metodám je také limitace objemu plasmy, který lze ošetřit v jedné proceduře – u standardních setů vystačí kapacita filtru na precipitát na max. 3 L plasmy. [58] Další nevýhodou může být situace u některých homozygotů, kdy je nutná eliminace každý týden. Pak může klesnout hladina fibrinogenu na hodnoty pod $0,7 \text{ g.L}^{-1}$, což je již rizikem pro krvácení.

1.2.6 Adsorpce pomocí dextransulfátu

Další chemická metoda extrakorporální eliminace LDL byla uvedena do klinické praxe roku 1985 Yokoyamou a kol. [59] Využívá dextransulfátu kovalentně vázaného na celulózu, který selektivně váže VLDL a LDL, avšak nereaguje s HDL, jak ve své experimentální práci autoři popsali již roku 1984. [60] Plasma je v tomto případě oddělována od krevních elementů pomocí membránové filtrace, neboť při použití centrifugálního separátoru by mohla být kontaminována trombocyty, které by adsorbéry s dextransulfátem rychle ucpávaly. [59] Zpočátku byly používány jednorázové adsorbéry o objemu 400 mL, jejich adsorpční kapacita však byla velmi limitovaná. Zvětšení objemu adsorbérů by přineslo zvětšení objemu krve v extrakorporálním oběhu s potenciálními závažnými vedlejšími účinky, proto bylo zvoleno sofistikované technické řešení: Jednorázové adsorbéry byly nahrazeny dvojicí 150 mL kolon, které jsou střídavě promývány heparinizovanou plasmou a regenerovány hypertonickým roztokem chloridu sodného (4,1% NaCl). Celý proces je řízen automatickým aferézním monitorem, takže je možné jej cyklicky opakovat. Množství ošetřené plasmy je pak limitované pouze maximální tolerovanou dobou trvání procedury, obvykle 2,5-3 hodiny. [61] Tyto adsorbéry spolu s příslušnými kity byly uvedeny na trh firmou Kaneka (Osaka, Japonsko) pod obchodním názvem Liposorber. Pod touto značkou dosáhla tato metoda značného rozšíření. Řada rozsáhlých studií prokázala její efektivitu v eliminaci jak LDL, tak i VLDL a Lp(a) při minimálním ovlivnění hladiny HDL. [62-64] Dnes je využívána nejen u pacientů s hypercholesterolémií, ale i u řady dalších diagnóz (jak bude rozvedeno dále). [65-68] Vzhledem k mechanismu účinku je efektivní i u pacientů s vrozeným defektem apo B-100. [69]

V posledních letech je dostupná rovněž varianta adsorbérů kompatibilní s plnou krví (Liposorber D), která přináší významné zjednodušení procedury při zachování selektivity a efektivity původních adsorbérů. [70]

U většiny pacientů je LDL-aferéza s dextransulfátovými adsorbéry dobře snášena, pouze s minimálním výskytem komplikací. [62] V některých případech se však vyskytly závažné vedlejší účinky vedoucí až k anafylaktickému šoku. Ukázalo se, že příčinou těchto reakcí je masivní vzestup bradykininu u pacientů léčených inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE). [71-75] Další práce odhalily složitý patogenetický mechanismus, iniciovaný aktivací vnitřní cesty koagulační kaskády použitým adsorbérem. Na jeho negativně nabitém povrchu se vytváří komplex koagulačního faktoru XII (Hagemanova faktor), kininogenu (high molecular weight kininogen – HMWK) a prekallikreinu (PK), následně dochází ke konverzi prekallikreinu na kallikrein, který pak vyvolává uvolňování bradykininu z HMWK. Bradykinin je za normálních okolností neutralizován ACE, ovšem u pacientů léčených ACE inhibitory je aktivita ACE snížena a dochází k excesivnímu vzestupu hladiny bradykininu. [76] Rovněž může docházet k vysrážení fibrinu, který je však vychytán adsorbérem a způsobuje pouze snížení průtoku plasmy přístrojem, nevede však ke klinickým komplikacím. [74] Heparin, standardně u této metody používaný jako antikoagulans, vnitřní cestu koagulační kaskády neovlivňuje – na rozdíl od inhibitoru serinových proteáz (nafamostat mesylát), který byl s úspěchem použit pro prevenci bradykininové reakce i bez vysazení ACE inhibitorů. [76-78] Není to překvapivé, protože řada faktorů krevního srážení patří mezi serinové proteázy. Přesto je před LDL aferézou s použitím dextransulfátových adsorbérů důrazně doporučováno vysazení ACE inhibitorů a jejich náhrada antagonisty angiotensinového receptoru, které jsou bezpečné i při použití heparinu. [79-81]

Obdobná reakce byla vzácně pozorována i u pacientů léčených β -laktamovými deriváty [82] Vzestup bradykininu bývá pozorován i u řady jiných hemaferetických [83, 84] včetně dále popsané přímé adsorpce lipidů z plné krve (DALI), zatímco imunoadsorpce a HELP jsou v tomto ohledu bezpečné. [85]

Jako další vedlejší účinek LDL-aferézy využívající dextransulfátových adsorbérů byla rovněž popsána aktivace komplementu, která je způsobena nikoliv dextransulfátem, ale celulóзовým nosičem, resp. jeho hydroxylovými skupinami. [86]

1.2.7 Přímá adsorpce lipoproteinů

Počátkem 90. let minulého století byl firmou Fresenius (St. Wendel, Německo) uveden na trh první komerčně dostupný nehemolytický (a tudíž s plnou krví kompatibilní) adsorbér pod názvem Direct Adsorption of Lipoproteins (DALI). První klinické použití tohoto nového adsorbéru pak popsali Bosch a kol. roku 1993. [87] DALI využívá adsorpce LDL a Lp(a) na polyakrylamid potažený polyakrylátém. Negativně nabitě karboxylové skupiny polyakrylátu vytvářejí polyanionty, které selektivně reagují s apo B-100 a touto elektrochemickou reakcí imobilizují lipoproteiny obsahující apo B-100, aniž by docházelo k významným ztrátám HDL či fibrinogenu. Kromě lipoproteinů adsorbéry vychytávají rovněž vápenaté a hořečnaté ionty, proto musí být před použitím promývány 6 L roztoku těchto elektrolytů, aby byly saturovány a nevyvolávaly hypokalcémii resp. hypomagnezémii. [88]

DALI adsorbéry jsou jednorázové, jsou dostupné v objemech 500, 750 a 1000 mL, přičemž již 500 mL verze postačí k promytí 1,5-2násobku objemu krve pacienta, což ve většině případů je postačující. [89, 90] Jen v mimořádných případech (u obézních pacientů s extrémní hladinou LDL) ani použitím 1000 mL adsorbérů nelze dosáhnout požadovaného snížení LDL-cholesterolu na < 40 % výchozí hladiny. V těchto případech byla úspěšně otestována speciální zakázkově vyráběná verze o objemu 1250 mL. [91] Faktem a nevýhodou ovšem je, že velikost adsorbéru musí být podle předchozí zkušenosti s daným pacientem a podle momentální hladiny lipoproteinů odhadnuta před zahájením výkonu. Jestliže je při proceduře zapojen adsorbér s příliš malou kapacitou, pak není procedura dostatečně účinná a opakovat ji je obtížné nebo nelze pro neúnosné prodloužení a ekonomické důvody.

Výhodami této techniky jsou dobrá selektivita, vysoká efektivita a relativně jednoduché použití, cena samotných adsorbérů je však poněkud vyšší. Rovněž může při standardně používaném antikoagulačním režimu (iniciace heparinem a následné udržování ACD) docházet u pacientů léčených ACE inhibitory k vzestupu bradykininu obdobně jako u LDL aferézy s dextransulfátovými adsorbéry, třebaže v poněkud menším měřítku a s menším potenciálem vyvolání klinicky závažných vedlejších účinků. [85]

Jednoduchost a uživatelská přívětivost vedla k velkému rozšíření této metody a díky tomu byla publikována dlouhá řada prací hodnotících její účinky. Většina studií

byla koordinována průkopnickým pracovištěm Bosche a kol. [92-101]; mnoho prací však pochází i z dalších pracovišť. [88, 102-104]

1.2.8 Kaskádová filtrace, lipidfiltrace a rheoferéza

Určitým protikladem výše uvedených specifických metod eliminace LDL jsou metody založené na filtraci plasmy. Jejich historie začíná již počátkem 80. let minulého století kaskádovou filtrací, představenou Agishim a kol. již v roce 1980 [105], kdy byla vůbec první alternativou výměnné plasmaferézy. Kaskádová filtrace získala svůj název na základě použité techniky dvojí filtrace. Prvním membránovým filtrem byla plná krev rozdělována na krevní elementy a plasmu. Ta byla dále filtrována přes druhou membránu, která na základě velikosti a charakteru molekul zachycovala především LDL, Lp(a) a fibrinogen, méně pak triacylglyceroly, HDL a imunoglobuliny. [106-112] Selektivita eliminace tedy byla (dle dnešních měřítek) nepříliš dobrá, avšak oproti výměnné plasmaferéze se jednalo o významný pokrok.

Postupem času byla kaskádová filtrace dále technicky zdokonalována, zejména ve směru snížení ztrát HDL v průběhu procedury. Moderní varianty vykazují eliminační charakteristiky srovnatelné se specifickými metodami eliminace LDL (alespoň pokud jde o vliv na hladiny lipidů a lipoproteinů; procento zachyceného fibrinogenu je výrazně vyšší než u specifických technik s výjimkou HELP). [113, 114] Pro tuto zdokonalenou variantu se již nepoužívá název kaskádová filtrace, pro odlišení od původní metody se hovoří o lipidfiltraci. [115, 116]

Výrazná eliminace fibrinogenu při kaskádové filtraci či lipidfiltraci nemusí být vždy nežádoucí, neboť vede k snížení viskozity plasmy a tím ke zlepšení zejména mikrocirkulace. To vedlo k cílenému vývoji další varianty kaskádové filtrace, která kromě LDL a fibrinogenu cíleně snižuje i hladiny dalších vysokomolekulárních složek plasmy (IgM, α -2-makroglobulinu), čímž je snížení viskozity plasmy dále zvýrazněno. Viskozita plasmy je klíčová pro rheologické vlastnosti krve, odsud tato metoda získala název rheoferéza. [117, 118] Rheoferéza je používána ve specifických indikacích – v terapii suché formy věkem podmíněné makulární degenerace [119, 120], náhlé ztráty sluchu [121, 122] apod.

1.2.9 Termofiltrace

Nepříjemným technickým problémem u prvních variant kaskádové filtrace byla tvorba kryoprecipitátu, vyvolaná ochlazením plasmy v průběhu procedury. Novější varianty proto používají umělé dohřívání plasmy v mimotělním oběhu na tělesnou teplotu. Nosé a kol. se pokusili zajít ještě dále a zvýšili teplotu plasmy v extrakorporální oběhu nad fyziologické hodnoty, čímž dosáhli snížení ztrát HDL. [123] V pozdějších variantách této metody bylo používáno zvýšení teploty plasmy až na 42°C. [124] Tato metoda byla populární zejména na přelomu 80. a 90. let minulého století, vzhledem k nástupu lipidfiltrace a zejména k nedostatečně prozkoumanému chování plasmatických makromolekul při takto vysokých teplotách byla postupně opouštěna a v současnosti se již nepoužívá.

1.2.10 Precipitace vyvolaná dextransulfátem

Pouze pro úplnost zmíníme druhou metodu využívající dextransulfátu, popsanou již roku 1988 Antwilerem a kol. [125] V tomto případě nebyla využívána adsorpce, ale vysrážení LDL a VLDL. Za přítomnosti dextransulfátu a Ca^{2+} iontů (55 mmol.L^{-1}) tyto lipoproteiny z plasmy precipitovaly a byly odfiltrovány. Přebytečné vápenaté ionty byly odstraňovány dialýzou. Kromě poklesu LDL a VLDL (až o 65 %) při použití této metody rovněž klesaly fibrinogen (19 %), albumin (15 %) a imunoglobuliny (19-24 % podle třídy Ig). V praxi tato technika nepřesáhla stadium experimentálního použití, další klinické výsledky nebyly publikovány.

1.2.11 Srovnání klinicky používaných metod LDL-aferéz

V současnosti je běžně klinicky používáno 5 různých metod extrakorporální eliminace LDL: Imunoaferéza, HELP, adsorpce dextransulfátem, DALI a lipidfiltrace. Další metody se rozvíjí. Třebaže se uvedené metody zásadně liší svými principy, jejich výsledky jsou velmi podobné (viz Tab. 4), což bylo potvrzeno dlouhou řadou navzájem nezávislých studií. [126-133]

	IA	HELP	DSA	DALI	LF
↓ LDL-C	62-69 %	55-61 %	49-75%	53-76 %	61 %
↓ HDL-C	9-27 %	5-17 %	4-17 %	5-29 %	6 %
↓ Lp(a)	51-71 %	55-68 %	19-70 %	28-74 %	61 %
↓ TAG	34-49 %	20-53 %	26-60 %	29-40 %	56 %
↓ FBG	15-21 %	51-58 %	17-40 %	13-16 %	42 %
↓ IgG	25 %	16 %	11 %	15-20 %	14 %
Náročnost	+++	++++	+++	+	++
Komplikace	+	+	+++	++	+

Tab. 4: Srovnání aktuálních metod extrakorporální eliminace lipoproteinů, podle [126]

Legenda: IA – Imunoadsorpce, HELP – heparinem indukovaná precipitace LDL, DSA – adsorpce dextransulfátem, DALI – přímá adsorpce lipidů, LF – lipidfiltrace, LDL-C – LDL-cholesterol, HDL-C – HDL cholesterol, TAG – triacylglyceroly, FBG – fibrinogen, IgG – imunoglobulin G

1.3 EFEKTY LDL-AFERÉZ

Jak bylo již uvedeno výše, všechny aktuálně používané metody extrakorporální eliminace LDL vykazují velmi podobné výsledky. Z tohoto důvodu budou rozebrány jednotlivé druhy efektů pro všechny metody společně; pokud v některých případech existují výrazné rozdíly mezi metodami, bude tak uvedeno v textu.

1.3.1 Biochemické efekty

1.3.1.1 Ovlivnění plasmatických hladin lipoproteinů a lipidů

Ovlivnění plasmatických lipoproteinů je primárním cílem terapeutických LDL-aferez a s ohledem na tento účinek jsou také parametry procedur nastavovány. Standardně používaným cílem je v současnosti redukce okamžitých hladin LDL-cholesterolu po proceduře o více než 60 % hodnoty před jejím započítím. Toho lze dosáhnout u všech aktuálně používaných metod, liší se však objemy plasmy, které je nutné ošetřit. Podobné jsou rovněž změny v hladinách HDL-C, Lp(a) či TAG (viz Tab. 4). V literatuře je dostupná řada vesměs starších studií, které tyto výsledky potvrzují. [39, 109, 134-138] V současné době jsou k dispozici kvalitní adsorbéry, takže

lze většinou docílit relativně rychle snížení LDL-cholesterolu po proceduře až o 80 %. Z toho důvodu skupina autorů ze SRN pokládá požadavek snížit LDL-cholesterol o 60 % za překonaný a snaží se docílit 80% snížení. [139] Zmapován byl rovněž následný vzestup hladin lipoproteinů po proběhlé proceduře, který bez současné farmakoterapie vede k návratu na původní hladinu, zpravidla nejpozději během 14 dnů. Podáváním statinů je však možné rychlost vzestupu výrazně snížit. [140-142]

1.3.1.2 Vliv na syntézu cholesterolu

Náhlé a výrazné snížení hladin lipoproteinů LDL-aférou bylo považováno za možný stimul pro zvýšení endogenní produkce cholesterolu. Monitorování syntézy cholesterolu je možné pomocí sledování hladin jeho prekurzorů. Pro zachycení akutních změn je nejvhodnější sledování plasmatických hladin mevalonátu, zatímco pro sledování v delším časovém horizontu je praktičtější vyhodnocování změn poměru lathosterolu k cholesterolu. Pomocí kombinace těchto postupů se podařilo prokázat, že LDL-aférou prováděné jednou týdně po dobu šesti měsíců u pacientů s FH neměly prokazatelný dlouhodobý vliv na syntézu cholesterolu. [143] Pouze v případech, kdy hladiny LDL-cholesterolu po proceduře klesly pod cca $1,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ se objevil přechodný vzestup hladin mevalonátu a lathosterolu, což je vysvětlováno existencí prahové hodnoty pro spuštění této homeostatické odpovědi. Tento výsledek byl prokázán i u pacientů léčených statiny. [144]

1.3.1.3 Vliv na kinetiku lipoproteinů obsahujících apo-B

Kinetiku lipoproteinů obsahujících apo-B lze za předpokladu konstantní rychlosti jejich syntézy určit matematickou analýzou vzestupu jejich hladin po aférou. Výsledky různých studií se v tomto ohledu liší – Kroon a kol. u FH pacientů léčených DSA a statiny našli obdobné hodnoty pro LDL-cholesterol i Lp(a) [142], zatímco v jiných publikacích byl uváděn rychlejší vzestup LDL-cholesterolu [145] nebo naopak rychlejší vzestup Lp(a) po DSA. [146] Tyto rozdíly jsou dány spíše interindividuálními rozdíly mezi pacienty než vlivem samotných použitých metod.

Přímé sledování kinetiky apo-B je možné pomocí značení apolipoproteinu deuterovaným leucinem. Studie provedené touto metodou neprokázaly žádné akutní změny v sekreci nebo katabolismu apo-B po proceduře, objevilo se pouze krátkodobé snížení přeměny VLDL na LDL. [147] V dlouhodobém sledování vývoje metabolismu apo-B při týdně prováděných LDL-aférou po dobu 3-6 měsíců se rovněž žádné

změny nepodařilo prokázat. [148] Naproti tomu se potvrdil předpoklad zvýšení exprese a aktivity LDL receptoru (alespoň u studovaných pacientů s FH). [149]

1.3.1.4 Ovlivnění oxidace LDL a plasmatických antioxidantů

Zcela podle očekávání vede LDL-aféza k akutnímu poklesu sérového vitamínu E a β -karotenu (které jsou převážně transportovány v LDL částicích) o 50-60 %. [150, 151] Přesto nebyly v této studii prokázány redukce poměru vitamín E/cholesterol ani redukce poměru β -karoten/cholesterol v LDL částicích pacientů léčených LDL-aférou po dobu až 9 let.

LDL-aféza rovněž snižuje plasmatické hladiny dalšího antioxidantu – selenu. V tomto případě byl prokázán nejenom akutní pokles, ale i chronická deplece selenu – plasmatické hladiny u pacientů dlouhodobě léčených LDL-aférou byly o cca 25 % nižší než u kontrolní skupiny. [152, 153] Navzdory tomu celá řada nezávislých studií prokázala snížení oxidovatelnosti LDL u FH pacientů jak po jednorázové LDL-aféze, tak i v dlouhodobém léčbě. Mechanismus tohoto účinku není zcela objasněn, předpokládá se, že vliv změny poměru starších a novějších částic LDL v plasmě. Dalším možným mechanismem je zvýšení koncentrace plasmalogenů v LDL částicích po aféze [154], neboť plasmalogeny patří mezi významné lipofilní antioxidanty. [155] Vzhledem k roli oxidovaného LDL v patogenezi aterosklerotických změn tento efekt dále zvyšuje léčebný účinek LDL-afézy. [156-161] Dalšího zlepšení je možné dosáhnout snížením oxidativního stresu v průběhu afézy podáváním askorbátu. [162]

1.3.1.5 Ostatní biochemické efekty LDL-afézy

Vliv LDL-afézy na biochemické parametry plasmy nezůstává omezen pouze na lipoproteiny, jejich dopady jsou širší.

Dlouhodobé změny hladiny C-reaktivního proteinu (CRP) je třeba připsat utlumení aterosklerotického procesu při dlouhodobě opakovaných LDL-afézách. [163] Byl však prokázán i výrazný akutní pokles v průběhu afézy, který je vysvětlitelný pouze přímo adsorpcí CRP. [164, 165]

Obdobně jsou jak přímou adsorpcí, tak i nepřímým mechanismem snižovány též sérové hladiny dalších markerů a současně patogenetických činitelů aterosklerózy: adhesivních molekul – selektinů (E-selektin a P-selektin), monocytárního chemotaktického proteinu (MCP-1), ICAM-1 a VCAM-1. [166-168]

Další studie prokázaly vliv LDL-aférez na zvýšení produkce vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF-1) a inzulínu podobného růstového faktoru I (IGF-I), což vysvětluje pozorovaný klinický efekt u pacientů postižených aterosklerózou periferních tepen. [169] Popsán byl rovněž pokles albuminu [170], thyroidních hormonů [171] a leptinu (jehož nízké hladiny po aféze jsou zřejmě zodpovědné za pocity hladu a následný váhový přírůstek pacientů). [172]

Aktivace vnitřní cesty koagulační kaskády (detailně rozebrána výše) pak kromě uvolnění bradykininu vyvolává i zvýšení plasmatických hladin NO_x [173, 174], prostaglandinů [175] a následně i cyklických nukleotidů. [176]

1.3.2 Hematologické a rheologické efekty

Klinicky nejvýznamnějších ovlivněním koagulační kaskády je aktivace její vnitřní cesty v průběhu aférez, která je v různé míře přítomná u všech aferetických metod a u aférez s dextranulfátovými adsorbéry může vést k závažným nežádoucím účinkům (viz výše).

Aferetické metody způsobují akutní pokles fibrinogenu a koagulačních faktorů V, XIII, XI a XII, von Willebrandtova faktoru, antitrombinu III a proteinu S, vedoucí k prodloužení koagulačních časů. Vzhledem k různé míře ovlivnění jednotlivých faktorů různými aferetickými metodami jsou zde pozorovatelné výrazné rozdíly: DALI a adsorbce dextranulfátem ovlivňují více aPTT, zatímco protrombinový čas je ovlivněn zejména dextranulfátovou aférou a HELP. Oba indexy se však normalizovaly již druhý den po aféze. [177, 178]

Specifikem HELP je až 50% snížení hladiny fibrinogenu, podstatně výraznější než je tomu u jiných metod. Snížená hladina fibrinogenu přetrvává celý týden po jednorázové aféze. [179]

Zlepšení rheologických parametrů plasmy (zejména její viskozity) však není dáno pouze snížením hladiny fibrinogenu, proto bylo pozorováno u všech LDL-aférez. [180-184] Zároveň dochází k snížení agregability erytrocytů, což vede k výraznějšímu poklesu viskozity plné krve. [185, 186] Dochází rovněž ke korekci abnormalit tvaru erytrocytů [187] a obnovení normální funkce endotelu.

Všechny tyto faktory pak zapříčiňují výrazné zlepšení parametrů zejm. mikrocirkulace [188, 189], které je zřejmě zodpovědné za řadu pozorovaných příznivých účinků popsanych v klinice (viz níže).

1.3.3 Farmakokinetické efekty

Stejně jako je tomu u endogenních lipofilních látek, rovněž farmaka lipofilního charakteru jsou LDL-aférou do značné míry eliminována z krevního oběhu. Konkrétním příkladem může být osud probucolu (lipofilního antilipidemika), jehož hladina je v průběhu LDL-aférou snížena cca na polovinu původní hodnoty. [190]

Existují však i výjimky, z nichž klinicky významný je zejména cyklosporin, používaný v imunosupresivní terapii u příjemců transplantátů. Celkem překvapivě bylo prokázáno, že redukce LDL (v tomto konkrétním případě výměnnou plasmaferézou) vede jen k minimálním ztrátám cyklosporinu z plasmy, takže úprava dávkování není nutná. [191]

1.3.4 Výsledky LDL-aférou v terapii aterosklerózy

Primární klinickou aplikací LDL-aférou je stále léčba pacientů se závažnými poruchami metabolismu lipidů, zejm. familiární hypercholesterolemie. V průběhu dlouholeté terapie pacientů trpících HFH se ukázalo, že nejenom mizí xanthomy, ale je i výrazně zpomalen postup rozvoje aterosklerózy, což bylo potvrzeno jak ultrasonografickým, tak i angiografickým sledováním. [192-194] Postižení kořene aorty a s ním spojená získaná aortální stenóza (typické právě pro pacienty s HFH) jsou rovněž průkazně spojeny s vysokými hladinami lipidů v raném věku. [195] Proto je velmi důležité co nejdříve započítí terapie u dětí s diagnostikovanou HFH – při adekvátních technických opatřeních (předplnění aparatury) je možné bezpečně provádět LDL-aférou již od 3,5 roku věku [196, 197], zatímco používání statinů u dětských pacientů je stále kontroverzní. [198] V případě pozdějšího nástupu léčby mohou být již koncem první dekády života pozorovány klinické projevy zejména koronární aterosklerózy, které naštěstí dobře reagují na agresivní hypolipidemickou terapii a obvykle nevyžadují invazivní léčbu. [199] Úspěšná a včas zahájená terapie přináší i těmto pacientům velmi dobrou prognózu, u pacientek s HFH byla již opakovaně popsána úspěšně završená těhotenství [200-203] – a to i přes vysazení hypolipodemické farmakoterapie, která je v graviditě kontraindikována. [204]

Terapeutické použití LDL-aférou však není vyhrazeno pouze pro pacienty s HFH či těžkou formou heterozygotní FH. Pouze LDL-aférou v kombinaci s maximálními dávkami statinů dokáže snížit plasmatickou hladinu cholesterolu natolik, že dochází nejen k pozastavení, ale dokonce regresi aterosklerotických změn v koronárním řečišti

[205-208] i periferních arteriích. [209-211] Vzhledem k vysokým nákladům na léčbu je důležité stanovit skupiny pacientů, kteří budou mít z terapie největší prospěch.

Typickou indikací LDL-aferez byla sekundární prevence aterosklerózy v případech, kdy nebylo možné dosáhnout cílové hladiny LDL-C ($< 3,4 \text{ mmol.L}^{-1}$) kombinací dietních opatření a farmakoterapie. [212] V poslední době však zavádění nových léčiv (zejména kombinace statinů s ezetimibem) omezuje tyto případy na naprosté minimum. [213] Ojedinele se dokonce uvažuje o dostatečnosti této kombinované farmakoterapie i u HFH pacientů. [214-216]

Další výrazně profitující skupinou byli pacienti po angioplastikách a revaskularizačních operacích, dokud nebyly zavedeny stenty s potaženým povrchem (coated stents), které omezují možnost retrombózy po výkonu. Zatímco u balónkových angioplastik (PTCA) ve většině případů postačovala k prevenci restenózy krátkodobé nasazení LDL-aferezy v období provádění výkonu [217-222], u revaskularizací (ať již koronárních nebo periferních) bývá nutná dlouhodobá terapie. [223, 224]

LDL-aferezy se rovněž uplatňují v prevenci a terapii chronické rejeckce (akcelerované aterosklerózy) transplantovaných srdcí [225-227]; také v těchto případech bývá nezbytná dlouhodobá terapie.

Prokázány byly příznivé akutní účinky jednorázové LDL-aferezy na rheologické vlastnosti krve [188, 228, 229], vasodilataci závislou na endotelu [230] i celkovou koronární vasodilatační kapacitu [231] a následně na perfúzi tkání. [232] Na základě těchto zjištění bylo navrženo [233] a posléze i úspěšně realizováno [234] nasazení LDL-aferezy u akutních ischemických příhod. V tomto případě se však jedná až o terapii třetí volby, určenou pro pacienty u nichž není možné ani akutní provedení PTCA, ani trombolytická léčba.

1.3.5 Další klinické použití

Již záhy po zavedení LDL-aferezy do praktického používání se začalo uvažovat o jejich nasazení i u jiných diagnóz než jsou aterosklerotické změny. Zde se uplatňuje nejen snížení plasmatické hladiny LDL-cholesterolu, ale i redukce fibrinogenu a dalších plasmatických složek, vedoucí k snížení viskozity plasmy. Snížená viskozita plasmy pak pozitivně ovlivňuje zejména stav mikrocirkulace. Zlepšení mikrocirkulace je u většiny z těchto nasazení LDL-aferezy hlavním mechanismem účinku, proto se v těchto

případech často uplatňují techniky spojené s výranou eliminací fibrinogenu – HELP a nověji pak rheoferéza.

Zřejmě nejčastější (a zcela určitě nejvíce publikovanou) indikací LDL-aférez, vyjma poruch metabolismu lipoproteinů vedoucích k ateroskleróze, jsou některá onemocnění ledvin. Primárním kandidátem na nasazení LDL-aférez mezi nefrologickými onemocněními je fokální segmentální glomeruloskleróza, u níž je již dlouho známý patogenetický vliv hypercholesterolémie. První velmi slibné výsledky aférez u formy této choroby rezistentní na tehdy standardní steroidní léčbu byly publikovány již počátkem 90. let [235, 236] a od té doby jsou kontinuálně doplňovány k tomuto tématu další práce. [237-246]

Dalšími vhodnými indikacemi se v této oblasti ukázaly být rovněž diabetická nefropatie [247, 248], nefrotický syndrom s minimálními změnami [249, 250], či renální postižení při systémovém lupusu. [251]

V poslední době rovněž nabývá na významu nasazení LDL-aférez, event. rheoferézy v terapii očních chorob, zejména suché formy makulární degenerace. Nasazení rheoferézy výrazně zpomaluje progresi této choroby [119], přičemž účinek je výraznější u pacientů s vážnějším stavem. [120] Prokázány jsou též příznivé účinky kaskádové filtrace u diabetické retinopatie [252] a HELP aférez u akutní ischemické neuropatie n. opticus. [253]

Z dalších klinických nasazení nemůžeme opomenout použití HELP aférez u pacientů s náhlou ztrátou sluchu. [254-257] Méně často se pak objevují další publikovaná použití LDL-aférez, např. u akutní pankreatitidy vyvolané hypertriglyceridemií [258, 259], poruch vyvolaných embolizací cholesterolových krystalů z nestabilních plátů [260-263] či diabetické gangrény. [264] Ojedinele byla LDL-aférez zkoušena v terapii některých thesaurismóz [265], těžkých otrav [266] či dilatované kardiomyopatie. [267] Spíše zajímavostí je snížení HCV virémie [268, 269] u nemocných s tímto typem hepatitidy a hladin endotoxinu, CRP a TNF- α u pacientů v septických stavech [270], dosažené HELP aférezou.

1.3.6 Nežádoucí účinky a komplikace

LDL-aférez patří mezi technicky nejsložitější a časově náročné hemaferetické procedury s relativně velkými objemy zpracované plasmy. K dosažení terapeutického efektu je třeba LDL-aférezu pravidelně a dlouhodobě (většinou celoživotně) opakovat.

Předčasné ukončení či prodloužení intervalu mezi LDL-aferézami vede ke snížení klinického účinku. Četnost a tíže vedlejších účinků, stejně tak jako nepohodlí pacienta sehrávají roli při rozhodování o délce procedur a intervalech mezi nimi, ovlivňují spolupráci s nemocným a ve svém důsledku i efekt léčby.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky hemaferetických procedur, zvláště při vysokých objemech zpracované plasmy, patří příznaky citrátové toxicity. Roztok citrátu umožňuje na principu tvorby chelátů s kalcium účinnou regionální antikoagulaci, potřebnou k zamezení tvorby trombů v přístroji. Je přidáván ke krvi pacienta a po pasáži přístrojem se dostává do jeho oběhu. Přísun citrátu k nemocnému závisí na průtoku krve přístrojem a poměru přidávaného roztoku citrátu k pacientově krvi. Tvorbou komplexů s ionty kalcia působí citrát pokles ionizovaného kalcia v plasmě, na kterém se může podílet i diluce pacientovy plasmy náhradními roztoky nebo aplikace albuminu. [271] Spolu s poklesem ionizovaného kalcia klesá též ionizované magnézium, fosfáty a kalium. [272] V organismu je citrát rychle redistribuován a cestou cyklu trikarboxylových kyselin je metabolizován na CO₂ a bikarbonát. Následkem odbourání citrátu se do krve opět uvolňuje ionizované kalcium, takže při běžném dávkování nedochází k významné systémové antikoagulaci. Zajímavé je pozorování reverzibilního prodloužení QT-intervalu na EKG u dárců destiček jako následek snížení hladiny ionizovaného kalcia. Žádný z vyšetřovaných dárců neměl těžší symptomy hypokalcémie. Prodloužení QT-intervalu bylo větší u žen než u mužů a vymizelo do 15 minut po aferéze. Výsledkem tohoto pozorování bylo doporučení vyšetřit osobní a rodinnou anamnézu se zaměřením na synkopy a náhlou smrt v rodině za účelem identifikovat nemocné s vrozeně prodlouženým QT-intervalem. [273]

V současnosti není jednoznačně doporučena metoda, jak redukovat citrátovou toxicitu při hemaferetických procedurách [272], i když je několik postupů, jak jí předcházet. Prvním je redukce průtoku krve vedoucí ke snížení expozice citrátu v čase, ale za cenu prodloužení délky aferézy. Druhým možným řešením je užití heparinu, které sice sníží spotřebu citrátu, ale vede k systémové antikoagulaci a může být spojeno s rizikem krvácivosti, ale i jiných komplikací. Třetím, nejčastějším řešením, je suplementace kalcia, a to kontinuální intravenózní infuzí nebo jako intravenózní bolus, profylakticky, nebo až s prvními příznaky. [274, 272] Roztok kalcia lze užít i perorálně. Podobný účinek jako kalcium má i magnézium, které může na principu kompetice o vazbu na citrát zvyšovat hladinu ionizovaného kalcia a naopak. V praxi je možné

všechny výše uvedené postupy kombinovat. Potenciální nežádoucí účinky, spojené s podáváním kalcia, jsou především vazodilatace, arytmie a hypotenze. Při aplikaci kalcia je třeba být velmi opatrný (nebo se jí úplně vyhnout) u nemocných s anamnézou arytmií a s poruchami vedení na EKG, zvláště pacientů léčených digitálistovými preparáty, a při hypokalémii. V souboru 400 vysokoobjemových leukaferéz, publikovaném Bolanem, se nevyskytly v souvislosti s podáváním kalcia žádné vedlejší reakce a užití heparinu nebylo třeba. [274] Přesto se v literatuře objevují ojedinělé zprávy o závažných neočekávaných reakcích u rutinních hemaferéz, jako je například zpráva o zástavě srdce při velkoobjemové leukaferéze u zdravé nepřibuzenské dárkyň kmenových buněk krvetvorby. [275] Nemocní, léčení LDL-aferézou se navíc od zdravých dárců liší pravděpodobnou či prokázanou přítomností koronárního postižení.

V průběhu hemaferéz dochází k individuálně variabilnímu poklesu krevního tlaku, který v závislosti na velikosti poklesu a vnímavosti pacienta může být zcela bez příznaků nebo vyvolat pocit nevolnosti a mdlob a nebo výjimečně vyústit v krátkodobé bezvědomí. Často je spojen s vazo-vagální reakcí. Na hypotenzi může mít podíl i přesun části krve do extrakorporálního oběhu a aktivace kaskády komplementového systému při kontaktu plasmy s povrchem separačního setu a adsorpčních kolon s následným uvolněním mediátorů anafylaktoidními a vazodilatačními účinky. [276, 277] S aktivací komplementu může souviset i výskyt horečky, nevolnosti, zvracení, svalové bolesti i dušnosti, zvláště při adsorpčních výkonech používajících stafylokokový protein A, který komplement přímo aktivuje. Závažné, až život ohrožující jsou hypotenzní reakce, popsané především u dextranulfátových adsorbentů v souvislosti s medikací inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEi). [278] Reakce jsou spouštěny kontaktem Hagemanova faktoru s negativně nabitým povrchem dextranulfátu, což vede k produkci bradykininu, silného vazodilatátoru. [279] ACEi blokují jeho odbourávání s následkem prohloubení hypotenze. Klinickými projevy jsou kromě hypotenze abdominální křeče, edém, zvracení, bolesti na hrudi, bronchospasmus, popřípadě až šokový stav. [279] Reakce byly popsány též při imunoadsorpci kolonami obsahujícími stafylokokový protein A [280] a při různých dalších procedurách. [281, 282] S možností výskytu anafylaktoidní reakce je nutno při použití těchto metod počítat. Doporučuje se přerušit léčbu ACEi na 24-72 hodin před výkonem.

Mezi další vedlejší účinky hemaferéz patří alergické a pyretické reakce, projevy přetížení náhradními roztoky, vzduchová embolie, minerálové dysbalance, hemolýza, obtíže se zavedením žilních vstupů a jejich komplikace. [283]

Před užitím imunoabsorpčních kolon je třeba zcela odstranit roztok PBS pufru s příměsí azidu sodného, kterým jsou kolony konzervovány v době skladování, a který nesmí přijít do styku s oběhem nemocného.

Azid sodný je látka užívána pro svůj baktericidní, herbicidní a antiseptický účinek v laboratořích a pro svůj explozivní potenciál například v airbagu automobilů. Kromě intravenózního podání se do organismu může rychle a snadno dostat respirační cestou, perorálně nebo vstřebat kůží. Působí jako silný vazodilatátor s četnými toxickými účinky na buněčný metabolismus. Klinicky se otrava projevuje většinou nezávisle na bráně vstupu především těžkou hypotenzí, dále se objevuje nevolnost, zvracení, průjem, bolesti hlavy, dušnost až plicní edém, metabolická acidóza, poruchy srdečního rytmu a různé neurologické postižení. Doba od expozice do nástupu hypotenze má prediktivní hodnotu – rychlý nástup příznaků značí benigní charakter otravy, naopak pozdní nástup příznaků (> 1 h) je známkou fatálního konce. Fatální dávka je ≥ 700 mg ($10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), neletální dávka je 0,3-150 mg ($0,004\text{-}2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). Specifické antidotum není známo. Prevencí otravy je edukace pracovníků v riziku a striktní dodržování pracovních postupů. [284, 285] Jednotlivá pracoviště zavádějí různá bezpečnostní opatření, například proplachování kolon v oddělené místnosti od nemocných.

1.4 HISTORIE A SOUČASNOST LDL-AFERÉZ V ČR

V České republice se problematikou separačních technik zabývala od začátku 80. let Fakultní nemocnice Hradec Králové (FN HK). [286] Oddělení klinické hematologie při II. interní klinice FN HK má jako akreditované separační centrum bohatou zkušenost s více než 1500 léčebnými výkony LDL-aferézy. Jak plasmaferéza, jako nespecifická metoda, tak od roku 1996 i selektivní LDL-aferéza byly v léčbě hyperlipidemií na tomto pracovišti uplatněny jako první v naší zemi. Předmětem našeho léčebného snažení je také komplexní přístup k ovlivnění komplikací vzniklých na podkladě aterosklerózy, opakovaně byla prokázána důležitost fluidokoagulační rovnováhy. Metabolická efektivita LDL-aferézy se váže na zpomalením postupu či dokonce na ústup koronární aterosklerózy. [287]

Od roku 1999 se léčebné LDL-aféze věnuje také pracoviště při III. interní klinice I. LF UK a VFN v Praze. Od roku 2000 provádí imunoafézu u myastenii gravis II. interní klinika, OKH v Hradci Králové, později téhož roku do roku 2005 FN v Ostravě a od r. 2004 metodou se staphylokokovým antitoxinem A skupina pracovníků v ÚHKT Praha.

1.5 MATEMATICKÉ MODELOVÁNÍ LDL-AFERÉZ

Matematické modelování parametrů souvisejících s LDL-afézami můžeme rozdělit na dva základní obory:

- Výzkum zaměřený na studium a modelování vývoje hladin LDL-cholesterolu mezi jednotlivými procedurami (tzv. rebound kinetiky) se snaží optimalizovat intervaly mezi jednotlivými procedurami.
- Práce studující průběh samotných procedur s cílem optimalizovat jejich provádění.

1.5.1 Modelování kinetiky LDL-cholesterolu mezi procedurami

Většina prací zkoumajících kinetiku LDL-cholesterolu v souvislosti s LDL-afézami se zabývá kvantifikací poklesu LDL-cholesterolu po provedení afézy a průběhu jeho následného vzestupu (což bývá běžně označováno jako rebound kinetika). Průkopnickou práci v tomto oboru uveřejnili Kochinke a kol. již v roce 1988 [288], novější práce pak jejich výsledky potvrdily [147], [149] a soustředily se zejména na odvození metod výpočtu středních hladin LDL-cholesterolu a dalších lipoproteinů v průběhu intervalu mezi procedurami. [141, 142, 289-291]

Na základě těchto výsledků je v současnosti všeobecně akceptován týdenní interval provádění LDL-afézy u homozygotních pacientů s FH, který je (za předpokladu současné terapie statiny v maximálních tolerovaných dávkách) postačující k udržení středních hladin LDL-cholesterolu v přijatelném rozmezí. Rovněž je považován za akceptovatelný výpočet této střední hladiny pouze z hodnot na začátku a konci intervalu, tedy po ukončení procedury a před započítáním další. V praxi však takto časté opakování afézy nebývá vždy možné dodržet, neboť to nedovoluje stav žil pacientů. [33]

1.5.2 Modelování kinetiky LDL-cholesterolu v průběhu procedury

Na rozdíl od modelování rebound kinetiky bývá tato oblast obvykle opomíjena, neboť pro určování správného rozvrhu procedur jsou používány postupy doporučené výrobcem vybavení. U většiny používaných technik je tento přístup plně opodstatněný, avšak u některých technik (jmenovitě u námi studované imunoafézy) není vhodný, neboť správná volba parametrů vyžaduje vysoce individuální přístup.

Teoretická stránka modelování kinetiky LDL-cholesterolu v průběhu aferéz byla detailně rozebrána Stefancem v práci, která se stala jedním z východisek naší studie. [292] Dospěl zde k závěru, že pro modelování kinetiky v průběhu aferetické procedury lze použít jednoduchý jednokompartmentový model a celý problém řešit jako kontinuální filtraci s exponenciálním poklesem hladiny LDL-cholesterolu v plasmě. Okrajově rovněž řeší otázku kapacity kolon, zde však setrvává spíše v obecné rovině a předpokládá, že adsorpční schopnosti kolon jsou závislé pouze na jejich typu a jen mírně se zhoršují stárnutím kolon. Praktické ověření pak provedl na dvou metodách – HELP a imunoaféze, kdy však testoval jiný typ kolon, než je používán na našem pracovišti.

Optimalizaci procedur využívajících námi používaných kolon studovali Yarovaya a kol. [293] Jejich matematická metodika využívá regresní analýzy a predikuje správný rozpis procedury na základě historických údajů u daného pacienta. Na základě této práce v současné době poskytuje fa Pocard pracovištím využívajícím jejich kolony konzultace k optimalizaci procedur. Metodika však je velmi komplikovaná a proto není veřejně dostupná. Výsledky konzultací jsou k dispozici v nejlepším případě s několikahodinovým zpožděním, což vylučuje možnost operativní úpravy režimu procedury podle aktuální situace (např. podle průběžných hodnot laboratorních výsledků). Velkou nevýhodou je také její čistě empirická povaha, která neumožňuje přenášet výsledky mezi pacienty, což brání jejímu využití na začátku léčby, kdy je právě správné určení parametrů procedury nejobtížnější. V neposlední řadě pak musíme uvést její diskutabilní přesnost v případě výrazné změny parametrů (např. po vysazení antilipidemik či odložení procedury, kdy může plasmatická hladina LDL-cholesterolu pacienta před započítím procedury dosahovat výrazně vyšších hodnot oproti dřívějším sezením).

2 PACIENTI A METODY

2.1 SOUBOR PACIENTŮ

Výzkum byl prováděn v rámci dlouhodobě léčených nemocných na separátorovém centru oddělení klinické hematologie II. interní kliniky FN Hradec Králové. Jde o jediné nemocné léčené imunoabsorbční LDL-aferezou v ČR. Větší sestava není možná jak z technických, tak ekonomických důvodů.

Soubor sestával ze dvou pacientek s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie, čtyř pacientů a dvou pacientek s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie a jednoho pacienta s familiární kombinovanou hyperlipidemií.

Pacient č.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Pohlaví	M	M	M	M	Ž	Ž	Ž	Ž	M
Věk	61	56	61	38	19	58	60	26	57
Typ hyperlipidémie	FH	FH	FH	FH	HFH	FH	FH	HFH	FCH
Zvýšení TAG	0	++	0	+	0	±	0	0	++
BMI	22,8	29,8	31,1	28,4	23,4	32,0	18,3	19,3	32,4
Hypertenze	0	+	0	0	0	0	+	0	+
Diabetes mellitus	0	+	0	0	0	0	0	0	+
ICHS	0	+	0	+	0	+	0	0	0
CMP	0	0	+	0	0	0	0	0	0
ICHDK	0	0	+	0	0	0	+	0	0
AS	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tab. 5: Soubor pacientů

Legenda: Ž = žena; M = muž; HFH = homozygotní familiární hypercholesterolemie; FH = familiární hypercholesterolemie; FCH = familiární kombinovaná hyperlipidémie; AS = prokázána přítomnost aterosklerózy; ICHS = ischemická choroba srdeční; CMP = cévní mozková příhoda; ICHDK = ischemická choroba tepen dolních končetin.

Nemocní byli vybíráni dle kritérií, uvedených v tabulce 6. V současné době jsou publikována další výběrová kritéria, a to jak v USA, tak v Evropě, která se liší v podrobnostech. Náš výzkum a výběr pacientů byl prováděn v době, kdy kritéria uvedená v tabulce 6 výše byla obecně uznávaná a platná. [294] Obecně je však tendence spíše k zpřísnování hlediska na normální hladinu lipoproteinů.

Diagnóza	Věk [roky]	LDL- cholesterol [mmol.L⁻¹] *	Jiné rizikové faktory
HFH	Nad 5 nebo dle individuální tolerance	Není určeno	Není nutno splňovat
ICHS	Bez omezení u dospělých	Nad 4,9 **	Není nutno splňovat
Asymptomatická ICHS	Nad 30 (muži) Nad 40 (ženy)	Nad 6,4 ***	Pozitivní rodinná anamnéza s 1 nebo více rizikových faktorů AS

Tab. 6: Indikační kritéria pro výběr pacientů

** Při maximální tolerované farmakoterapii a dietním režimu*

*** Cílové terapeutické kritérium: LDL-C < 3,4 mmol.L⁻¹*

**** Cílové terapeutické kritérium: LDL-C < 5,2 mmol.L⁻¹*

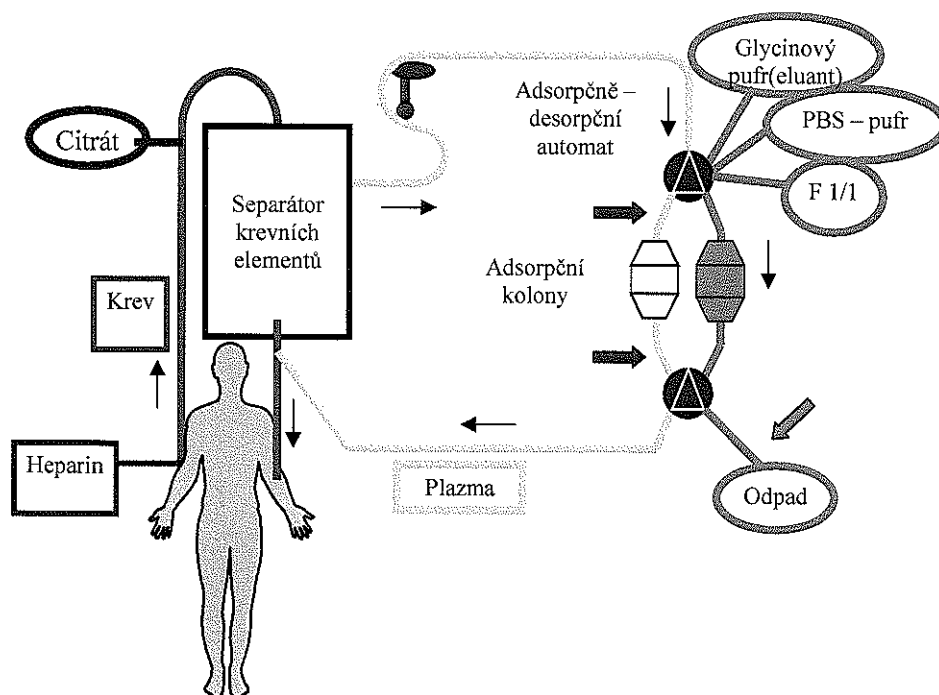
Intervaly mezi léčebnými procedurami byly řízeny podle pravidel, uznávaných většinou současné literatury. [29, 134, 295, 296] Zásadní význam má podstatné snížení hodnot celkového cholesterolu, a to pod 2 mmol.L⁻¹ po proceduře s tím, že do další procedury má jeho hodnota stoupnout tak, aby se průměrná hodnota (mean cholesterol level) u heterozygotů rovnala horní hodnotě normy. U homozygotů toho nelze docílit; zde je uznávaným nejkratším intervalem mezi procedurami 1 týden. Kratší interval není obvykle možný, protože to netolerují pacienti, ani stav žil (opakované punkce separačními kanyly). V našem souboru 9 nemocných byl medián intervalu mezi dvěma léčebnými LDL-aférezami 19 dnů, rozsah 5-91 dnů.

2.2 POUŽITÉ METODY

2.2.1 Metodika LDL-aférezы

Používáme metodu imunoabsorpční LDL-aférezы, kde léčebná procedura sestává ze dvou hlavních kroků:

1) Plasma je získána z plné krve, z níž je oddělena centrifugou za použití separátoru krevních elementů Cobe Spectra (Denver, USA). Plná krev protéká separátorem rychlostí $50-70 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, v závislosti na stavu periferních žil nemocného. Současné přístroje jsou na vysoké technické úrovni, mají moderní programovou výbavu (software v. 5.1) a oddělují tak vysoce čistou plasmu. Jako antikoagulant je používán nefrakcionovaný heparin (UFH) v úvodní nitrožilní dávce 2500 I.U. jako bolus. Následuje kontinuální podání UFH dávkovací pumpou, zpočátku v množství $50 \text{ I.U}\cdot\text{min}^{-1}$ i.v. V dalším průběhu je heparinem saturována adsorpční plocha aferetických kolon a podávané množství UFH tak může být sníženo na $25 \text{ I.U}\cdot\text{min}^{-1}$ i.v. Zároveň je v systému separátoru automaticky k plné krvi přidáván roztok citrátu, resp. ACD-A (Baxter, Německo) v poměru 1:22. Oddělená plasma je transportována dál k adsorpčním kapslím a zbylá krev je již průběžně vracena do cévního systému pacienta.



Obr. 1: Schéma provedení LDL-afézy

2) Plasma dále protéká adsorpčními kapslemi. Adsorbéry jsou zde uchyceny ve speciálním adsorpčně-desorpčním zařízení ADA (Medicap, Ullrichstein, Německo), které je automaticky kontrolováno počítačem. Používáme adsorbéry Lipopak 400 (Pocard, Moskva, Rusko), kde je imunoadsorpcí zachycen LDL-cholesterol a následně očištěná plasma je potom vracena zpět do oběhu pacienta. Ve chvíli, kdy je kapsle

nasyčena LDL-cholesterolem, přístroj automaticky zapojí do funkčního systému další kapsli a první vymyje a připraví k opětovnému použití. Nasycenou kolonou tak postupně protéká fyziologický roztok, glycinový pufr, pufr PBS (pH korekce) a poté opět fyziologický roztok. K promytí používáme roztoky Serag-Wiessner (Naila, Německo). Celý proces je řízen počítačem, v páru adsorpčních kolon se tak obě vzájemně střídají v promývání a zapojení do funkčního okruhu přístroje. Vše probíhá kontinuálně, dokud není dosaženo podstatného poklesu sérové hladiny cholesterolu pod spodní mez fyziologických hodnot, cílem byl původně pokles pod 2 mmol.L^{-1} . Způsob zapojení přístroje a průběh LDL-afézy je schematicky znázorněn v grafické příloze (Obr. 1). Adsorbéry jsou umístěny ve skleněných kolonách, obsahují ovčí protilátky proti apoproteinu B vázané na sepharosu 4B, aktivovány jsou bromokyanidem.

Cílem je stabilizovat pacienty s homozygotní FH na průměrné hladině cholesterolu (mean cholesterol level) jen mírně přesahující normální hodnoty a zajistit průměrné normální hodnoty u heterozygotů FH. Léčebná procedura je relativně dlouhá (trvá asi 4 hodiny) a technicky náročná, ale současně je velmi efektivní a relativně bezpečná. V období mezi dvěma procedurami léčebné LDL-afézy je tak dosaženo snížení původní sérové hladiny cholesterolu, to poskytuje vhodné podmínky pro stabilizaci či regresi sklerotických změn.

2.2.2 Biochemické metody

Před započítím promývání každé adsorpční kolony a ihned po ukončení promývání bylo provedeno vyšetření sérových hladin celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu a triacylglycerolů. Hladina LDL-cholesterolu v případě nízkých hodnot nemůže být spolehlivě kalkulována podle Friedwaldovy rovnice [297], proto byla ve všech případech stanovována přímou fotometrickou enzymovou metodou. Ke stanovení biochemických ukazatelů byly užity sety a analyzátor firmy Roche Diagnostics GmbH – původně Boehringer (Mannheim, Německo). Pro stanovení LDL-cholesterolu byl použit set *LDL-C plus* s detekčním rozsahem $0,077\text{--}14,2 \text{ mmol.L}^{-1}$. HDL-cholesterol byl stanovován pomocí setu *HDL-C plus* s detekčním rozsahem $0,08\text{--}3,90 \text{ mmol.L}^{-1}$, celkový cholesterol pak setem *CHOL* s detekčním rozsahem $0,08\text{--}20,7 \text{ mmol.L}^{-1}$. Triacylglyceroly pak byly stanovovány s použitím setu *TG*, jehož detekční rozsah je $0,05\text{--}11,4 \text{ mmol.L}^{-1}$. Hemoglobin byl měřen fotometrickou metodou, počet leukocytů pomocí průtokové cytometrie a počet trombocytů impedanční metodou přístrojem Sysmex SE-210 (Sysmex, Kobe, Osaka,

Japonsko). Vyšetření byla provedena akreditovanými laboratoři Ústavu klinické biochemie a diagnostiky a Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Hradec Králové.

U nemocných s těžkou dyslipidémií není vždy možné přesné laboratorní stanovení některých parametrů, zvláště LDL-cholesterolu a Lp(a). Důvodem jsou jejich abnormální hladiny v krvi. To v našem případě přicházelo úvahu zvláště při nízkých hladinách, zjišťovaných po průtoku nezaplňenou kolonou. Procedury s nehodnotitelným laboratorním výsledkem příslušného parametru byly ze souboru vyloučeny. Při hodnocení velikostí poklesu jednotlivých parametrů bylo vyloučeno též prvních 5 LDL-aferez u každého páru kolon, protože bylo zpracováno nestandardně malé množství plasmy.

2.2.3 Statistické a matematické metody

Data byla sbírána do formulářů v Microsoft® Excel™, v tomto programu byly také zpracovány grafy časových trendů a trvanlivostí kolon. Rovněž program pro optimalizaci LDL-aferez byl vytvořen Microsoft® Excel™, postupně byly použity verze Excel 97, Excel 2000, Excel 2002 a Excel 2003.

Statistické zpracování bylo v úvodu prováděno pomocí programu NCSS 6.0 (NCSS Inc., Kaysville, Utah, USA), později v programech STATISTICA 6 a STATISTICA 7 (StatSoft, Tulsa, Oklahoma, USA). V těchto programech byly použity metody popisné statistiky, korelační analýzy, lineární a nelineární regrese, metody stanovení normality dat a parametrické resp. neparametrické statistické testy. Tyto statistické metody jsou exaktně matematicky popsány, jejich implementace je ve všech použitých verzích programů stejná, použití různých programů v různých časových obdobích bylo dáno licenčními podmínkami.

Matematická odvození rovnic a integrální počty byly prováděny ručně, dodatečně byly ověřeny pomocí programu Derive 6 (MathWare, Ltd., Urbana, USA).

3 CÍLE PRÁCE

3.1 ZAVEDENÍ A OVĚŘENÍ PŘEVZATÉ METODIKY

Prvotním cílem naší práce bylo metodiku optimalizace LDL-aferez popsanou v literatuře zavést v našich podmínkách.

Metodika popsaná Dr. Stefancem [292] je sice teoreticky správná, ale není vhodná pro běžné použití, neboť v kalkulaci průběhu procedury pracuje s některými veličinami, které nejsou v klinické praxi dostupné, zejm.:

- hladina LDL-cholesterolu na výstupu kolony
- závislost kapacity kolon na počtu použití

Pro zavedení metodiky do praktického používání na našem pracovišti bylo třeba metodiku změnit, aby byla použitelná i bez znalosti těchto veličin.

Pro nasazení modelování LDL-aferez v klinické bylo třeba vytvořit jednoduchý počítačový program, použitelný na běžných počítačích pracovišť FN, který by umožnil lékařům u nemocného připravit a event. operativně upravovat průběh procedury bez nutnosti konzultace s teoretickým pracovištěm.

Součástí zavedení metodiky rovněž bylo ověření přesnosti predikce průběhu procedury na reálných datech.

3.2 ÚPRAVA METODIKY A OVĚŘENÍ UPRAVENÉ METODIKY

V průběhu ověřování výsledků adaptované metodiky se ukázalo, že převzatá metodika nedává prakticky použitelné výsledky. Proto jsme doplnili cíle práce o její zdokonalení; lze konstatovat, že prakticky šlo o novou metodiku.

Nejprve jsme si stanovili za cíl na základě analýzy dat získaných při ověřování převzaté metodiky odhalit a popsat vlivy způsobující pozorované odchylky.

Dalším plánovaným krokem pak byla úprava matematického modelu procedury a její implementace do používaného počítačového programu.

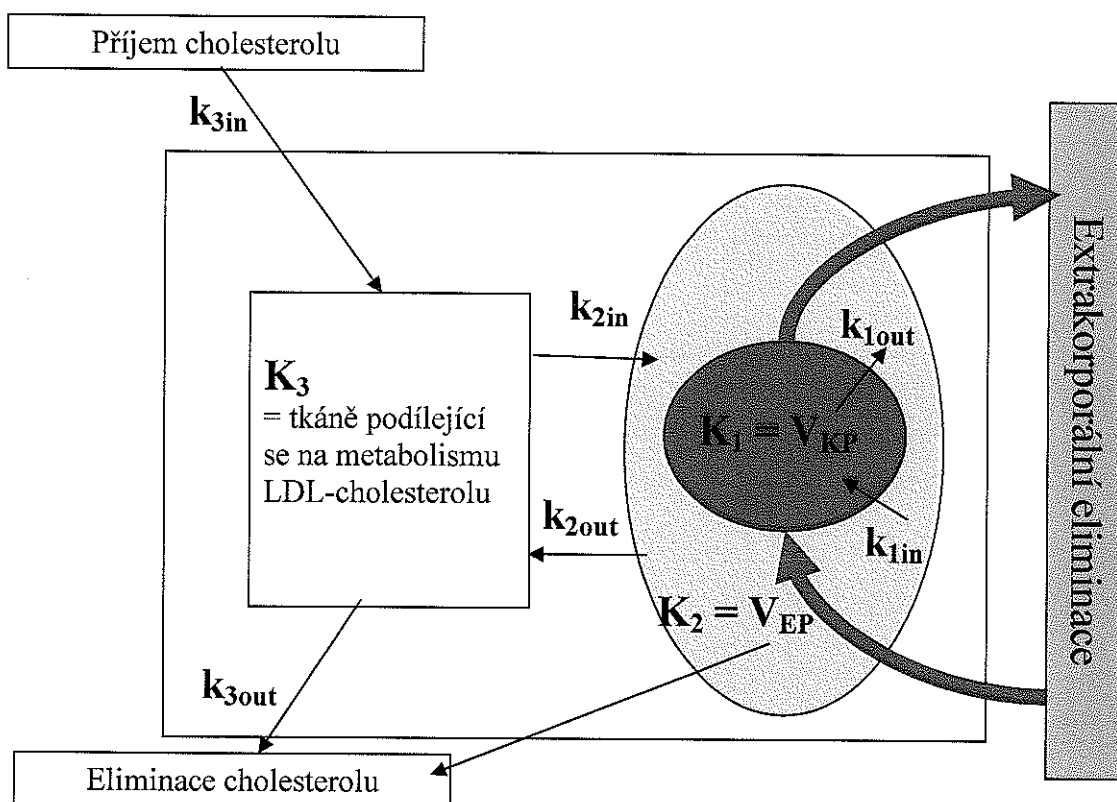
Předposledním stanoveným cílem byla verifikace námi upraveného modelu na novém souboru reálných dat.

4 VÝSLEDKY

4.1 POPIS A ADAPTACE PŘEVZATÉ METODIKY

Problém volby optimálního režimu LDL-aférez byl na našem pracovišti původně řešen stejně jako na většině pracovišť v zahraničí spíše empiricky – pro všechny pacienty byl používán tentýž pevně stanovený rozpis procedur (množství plasmy promývané jednotlivými kapslemi), případně byl upravován podle aktuální situace (zejm. při výskytu komplikací). Podle zkušeností ze zahraničních pracovišť i prvních vlastních se zdálo, že individualizovat plánování procedur pro každého pacienta a jeho aktuální stav je neřešitelně obtížným úkolem.

Kinetika cholesterolu v lidském těle je totiž velmi komplexní problematikou, kterou lze přesně popsat pouze při použití multikompartmentového modelu (viz Obr.2).



Obr. 2: Multikompartmentový model kinetiky cholesterolu

Legenda: Kompartiment $K_1 = VKP$ na schématu označuje měřitelný LDL-cholesterol, obsažený v objemu tvořeném krví (krvinky a plasma). Mezi tímto kompartmentem, extravaskulárním prostorem (kompartiment $K_2 = VEP$) a tkáněmi podílejícími se na metabolismu cholesterolu (kompartiment K_3) se ustavuje dynamická rovnováha. Konstanty k_{iin} nebo k_{iout} (kde $i = 1, 2$ a 3) popisují rychlost transportu cholesterolu mezi jednotlivými kompartmenty.

Podrobné údaje byly již publikovány r. 1988 [298] a později podrobně ověřeny. [299, 300] Při bližším pohledu se však ukázalo, že relativně krátké trvání procedury dovolilo použít výrazná zjednodušení. Pro potřeby našeho modelu bylo možno vycházet z toho, že produkce LDL-cholesterolu v prostoru ovlivnitelném léčbou (V_{KP}) nebo jeho přísun z extravazálního prostoru (V_{EP}) jsou za dobu trvání jedné procedury klinicky opominutelné. Hodnoty konstant k_{1in} a k_{2in} uvádí podle výsledků z literatury i vlastních Stefanec: [292]

Přísun apolipoproteinu B-100 do krve (V_{KP}) je $13,1 \pm 1,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ za den a HDL apolipoproteinu A-1 $11,7 \pm 1,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ za den. Stefanec na základě toho uvádí typický příklad člověka o tělesné hmotnosti 75 kg, výšce 171 cm a objemu plasmy 3050 mL. Při hladině cholesterolu v krvi 220 mg% (cca $5,7 \text{ mmol.L}^{-1}$) činí jeho celkové množství v kompartmentu V_{KP} 6710 mg. Jestliže pak uvažujeme průměrnou dobu trvání léčebné procedury 4 hodiny (což je situace u nás), činí přísun do kompartmentu V_{KP} za dobu léčby:

- LDL-cholesterolu 164 mg
- HDL-cholesterolu 125 mg.

To je 4,6 % celkového množství. Stefanec dále vypočetl, že v případě, že by pacient držel doporučenou přísnou dietu, byl by přísun cholesterolu do kompartmentu V_{KP} menší a činil by jen 3,5 %. Odebraná množství cholesterolu při jednotlivých procedurách oproti tomu jsou řádově jednotky gramů. Z těchto údajů tedy plyne jasný závěr, že pro naše účely není nutno počítat s multifaktoriálním, multikompartmentovým metabolismem, protože během doby léčebné procedury se vliv extravazálních kompartmentů téměř neprojeví.

Na základě tohoto zjištění navrhl Stefanec modelování kinetiky cholesterolu jako kontinuální filtrace:

$$CH_1 = CH_b + (CH_0 - CH_b) \cdot e^{-\frac{Jt}{PV}}$$

Rovnice 1: Matematický popis kinetiky kontinuální filtrace.

Legenda v textu.

Podle tohoto modelu bude výsledná plasmatická hladina cholesterolu po provedení procedury CH_1 záviset na jeho počáteční hladině CH_0 , rychlosti průtoku plasmy kapslí J , délce procedury t , objemu plasmy pacienta PV a množství cholesterolu, které kolonou

projde nezachyceno CH_b . Stefanova práce byla publikována v době, kdy přímé stanovení hladiny LDL-cholesterolu nebylo zcela rutinní metodou, proto uvádí hladiny celkového cholesterolu. Nezachycený cholesterol CH_b by pak podle jeho interpretace měl odpovídat HDL-cholesterolu.

V době zahájení našeho výzkumu již přímé určení hladiny LDL-cholesterolu na našem pracovišti bylo standardně prováděno, proto jsme mohli přistoupit k nahrazení hladin celkového cholesterolu ve výpočtu klinicky podstatně důležitější proměnnou - hladinami LDL-cholesterolu. Hladina LDL-cholesterolu na výstupu kolony (odpovídající CH_b) nebývá v běžné praxi stanovována, navíc pro její použití v predikci optimálního režimu aferézy bychom potřebovali znát její profil v průběhu promývání kolony. Na základě konzultace se zástupcem dodavatele kolon (firmy Pocard) Dr. Frankem jsme se proto rozhodli předpokládat kompletní eliminaci LDL-cholesterolu kolonou ($CH_b = 0$). Naše vybavení používá pro stanovení trvání procedury měření objemu promyté plasmy, proto jsme použili objem promyté plasmy V_p místo Stefancem používaného součinu průtoku a času $J.t$. Poslední námi provedenou úpravou bylo aproximování exponenciálního průběhu hladin, které jsme použili z důvodu omezené přesnosti námi tehdy používaných programů. Výsledný tvar upravené rovnice průběhu hladiny LDL-cholesterolu v průběhu procedury tedy byl:

$$LDL_1 = LDL_0 \cdot \left(1 - \frac{1}{PV}\right)^{V_p}$$

Rovnice 2: Upravený popis kinetiky kontinuální filtrace.

Legenda v textu.

Reálná hladina LDL-cholesterolu pacienta v průběhu procedury ovšem odpovídá této rovnici pouze do doby, než dojde k nasycení adsorpční kapacity kolony. Poté začne kolona LDL-cholesterol propouštět a předpoklad jeho nulové hladiny na výstupu kolony již nebude naplněn. V tomto okamžiku je třeba přepnout na druhou kolonu a zahájit regeneraci nasycené kolony. Při výpočtu objemu plasmy potřebného k nasycení adsorpční kapacity kolony jsme v této fázi práce vyšli z výrobcem udávané kapacity 3000 mg LDL-cholesterolu. Z počáteční hladiny LDL_0 , objemu plasmy pacienta PV a této vazebné kapacity B (přepočítané na látkové množství pomocí molekulová hmotnosti cholesterolu $M_{CH} = 386,67 \text{ g.mol}^{-1}$) jsme pak spočítali hladinu cholesterolu v okamžiku nasycení kapsle LDL_1 :

$$LDL_1 = \frac{LDL_0 \cdot PV - \frac{B}{M_{CH}}}{PV}$$

Rovnice 3: Hladina LDL-cholesterolu v okamžiku nasycení kapsle.

Legenda v textu.

Objem plasmy V_p , který je nutno promýt k dosažení hladiny LDL_1 a tedy k nasycení kapsle, lze pak jednoduše odvodit z rovnice 2:

$$V_p = \log\left(1 - \frac{1}{PV}\right) \frac{LDL_1}{LDL_0}$$

Rovnice 4: Promytý objem pro dosažení vypočtené hladiny LDL-cholesterolu.

Legenda v textu.

Objem plasmy pacienta PV [mL] jsme odhadovali pomocí výpočtu povrchu těla (BSA) [301] na základě hmotnosti m [kg], výšky h [m] a pohlaví:

$$PV_{muži} = 1560 \cdot \left(0,20247 \cdot h^{0,725} \cdot m^{0,425}\right)$$

$$PV_{ženy} = 1410 \cdot \left(0,20247 \cdot h^{0,725} \cdot m^{0,425}\right)$$

Rovnice 5 a 6: Odhad objemu plasmy pro muže a ženy.

Legenda v textu.

Na základě rovnic 3 – 6 jsme připravili jednoduchý program v prostředí Microsoft Excel™, pomocí kterého jsme byli schopni propočítat optimální průběh procedury, při kterém by nedocházelo ke zbytečnému promývání už nasycených kapslí. Již v této první verzi programu jsme zavedli možnost propočítávání operativních úprav průběhu procedury. Tyto úpravy jsou v praxi často nutné jak z technických důvodů (regenerace kapslí má pevně určené trvání), tak i z provozních důvodů (počáteční hodnota hladiny LDL-cholesterolu bývá často známa až se zpožděním). Vzhledem k rozdílnému počítání povrchu těla pro muže a ženy jsme připravili dvě varianty programu. Po krátkém zaškolení byl personál v aferetickém centru schopen program efektivně používat i v běžném provozu.

Hmotnost [kg]	86
Výška [cm]	168
LDL ₀ [mmol.L ⁻¹]	10
Vazebná kapacita [mg]	3000
Objem plasmy [mL]	3055

	LDL [mmol.L ⁻¹]	V [mL]	V' [mL]	LDL' [mmol.L ⁻¹]
T=0	10,0			
Cyklus 1	7,5	895	850	7,6
Cyklus 2	5,0	1248	1200	5,0
Cyklus 3	2,5	2143	2100	2,5
Cyklus 4	0,0	14066	14050	0,0
Cyklus 5	0,0	14066	14050	0,0

Obr. 3: Ukázka výsledků první verze programu (varianta pro mužské pacienty)

Legenda: LDL – hodnota LDL v plasmě pacienta na konci cyklu při úplném využití kapacity kapsle; LDL' – hodnota LDL v plasmě pacienta po promytí V' mL plasmy; V – objem plasmy, který obsahuje množství LDL odpovídající kapacitě kapsle; V' – objem skutečně promyté plasmy

4.2 OVĚŘOVÁNÍ PŘEVZATÉ METODIKY

4.2.1 Naměřené výsledky

Pro úvodní ověření výsledků upravené metodiky jsme (vzhledem k malému souboru pacientů) využili retrospektivní analýzy údajů z procedur provedených od zavedení přímého měření LDL-cholesterolu na začátku roku 2000 do 1. 6. 2003. Celkem bylo vyhodnoceno 363 procedur, proto zde uvádíme jen výsledky statistického zpracování a tabulku naměřených výsledků v plném rozsahu jsme zařadili do přílohy.

	Normalita	Medián	Min	Max	Průměr	Sm. odch.
Ošetřený objem plazmy [mL]	0,000	7000	800	8000		
LDL před [mmol.L ⁻¹]	0,136	5,31	1,63	12,41	5,407	2,037
LDL po [mmol.L ⁻¹]	0,000	0,910	0,02	6,95		
LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	0,000	0,300	0,07	5,31		
Protéklo 1 [mg]	0,185	1899	598	4438	1957	737
Protéklo 2 [mg]	0,331	1490	0	3419	1507	657
Protéklo 3 [mg]	0,201	682	0	1509	682	340
Protéklo 4 [mg]	0,997	357	0	866	341	218

Tab. 7a: Výsledky retrospektivní analýzy provedených procedur (statistika)

Legenda: Ošetřený objem plasmy = objem plasmy celkem promytý adsorpčními kolonami za celou proceduru; LDL před = hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením procedury; LDL po = hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta po dokončení procedury; LDL po teor. = teoretická hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta po dokončení procedury za předpokladu jeho úplné eliminace kolonami – vypočítáno podle Rovnice 2; Protéklo 1 až 4 = množství LDL-cholesterolu obsažené v plasmě promyté kapslemi v každém ze 4 cyklů (vypočítáno dle Rovnice 7).

4.2.2 Vyhodnocení

Ukázalo se, že reálné a teoreticky předpovězené hodnoty hladiny LDL-cholesterolu po proceduře se výrazně lišily – mediány skutečných a predikovaných hodnot byly 0,910 mmol.L⁻¹ resp. 0,300 mmol.L⁻¹ ($p < 0,01$, vyhodnoceno Wilcoxonovým testem). Nebyly tedy splněny předpoklady, ze kterých jsme vycházeli: buď eliminace LDL-cholesterolu z promyté plasmy nebyla úplná, anebo došlo k překročení adsorpční kapacity kapslí.

V této fázi výzkumu jsme neměli k dispozici hodnoty hladiny LDL-cholesterolu z plasmu na výstupu kapsle, proto jsme mohli pouze vyhodnotit možné překročení adsorpční kapacity kolon. Množství LDL-cholesterolu obsažené v plasmě promyté jednotlivými kolonami jsme spočítali jako plochu pod křivkou závislosti hladiny LDL-cholesterolu na promytem objemu:

$$m_{LDL} = M_{mLDL} \cdot LDL_0 \cdot PV \cdot \left(1 - e^{-\frac{V_p}{PV}} \right)$$

Rovnice 7: Hmotnost LDL-cholesterolu obsaženého v plasmě protékající kolonami.

Legenda: m_{LDL} – hmotnost obsaženého cholesterolu v mg; M_{mLDL} – molární hmotnost cholesterolu v $g \cdot mol^{-1}$; LDL_0 – hladina LDL-cholesterolu na začátku promývání kapsle v $mmol \cdot L^{-1}$; PV – objem plasmu pacienta v L; V_p – promývaný objem plasmu pro danou kapsli v L

Tyto výsledky jsme pak doplnili do Tabulky 7 jako položky „Proteklo 1 – 4“. Ukázalo se, že v některých případech (u první a druhé kolony) byla skutečně překročena adsorpční kapacita kolon 3000 mg. Ve skutečnosti pak mohla být tato adsorpční kapacita překračována u druhé kolony častěji, než to vyplývá z těchto orientačních propočtů: Při překročení adsorpční kapacity první kolony by byla totiž skutečná hladina LDL-cholesterolu v plasmě při začátku promývání druhé kolony vyšší než teoretická hladina, ze které jsme při výpočtu vycházeli.

Po vyloučení procedur, kde docházelo k překročení udávané adsorpční kapacity kolon, zbylo 330 procedur, jejichž statistické zpracování uvádíme v Tabulce 8. Úplné výsledky v tomto případě neuvádíme, jelikož se jedná pouze o podmnožinu Tabulky 7.

Ovšem ani u těchto vybraných procedur nebyla shoda skutečné a předpovězené hladiny LDL-cholesterolu lepší – mediány skutečných a predikovaných hodnot byly $0,840 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ resp. $0,281 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ ($p < 0,01$, vyhodnoceno Wilcoxonovým testem).

Vyhodnocení výsledků převzaté metodiky tedy skončilo neuspokojivě. Rozhodli jsme se podrobněji prozkoumat chování námi používaných adsorpčních kolon a od června 2003 jsme začali provádět podrobnější biochemická vyšetření. Kromě dříve používaného vyšetření plasmatických hodnot lipidů u pacienta před a po provedení procedury jsme rovněž začali vyšetřovat hodnoty v plasmě pacienta a v plasmě na výstupu kolony v okamžiku ukončení každého terapeutického cyklu (promývání

jedné kolony). Z jedné procedury se čtyřmi cykly jsme tak získávali celkem pět vzorků, přičemž hodnoty z konce 1. – 3. cyklu byly zároveň hodnotami pro počátek 2. – 4. cyklu resp.

	Normalita	Medián	Min	Max	Průměr	Sm. odch.
Ošetřený objem plazmy [mL]	0,0000	7000	800	8000		
LDL před [mmol.L⁻¹]	0,1357	5,110	1,630	8,390	5,046	1,754
LDL po [mmol.L⁻¹]	0,0000	0,840	0,020	6,030		
LDL po teor. [mmol.L⁻¹]	0,0000	0,281	0,071	4,516		
Protoklo 1 [mg]	0,6202	1842	598	2998	1828	636
Protoklo 2 [mg]	0,0189	1437	0	2513	1407	584
Protoklo 3 [mg]	0,0440	644	0	1250	635	312
Protoklo 4 [mg]	0,9761	331	0	719	314	204

Tab. 8: Výsledky retrospektivní analýzy provedených procedur po vyřazení procedur, u nichž byla překročena udávaná adsorpční kapacita kolon.

Legenda je shodná s Tab. 7a

4.3 ÚPRAVA METODIKY PODLE ZÍSKANÝCH VÝSLEDKŮ

4.3.1 Odvození a principy nové metodiky

Koncem roku 2003 jsme již měli k dispozici výsledky z 26 procedur, sestávajících celkem ze 101 terapeutických cyklů. Stanovovány byly hodnoty celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu a triacylglycerolů z každého vzorku. Pro neúplnost dat (vyvolanou laboratorními chybami) jsme však museli 6 cyklů vyřadit. Dále jsme zpracovávali data z 95 cyklů, kde byly k dispozici hodnoty LDL-cholesterolu jak na začátku, tak i na konci cyklu a tudíž bylo možné vypočítat množství reálně adsorbovaného LDL-cholesterolu. Do textu opět zařazujeme pouze statistické zpracování, úplné výsledky uvádíme v příloze.

	Normalita	Medián	Min	Max	Průměr	Sm. odch.
Ošetřený objem plazmy [mL]	0,1042	1800	1000	2330	1733	360
TC před [mmol.L ⁻¹]	0,0000	4,610	2,170	12,990		
LDL před [mmol.L ⁻¹]	0,0001	2,910	0,390	10,280		
HDL před [mmol.L ⁻¹]	0,8428	1,330	0,130	2,620	1,274	0,467
TAG před [mmol.L ⁻¹]	0,0001	0,980	0,120	5,660		
TC přepad [mmol.L ⁻¹]	0,0000	1,665	0,910	5,140		
LDL přepad [mmol.L ⁻¹]	0,0000	0,325	0,020	3,470		
HDL přepad [mmol.L ⁻¹]	0,6477	1,150	0,580	1,700	1,094	0,289
TAG přepad [mmol.L ⁻¹]	0,0000	0,540	0,030	4,370		

Tab. 9a: Výsledky vyšetření lipidů v rámci prospektivní analýzy 95 terapeutických cyklů použitých při odvození nové metodiky (statistika)

Legenda: Ošetřený objem plazmy – objem plazmy celkem promytý adsorpční kolonou v daném cyklu; TC před – hladina celkového cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením cyklu; TC přepad – hladina celkového cholesterolu v plasmě na výstupu kolony; LDL před – hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením cyklu; LDL přepad – hladina LDL-cholesterolu v plasmě na výstupu kolony na konci cyklu; HDL před – hladina HDL-cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením cyklu; HDL přepad – hladina HDL-cholesterolu v plasmě na výstupu kolony; TAG před – hladina TAG v plasmě pacienta před zahájením cyklu; TAG přepad – hladina TAG v plasmě na výstupu kolony

Skutečně se ukázalo, že hodnoty LDL-cholesterolu na výstupu kolony nebyly nulové. Zatímco ve většině případů tyto hodnoty byly relativně nízké (medián

0,325 mmol.L⁻¹), v některých případech dosahovaly hodnot, které zcela jistě signalizovaly překročení adsorpční kapacity kolon (maximum 3,47 mmol.L⁻¹). Po zpracování výsledků měření hladin LDL-cholesterolu na počátku i na konci každého cyklu se to také potvrdilo – maximální množství LDL-cholesterolu proteklého jednou kolonou bylo (v této části studie) 3678 mg. Do textu opět zařazujeme pouze statistické zpracování, úplné výsledky uvádíme v příloze.

	Normalita	Medián	Min	Max	Průměr	Sm. odch.
Ošetřený objem plazmy [mL]	0,1042	1800	1000	2330	1733	360
LDL před [mmol.L⁻¹]	0,0001	2,910	0,390	10,280		
LDL po [mmol.L⁻¹]	0,0000	1,840	0,200	7,490		
LDL po teor. [mmol.L⁻¹]	0,0000	1,542	0,190	5,964		
LDL přeпад [mmol.L⁻¹]	0,0000	0,325	0,020	3,470		
PV [mL]	0,4060	2871	2015	3201	2706	427
Δ LDL [mg]	0,0000	1052	12	3562		
Proteklo [mg]	0,0032	1378	236	3678		
V teor [mL]	0,0541	1274	79	2638	1344	484

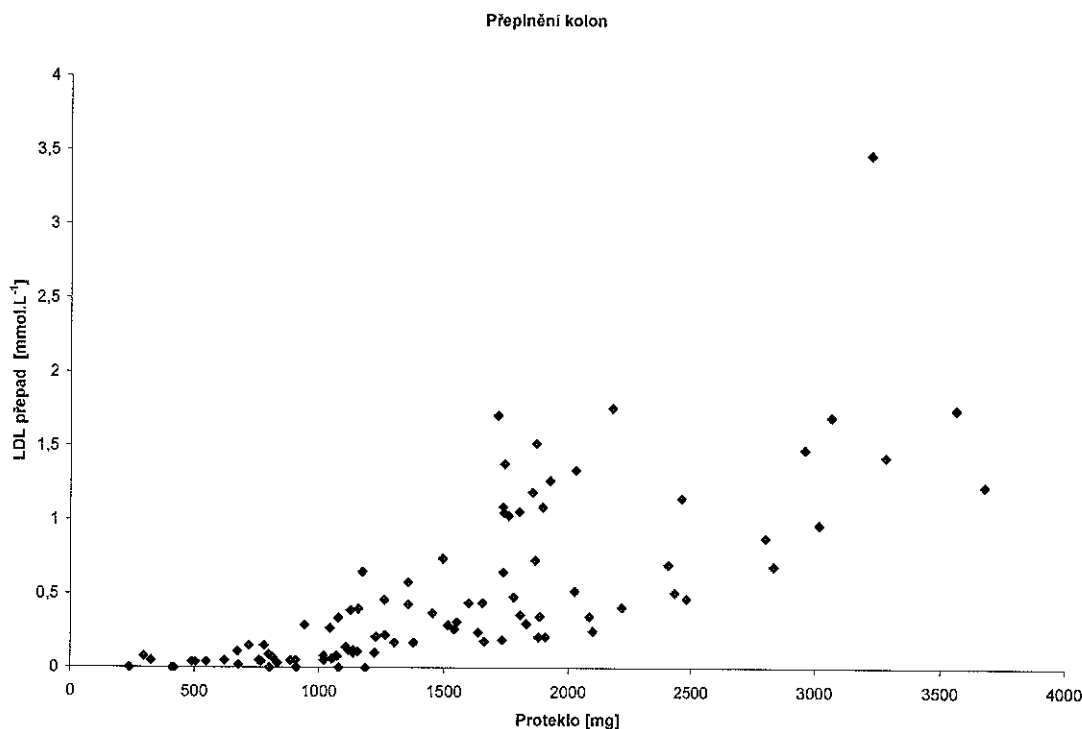
Tab. 10a: Výsledky prospektivní analýzy 95 terapeutických cyklů použitých při odvození nové metodiky (analýza eliminace LDL-cholesterolu – statistika)

Legenda: Ošetřený objem plazmy – objem plazmy celkem promytý adsorpční kolonou v daném cyklu; LDL před – hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením cyklu; LDL po – hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta po dokončení cyklu; LDL po teor. – teoretická hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta po dokončení cyklu za předpokladu jeho úplné eliminace kolonou – vypočítáno podle Rovnice 2; LDL přeпад – hladina LDL-cholesterolu v plasmě na výstupu kolony; PV – objem plazmy pacienta, vypočítaný podle Rovnice 5 resp. 6; Δ LDL – množství LDL-cholesterolu odebraného v daném cyklu; Proteklo – množství LDL-cholesterolu obsažené v plasmě promyté kapslí v každém z cyklů; V teor – objem plazmy, který obsahuje množství LDL odpovídající Δ LDL

Následně jsme vynesli proti sobě do grafu hladinu LDL-cholesterolu na výstupu kolony při ukončení cyklu a jeho množství proteklé kolonou během cyklu. K našemu překvapení se ukázalo, že hladiny LDL-cholesterolu na výstupu kolony začaly stoupat daleko před dosažením předpokládané adsorpční kapacity kolony – již kolem 1000 mg

promytého LDL-cholesterolu přesáhly $0,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ a kolem 1700 mg se skokem přiblížily 2 mmol.L^{-1} .

Z toho jsme učinili jednoznačný závěr: Udávaná adsorpční kapacita kolon 3000 mg LDL-cholesterolu je pouze teoretická a v praxi kolona začíná propouštět výrazně dříve. Tato hodnota (kterou jsme nazvali efektivní kapacitou kolony) má zásadní význam pro optimální plánování průběhu procedury, ale jak je patrné z Grafu 1, není konstantní.



Graf 1: Vztah hladiny LDL-cholesterolu na výstupu kolony na konci cyklu ku množství LDL-cholesterolu promytého kolonou během cyklu

Zaměřili jsme se proto na možnosti predikce hodnoty efektivní kapacity kolony. V prvním kroku jsme dopočítali skutečné množství LDL-cholesterolu odebraného z plasmy pacientů v jednotlivých cyklech (jako rozdíl hladin LDL-cholesterolu na začátku a na konci cyklu vynásobený objemem plasmy pacienta a molární hmotností cholesterolu - viz Tab. 10 a 10a). Pro některé cykly bylo toto množství větší než množství, které (podle Rovnice 7) během daného cyklu kolonou proteklo; některá z hodnot pro daný cyklus musela tedy být nesprávná (nejspíše nebylo odebrání vzorku provedeno přesně v okamžik výměny kolon – pro personál může být někdy obtížné odebrat vzorek v přesný okamžik, protože pacient v tu dobu může právě vyžadovat pomoc – je upoután na lůžku bez možnosti většího pohybu s dvěma jehlami zavedenými

v loketních jamkách a také průtok krve občas vážne a je nutno ho upravovat). Těchto 12 cyklů jsme proto z dalšího zpracování vyřadili a pokračovali s 83 cykly.

Pro tyto cykly jsme vypočítali korelace zjištěného množství eliminovaného cholesterolu s hladinami všech stanovovaných lipidů na počátku cyklu, s dopočítanou hodnotou nonHDL-cholesterolu na počátku cyklu a s parametry procedury (absolutním objemem promyté plasmy a poměrem promytého objemu plasmy k celkovému objemu plasmy pacienta). Přitom jsme předpokládali, že množství eliminovaného cholesterolu by mělo odpovídat efektivní kapacitě kolon, neboť množství LDL-cholesterolu v promyté plasmě v těchto případech bylo větší a tudíž nebylo limitujícím faktorem. Vzhledem k charakteru dat, nesplňujících podmínku normálního rozložení, jsme použili Spearmanův koeficient pořadové korelace – viz. Tab. 11.

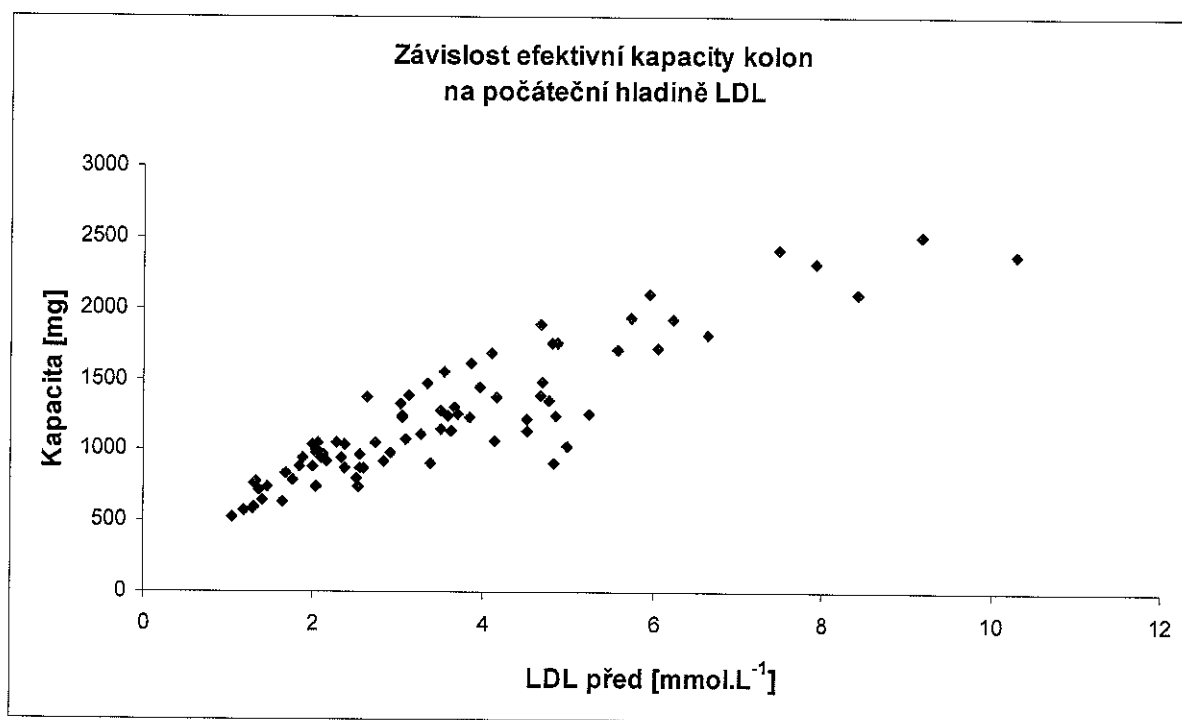
	LDL před	TC před	HDL před	non HDL před	TAG před	VP	VP/PV	Kapacita
LDL před	1,000	0,977	0,196	0,959	0,309	-0,706	-0,502	0,881
TC před	0,977	1,000	0,266	0,956	0,346	-0,769	-0,546	0,832
HDL před	0,196	0,266	1,000	0,020	-0,283	-0,272	0,009	0,123
non HDL před	0,959	0,956	0,020	1,000	0,404	-0,718	-0,577	0,840
TAG před	0,309	0,346	-0,283	0,404	1,000	-0,416	-0,717	0,249
VP	-0,706	-0,769	-0,272	-0,718	-0,416	1,000	0,765	-0,434
VP/PV	-0,502	-0,546	0,009	-0,577	-0,717	0,765	1,000	-0,294
Kapacita	0,881	0,832	0,123	0,840	0,249	-0,434	-0,294	1,000

Tab. 11: Korelace jednotlivých stanovovaných parametrů

Legenda: LDL před – hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením cyklu; TC před – hladina celkového cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením cyklu; HDL před – hladina HDL-cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením cyklu; nonHDL před – hladina nonHDL-cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením cyklu; TAG před – hladina TAG v plasmě pacienta před zahájením cyklu; VP – objem plasmy celkem promytý adsorpční kolonou v daném cyklu; VP/PV – poměr objemu plasmy promytého v daném cyklu ku objemu plasmy pacienta; Kapacita – efektivní kapacita kolony stanovená jako množství LDL-cholesterolu skutečně odebraného v daném cyklu

Efektivní kapacita kolony nejlépe korelovala se vstupní hladinou LDL-cholesterolu, velmi dobře pak i se vstupní hladinou nonHDL a celkového cholesterolu. Jelikož nonHDL a celkový cholesterol u našich pacientů jsou určeny především hladinami LDL-cholesterolu (jak se ostatně ukázalo i na jejich korelačních koeficientech v Tab. 11), mohli jsme hladinu LDL-cholesterolu na počátku cyklu považovat za dominantní faktor ovlivňující efektivní kapacitu kolon.

Závislost efektivní kapacity kolony na vstupní hladině LDL-cholesterolu jsme vynesli do Grafu 2 a zpracovali pomocí regresní analýzy. Pro regresní analýzu jsme použili jak lineární, tak i logaritmický, exponenciální a mocninný model závislosti.



Graf 2: Závislost efektivní kapacity kolon na hladině LDL-cholesterolu na začátku cyklu.

Model	a	b	R ²
$y = a + b \cdot x$	498	208	0,819
$y = a \cdot x^b$	562	0,626	0,815
$y = a + b \cdot \ln(x)$	339	777	0,773
$y = a \cdot e^{bx}$	638	0,164	0,759

Tab. 12: Výsledky regresní analýzy závislosti efektivní kapacity kolony na počáteční hladině LDL-cholesterolu

Legenda: y – efektivní kapacita kolony [mg]; x – počáteční hladina LDL-cholesterolu [$\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$];
 a, b – regresní koeficienty pro daný model; R^2 – koeficient determinace pro daný model

· Nejlepší shody s naměřenými daty (určené pomocí koeficientu determinace) jsme dosáhli u lineárního modelu s koeficienty $a = 498 \text{ mg}$ a $b = 208 \text{ mg} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{L}$, tedy

$$m_{adsLDL}[\text{mg}] = 498 + 208 \cdot LDL_0[\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$$

Rovnice 8: Predikce efektivní kapacity kolon

Legenda: m_{adsLDL} – efektivní adsorpční kapacita kolony v mg; LDL_0 – hladina LDL-cholesterolu na začátku promývání kapsle v $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$

Podle těchto výsledků jsme upravili náš program pro výpočet optimálního režimu LDL-aferez: Vývoj hladiny zůstal modelován pomocí exponenciály, avšak kapacita kolony byla nahrazena námi predikovanou efektivní kapacitou kolony (počítanou zvlášť pro každý cyklus). Odstranili jsme dříve používané matematické aproximace, neboť nové verze používaných programů již měly výpočty exponenciálních funkcí implementovány s vyhovující přesností:

$$LDL_1 = LDL_0 \cdot e^{-\frac{V_p}{PV}}$$

Rovnice 2a: Upravený popis kinetiky kontinuální filtrace.

Legenda shodná s původní Rovnicí 2

$$V_p = PV \cdot \ln \frac{LDL_0}{LDL_1}$$

Rovnice 4a: Promytý objem pro dosažení vypočtené hladiny LDL-cholesterolu po odstranění výpočetních aproximací.

Legenda shodná s původní Rovnicí 4

Jako poslední úpravu jsme provedli sjednocení obou dosavadních verzí (pro muže a ženy) do jedné, kde pohlaví je zadáváno jako jeden ze vstupních parametrů a objem plasmy pacienta je počítán podle rovnice odpovídající zadanému pohlaví:

Hmotnost [kg]	90
Výška [cm]	178
LDL ₀ [mmol.L ⁻¹]	3,54
Pohlaví	m
Objem plasmy [mL]	3248

	LDL [mmol.L ⁻¹]	V [mL]	V' [mL]	LDL' [mmol.L ⁻¹]	Teoretická kapacita [mg]
T=0	3,54			3,54	
Cyklus 1	2,56	1057	1050	2,56	1235
Cyklus 2	1,74	1255	1250	1,74	1031
Cyklus 3	1,06	1622	1600	1,07	861
Cyklus 4	0,49	2507	2500	0,49	720
Cyklus 5	0,02	11290	0	0,49	600
Cyklus 6	0,02	11290	0	0,49	600
Celkem			6400		

Obr. 4: Ukázka výsledků finální verze programu

Legenda: LDL – hodnota LDL v plasmě pacienta na konci cyklu při úplném využití kapacity kolony; V – objem plasmy, který by měly být v daném cyklu promývány; V' – objem skutečně promyté plasmy; LDL' – hodnota LDL v plasmě pacienta po promytí V' mL plasmy; Teoretická kapacita – efektivní kapacita kolony podle Rovnice 8

Tento program je od roku 2004 používán k plánování procedur LDL-aferez na hemaferetickém pracovišti FN v Hradci Králové.

4.4 OVĚŘENÍ NOVÉ METODIKY

4.4.1 Naměřené výsledky

V rámci ověřování inovované metodiky plánování průběhu LDL-aferez jsme provedli detailní vyšetření lipidů v 47 procedurách, ze kterých jsme mohli vyhodnotit celkem 202 cyklů, pro které jsme zpracovali analýzu eliminace LDL-cholesterolu obdobně jako v Tab. 10. Úplné výsledky této analýzy vzhledem k jejich rozsahu

uvádíme v příloze. Detailní výsledky ostatních lipidů pro jednotlivé cykly pak jako méně významné výsledky neuvádíme, pouze jejich hodnoty na počátku a konci celé procedury byly zahrnuty do Tab. 15. Do textu opět zařazujeme pouze statistické zpracování, úplné výsledky uvádíme v příloze.

	<i>Normalita</i>	<i>Medián</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Průměr</i>	<i>Sm. odch.</i>
LDL před [mmol.L⁻¹]	0,000	2,84	0,15	10,33		
LDL po [mmol.L⁻¹]	0,000	1,85	0,00	8,13		
LDL přepad [mmol.L⁻¹]	0,000	0,17	0,00	4,90		
Ošetřený objem plazmy [mL]	0,000	1367	700	3400		
V teor [mL]	0,000	1245	783	7606		
LDL po teor. [mmol.L⁻¹]	0,000	1,80	0,00	8,13		
Teoretická kapacita [mg]	0,000	1088	529	2649		
Protéklo kolonou [mg]	0,002	1183	99	2935		
Reálně adsorbováno [mg]	0,000	1036	122	3502		

Tab. 13a: Výsledky prospektivní analýzy 202 terapeutických cyklů použitých při ověření nové metodiky (analýza eliminace LDL-cholesterolu – statistika)

Legenda: LDL před – hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením cyklu; LDL po – hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta po dokončení cyklu; LDL přepad – hladina LDL-cholesterolu v plasmě na výstupu kolony; Ošetřený objem plazmy – objem plazmy celkem promytý adsorpční kolonou v daném cyklu; V teor – objem plazmy, jež by měl být ošetřen pro optimální využití efektivní adsorpční kapacity kolony dle Rovnice 4a; LDL po teor. – teoretická hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta po dokončení cyklu za předpokladu jeho úplné eliminace kolonou – vypočítáno podle Rovnice 2a s použitím skutečného ošetřeného objemu plazmy; Teoretická kapacita – vypočítaná efektivní adsorpční kapacita kolony dle Rovnice 8; Protéklo kolonou – množství LDL-cholesterolu obsažené v plasmě promyté kolonou dle Rovnice 7; Reálně adsorbováno – množství LDL-cholesterolu skutečně odebraného v daném cyklu

U dalších 69 procedur jsme z ekonomických důvodů stanovovali pouze hladiny lipidů na začátku a na konci procedury. Spolu s výše uvedenými 47 procedurami jsme tak získali výsledky 116 procedur plánovaných podle inovované metodiky, které jsme porovnali s archivními výsledky 462 procedur z let 2000-2003, ve kterých byla používána dřívější metodika pevného rozpisu procedur. Do textu opět zařazujeme pouze statistické zpracování, úplné výsledky uvádíme v příloze.

	<i>Normalita</i>	<i>Medián</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Průměr</i>	<i>Sm. odch.</i>
TC před [mmol.L⁻¹]	0,0179	7,695	3,860	13,81		
TC po [mmol.L⁻¹]	0,0000	2,270	1,090	8,49		
LDL před [mmol.L⁻¹]	0,8389	5,335	0,000	12,41	5,331	1,950
LDL po [mmol.L⁻¹]	0,0000	0,845	0,000	6,95		
HDL před [mmol.L⁻¹]	0,0000	1,460	0,650	3,78		
HDL po [mmol.L⁻¹]	0,0000	1,100	0,160	3,67		
TAG před [mmol.L⁻¹]	0,0000	1,535	0,370	198		
TAG po [mmol.L⁻¹]	0,0000	0,500	0,040	7,30		
Ošetřený objem plazmy [mL]	0,0000	7000	800	8000		

Tab. 14a: Vyhodnocení – výsledky 462 procedur plánovaných původní metodikou (statistické vyhodnocení).

Legenda: TC před – hladina celkového cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením procedury; TC po – hladina celkového cholesterolu v plasmě po ukončení procedury; LDL před – hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením procedury; LDL po – hladina LDL-cholesterolu v plasmě po ukončení procedury; HDL před – hladina HDL-cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením procedury; HDL po – hladina HDL-cholesterolu v plasmě po ukončení procedury; TAG před – hladina TAG v plasmě pacienta před zahájením procedury; TAG po – hladina TAG v plasmě po ukončení procedury; Ošetřený objem plazmy – objem plazmy celkem promytý adsorpční kolonou v dané proceduře

	<i>Normalita</i>	<i>Medián</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Průměr</i>	<i>Sm. odch.</i>
TC před [mmol.L⁻¹]	0,0004	7,250	4,920	12,61		
TC po [mmol.L⁻¹]	0,0000	2,020	1,410	8,91		
LDL před [mmol.L⁻¹]	0,0623	5,190	0,000	10,33	5,239	1,747
LDL po [mmol.L⁻¹]	0,0000	0,770	0,030	7,75		
HDL před [mmol.L⁻¹]	0,1065	1,470	0,740	2,69	1,515	0,476
HDL po [mmol.L⁻¹]	0,2871	1,065	0,240	1,66	1,060	0,318
TAG před [mmol.L⁻¹]	0,0000	1,530	0,330	6,95		
TAG po [mmol.L⁻¹]	0,0001	0,535	0,140	4,50		
Ošetřený objem plazmy [mL]	0,0000	7000	1200	8734		

Tab. 15a: Vyhodnocení – výsledky 116 procedur plánovaných inovovanou metodikou (statistické vyhodnocení).

Legenda je shodná s Tab. 14a

4.4.2 Vyhodnocení

V závěrečném vyhodnocování jsme se zaměřili na dva základní pohledy:

- 1) Vyhodnotili jsme shodu predikovaných výsledků s reálnými výsledky plánovaných procedur.
- 2) Vyhodnotili jsme rozdíl ve výsledcích procedur plánovaných pomocí naší inovované metodiky oproti kontrolní skupině archivních výsledků procedur prováděných pomocí dříve používaného pevného rozpisu.

Testování přesnosti predikce průběhu procedur jsme zahájili porovnáním skutečné hodnoty LDL-cholesterolu na konci každého cyklu s teoreticky předpovězenou hodnotou vypočítanou pro objem plazmy promytý v daném cyklu. Ačkoliv rozdíl mediánů těchto hodnot byl nepatrný (1,85 mmol.L⁻¹ pro skutečně naměřené oproti 1,80 mmol.L⁻¹ pro predikované hodnoty), podle Wilcoxonova testu byl statisticky významný ($p < 0,01$). V klinické praxi ovšem nepřesnost tohoto řádu nemá reálný význam, zajímavá byla pouze pro teoretický rozbor, popsany ve vyhodnocení dalších výsledků níže a rovněž dále v diskusi.

Prvním vysvětlením, které se nabízelo, bylo překračování naplánovaných objemů promyté plasmy v jednotlivých cyklech, které by znamenalo překračování adsorpční kapacity kolon a zvýšený přepad LDL-cholesterolu (hladinu na výstupu kolony). Skutečně, v praxi realizované promyté objemy (medián 1367 mL) byly významně větší ($p < 0,01$, Wilcoxonův test) než naplánované objemy (medián 1245 mL). Příčiny tohoto stavu blíže rozebereme v diskusi.

	Medián procedur plánovaných původní metodikou	Medián procedur plánovaných inovovanou metodikou	Statistická významnost (Mann- Whitney p)
LDL před [mmol.L⁻¹]	5,335	5,190	0,619
LDL po [mmol.L⁻¹]	0,845	0,770	0,015
HDL před [mmol.L⁻¹]	1,460	1,470	0,111
HDL po [mmol.L⁻¹]	1,100	1,065	0,083
Ošetřený objem plazmy [mL]	7000	7000	1,00

Tab. 16: Vyhodnocení – statistické srovnání výsledků původní a inovované metodiky Mann-Whitneyovým testem.

Legenda: LDL před – hladina LDL-cholesterolu v plasmě před zahájením procedury; LDL po – hladina LDL-cholesterolu po ukončení procedury; HDL před – hladina HDL-cholesterolu před zahájením procedury; HDL po – hladina HDL-cholesterolu po ukončení procedury; Ošetřený objem plazmy – objem plazmy promytý v dané proceduře

Nejedná se však o jedinou příčinu nepřesnosti predikce – další srovnávání předpovězených a reálných výsledků, týkající se efektivních kapacit kolon, rovněž ukázalo v absolutních číslech nevelké, přesto však statisticky významné rozdíly. Zatímco reálná efektivní kapacita kolon (stanovovaná jako množství LDL-cholesterolu odebrané z plasmy pacienta) vykazovala medián 1036 mg, teoreticky předpovězená hodnota tohoto parametru dosahovala mediánu 1088 mg. Statistická významnost, vyhodnocená opět Wilcoxonovým testem, byla i zde vysoká ($p < 0,01$).

Ačkoliv tedy naše predikce průběhu procedur nebyla absolutně přesná, tak srovnání s původní metodikou (Tab. 14 vs. Tab. 15) ukázalo její nesporný přínos (viz Tab 16).

Při statisticky nevýznamném rozdílu hodnot LDL-cholesterolu na počátku procedury se podařilo významně snížit hodnoty LDL-cholesterolu po jejím ukončení. Délka trvání procedur (měřená objemem promyté plasmy) přitom zůstala stejná. V neposlední řadě jsme rovněž prokázali, že naše úprava metodiky LDL-aférez nenarušila jejich selektivitu: Hladiny HDL-cholesterolu před začátkem a po dokončení procedury se u obou metodik lišily pouze statisticky nevýznamně.

5 DISKUSE

5.1 ROZBOR PROVEDENÝCH APROXIMACÍ

5.1.1 Aproximace kinetiky procedur

Reálná kinetika LDL-aferecké procedury sestává z částečné eliminace LDL-cholesterolu kolonou (část LDL-cholesterolu kolonou prochází – viz výsledky v Tab. 10 a 13) a jeho přirozené kinetiky – vychytávání ve tkáních a jeho doplňování.

V našem modelování jsme aproximovali eliminaci LDL-cholesterolu kolonou kontinuální filtrací, zanedbali jsme tedy přepad LDL-cholesterolu na výstupu kolony. Tato aproximace samozřejmě do jisté míry omezuje přesnost předpovědi, jejím následkem je systematické přeceňování množství eliminovaného LDL-cholesterolu a tudíž predikce nižších plasmatických hladin po promytí daného množství plasmy. Teoreticky správný výpočet by měl vyčíslovat množství adsorbovaného LDL-cholesterolu jako rozdíl plochy pod křivkou jeho plasmatické hladiny (v závislosti na promytem objemu) a plochy pod křivkou jeho hladiny na výstupu kolony. Reálně pak ovšem známe pouze hodnoty LDL-cholesterolu na výstupu kolony při ukončení jejího promývání, ne již jejich vývoj. Přesné určení této závislosti by si vyžádalo poměrně velký počet vyšetření v průběhu promývání kolony, což by bylo ekonomicky náročné a zatěžovalo pacienty neúměrně možnému přínosu. Předpokládáme, že hodnoty naměřené ke konci promývání budou hodnotami maximálními, neboť v tomto okamžiku se blížíme naplnění efektivní adsorpční kapacity kolony. Při správném naplánování procedury ani tyto maximální hodnoty nejsou příliš vzdáleny od detekčního limitu používané metody stanovování LDL-cholesterolu (viz Tab. 13 – medián hladin na výstupu kolon je $0,17 \text{ mmol.L}^{-1}$, detekční limit je pak $0,077 \text{ mmol.L}^{-1}$). Můžeme tedy shrnout, že aproximace eliminace LDL-cholesterolu kontinuální filtrací sice vnáší do předpovědi procedury jisté systematické chyby, ale jejich velikost je pro reálný provoz bezvýznamná.

Další použitou aproximací je zanedbání přirozeného transportu LDL-cholesterolu mezi tkáněmi a intravazálním prostorem. Jak jsme již ukázali výše, rychlost tohoto transportu je natolik nízká, že za dobu trvání procedury by se neměl významně projevit. Rozhodli jsme se nicméně tento předpoklad ověřit a porovnat přesnost předpovědi u různě dlouhých procedur. Za předpokladu konstantní rychlosti tohoto transportu by přesnost předpovědi hladin LDL-cholesterolu měla být lepší u krátkých procedur

(s menším objemem promyté plasmy). U delších procedur by pak měla být reálná hladina LDL-cholesterolu pacienta na konci procedury mírně vyšší než predikovaná hladina. Abychom vyloučili vliv různých absolutních velikostí hladiny LDL-cholesterolu u různě dlouhých procedur (vyšší hladina vede k rychlejšímu nasycení efektivní adsorpční kapacity kolony), použili jsme k tomuto srovnání poměr skutečných a predikovaných hodnot LDL-cholesterolu na konci cyklu. Závislost tohoto indexu na promytem objemu jsme pro hodnoty z Tab. 13 vynesli do grafu a regresní analýzou vyhodnotili její statistickou významnost.



Graf 3: Závislost spolehlivosti předpovědi na ošetřeném objemu plasmy.

Legenda v textu.

Ukázalo se, že skutečně u větších objemů promyté plasmy jsou hodnoty LDL-cholesterolu na konci procedury systematicky podceňovány. Regresní analýza určila lineární závislost poměru skutečné a predikované hladiny na promytem objemu s koeficientem $3,67 \cdot 10^{-5} \text{ mL}^{-1}$ ($p = 0,038$) a absolutním členem 0,979 ($p < 0,01$).

Tento výsledek je v souladu s teoretickým předpokladem vlivu transportu LDL-cholesterolu mezi tkáněmi a intravaskulárním prostorem. Můžeme tedy říci, že třebaže je vliv přirozené kinetiky LDL-cholesterolu na průběh procedury relativně malý, tak se ho podařilo ve výsledcích měření zachytit. Pro praktické využití našeho programu je však tato odchylka nevýznamná.

Pouze pro úplnost pak zmiňujeme zanedbání vlivu rychlosti průtoku plasmy kolonou na eliminaci LDL-cholesterolu z promývané plasmy, neboť u našich pacientů se rychlosti průtoku plasmy kolonou pohybovaly v úzkém rozmezí kolem $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$.

5.1.2 Změny objemu plasmy v průběhu procedury

V průběhu LDL-aferézy dochází k naředění plasmy pacienta vlivem podávaných náhradních roztoků (v našem případě převážně ACD-A). Náš program byl připraven na základě reálně naměřených hodnot a predikuje tudíž hodnoty, které již zahrnují vliv tohoto naředění. Proto nás míra naředění plasmy pacientů zpočátku nezajímala, neboť množství podávaných roztoků nemohlo mít negativní vliv na klinický stav pacientů. Při bližším vyhodnocení výsledků získaných při ověřování programu (viz Tab. 13 a Graf 3) jsme však zjistili, že v některých případech vycházela reálně naměřená hladina LDL-cholesterolu pacientů na konci cyklu nižší než předpovězená. To by znamenalo, že došlo k eliminaci většího množství LDL-cholesterolu, než bylo obsaženo v plasmě promyté kolonou. Některé případy jsou zřejmě způsobeny laboratorními chybami či chybami personálu (vzorek nebyl odebrán přesně v okamžiku výměny kolon), dalším možným vysvětlením je však také vliv naředění plasmy. Pokud by míra naředění kolísala, docházelo by k snížení přesnosti předpovědi programu, které jsou založeny na konstantním naředění.

Proto jsme se pokusili vyhodnotit skutečnou míru naředění plasmy pacientů a rovněž její proměnlivost. K vyhodnocení změn objemu plasmy v tomto případě nebylo možné použít sledování hladiny albuminu, jak je obvyklé, neboť albumin je poměrně výrazně vychytáván při průchodu plasmy kolonami. Míru naředění plasmy jsme proto určovali na základě hodnot hemoglobinu a hematokritu. Erytrocyty jsou v průběhu procedury oddělovány od plasmy a neprocházejí kolonou, proto by jejich ztráty měly připadat pouze na vrub ztrátám daným počátečním naplněním systému krví, které jsou relativně malé. Jedná se navíc o ztráty plné krve, nikoliv samotných erytrocytů. Vzhledem k současnému podávání náhradních roztoků nepředpokládáme přesun tekutiny z intersticia intravazálně, který by těmito ztrátami mohl být teoreticky vyvolán. Za předpokladu konstantního objemu erytrocytů potom můžeme vypočítat míru naředění plasmy z hodnot hematokritu a hladin hemoglobinu před, resp. po proceduře:

$$\frac{PV_1}{PV_0} = \frac{Hb_0}{Hb_1} \cdot \frac{1 - HT_1}{1 - HT_0}$$

Rovnice 9: Výpočet míry naředění plasmy pacientů

Legenda: PV_0 , PV_1 – objem plasmy před resp. po provedení procedury; Hb_0 , Hb_1 – hladina hemoglobinu před resp. po provedení procedury; HT_0 , HT_1 – hematokrit před resp. po provedení procedury

Hodnoty hemoglobinu a hematokritu byly u našich pacientů stanovovány pravidelně, byť ne při každé proceduře. Mohli jsme proto využít 98 archivních procedur, ke kterým jsme tyto údaje měli k dispozici a určit míru naředění pro tyto procedury. V textu uvádíme pouze statistické zpracování, úplné výsledky zařazujeme do přílohy.

	Normalita	Medián	Min	Max	Průměr	Sm. odch.
Hb před [g.L⁻¹]	0,4641	130	92	157	130	13
Hb po [g.L⁻¹]	0,6730	121	90	153	121	14
HT před	0,4604	0,388	0,291	0,468	0,388	0,035
HT po	0,8402	0,357	0,274	0,439	0,361	0,039
Naředění	0,0886	1,118	0,945	1,390	1,131	0,086

Tab. 17a: Naředění plasmy pacientů – statistické zpracování

Legenda: Hb před – hodnota hemoglobinu v krvi pacienta před zahájením procedury; Hb po – hladina hemoglobinu v krvi pacienta po ukončení procedury; HT před – hodnota hematokritu pacienta před zahájením procedury; HT po – hladina hematokritu pacienta po ukončení procedury; Naředění – vypočtený koeficient naředění plasmy pacienta pro danou proceduru

Z těchto výsledků vyplývá průměrná míra naředění plasmy pacientů o 13,1 % a relativně vysoká míra variability naředění (zejména směrem k vyššímu naředění – maximální naředění o 39 % !). I když nebudeme uvažovat extrémní vypočtené hodnoty, které jsou téměř jistě dány hrubými chybami při odběrech a laboratorním stanovení, můžeme tedy občasné paradoxně nižší reálné než predikované hladiny LDL-cholesterolu po provedení cyklu přičítat vyššímu než obvyklému naředění plasmy.

Námětem k úvahám je ovšem i samotný výpočet objemu plasmy pacienta pouze na základě výšky, hmotnosti a pohlaví. Nesporně by přesnosti našich výpočtů prospělo

přímé měření objemu plasmy, bohužel ve FN Hradec Králové není v současnosti dostupná metoda měření objemu plasmy, použitelná pro náš rutinní provoz.

5.2 PRAKTICKÉ PŘÍNOSY

5.2.1 Použitelnost programu v rutinním provozu

Náš program vyžaduje pouze minimum vstupních hodnot: výšku, hmotnost a pohlaví pacienta a hladinu LDL-cholesterolu před započítáním procedury. Z toho pouze hladina LDL-cholesterolu musí být laboratorně stanovována, což při statim stanovení v laboratoři znamená zpoždění obvykle kolem 15 minut, výjimečně do 30 minut. Množství plazmy pro průtok první kolonou nastavuje sice ošetřující lékař zprvu odhadem, ale kvalifikovaným – podle zkušenosti s programem u téhož pacienta z minulých ošetření. U našich pacientů to zpravidla bývá kolem 1000 mL plazmy. Průtok plazmy nebývá větší než $30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, takže lékař má k dispozici více nežli 30 minut času, nežli proteče prvních 1000 mL. To je množství, kdy by mohla již být kolona dostatečně zaplněna. Podle výsledku laboratorního vyšetření se průtok upraví.

Program samotný je pak (rovněž díky využití všeobecně rozšířeného prostředí Microsoft Excel™) instalován na všech PC na oddělení. V praxi uživatelé zejména kladně hodnotí jeho přehlednost a jednoduchost, díky které ho mohou běžně používat bez dalších konzultací. Díky tomu nyní lékaři na aferetickém centru mohou zahajovat proceduru ještě před obdržetím výsledků stanovení hladiny LDL-cholesterolu a operativně upravovat délku prvního cyklu procedury podle obdržetých výsledků.

Praktické používání programu v rutinním provozu však odhalilo i jeden negativní faktor, který však nesouvisí se samotným programem. Jak jsme uvedli v popisu používané metodiky LDL-aferéz, kolona je po nasycení regenerována glycinovým pufrem. Doba regenerace je dána pevně stanoveným objemem glycinového pufru a maximální rychlostí promývání kolony. Druhá kolona musí být v praxi promývána nejméně 1200-1250 mL plazmy, protože promytí první, zaplněné kolony, prováděné ve stejnou dobu, není možné dříve, nežli po průtoku tohoto množství pracující druhou kolonou. (Čerpadla promývacího automatu Adasorb mají maximální rychlost $140 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. Více není z technických důvodů možné.) Relativně často se přitom stává, že doba regenerace první kolony (která je znovu použita v třetím cyklu) je delší než doba potřebná k promytí objemu plasmy vypočteného pro druhý cyklus. Dochází tak k opakovanému překračování kapacity kolon v druhém cyklu, což se projevilo

i na naměřených výsledcích – reálný promytý objem je větší než vypočtený optimální (viz Tab. 13). Tento fakt samozřejmě negativně ovlivňuje přesnost predikce, naštěstí však nárůst hladiny LDL-cholesterolu v plasmě na výstupu kapsle po překročení její efektivní kapacity není okamžitý, nýbrž postupný (viz. Graf 1). Toto chování kolon je dáno principem skrývajícím se pod našim pojmem efektivní adsorpční kapacity – nedochází k nasycení vazebných míst pro apo B-100, ale pouze ke zpomalení difúze LDL-cholesterolu gelovou matrix kolony k těmto vazebným místům.

5.2.2 Zlepšené výsledky LDL-aferez

Díky používání nově vyvinuté metodiky individuálního plánování procedur se podařilo zlepšit účinnost procedur LDL-aferez prováděných v aferetickém centru FN Hradec Králové (viz Tab. 16). Nenaplnil se sice původní předpoklad možného zkrácení procedur (objem promyté plasmy zůstává stejný jako tomu bylo u dříve používané metodiky plánování procedur), avšak nyní se daří snižovat hladiny LDL-cholesterolu na nižší hodnoty, než tomu bylo dříve. Pro kliniku má dosažená hladina větší význam, než absolutní hodnota poklesu LDL-cholesterolu, protože udávaná regrese aterosklerotických změn probíhá po dobu, kdy hladina LDL-cholesterolu zůstává pod prahovou hladinou. Doba, za kterou jeho hladina opět k této prahové hodnotě vystoupí, pak významně závisí na dosažené minimální hladině po proceduře.

Lékaři separátorového centra velmi oceňují i jistotu, se kterou mohou pracovat. Odpadlo úvodní období nejistoty a dohadů, kolik asi má protéci jednotlivými kolonami – dříve prováděné obtížně, jen podle zkušenosti pracovníků a minulých výsledků. To nebylo vhodné ani vzhledem k pacientovi, kterému podobné situace neuniknou a nejsou zásadně milé. Naplánování procedury vyžaduje minimální čas, kterého se rovněž při proceduře nedostává.

Z klinického hlediska je rovněž velmi významné, že úprava metodiky plánování LDL-aferez nevedla ke zhoršení jejich selektivity. Hladiny HDL-cholesterolu po proceduře jsou u procedur plánovaných původní a inovovanou metodikou shodné. Vzhledem ke známému protektivnímu působení HDL-cholesterolu a jeho často sníženým hladinám u našich pacientů je zachování selektivity aferéz zcela zásadní.

V současné době nemáme k dispozici výsledky, které by potvrdzovaly vliv změny metodiky plánování LDL-aferez na klinický stav pacientů. Velikost našeho souboru je

pro tento druh studií nedostatečná, bylo by nutné zavést naši inovovanou metodiku i na další pracoviště a zvětšit tak soubor pacientů na desítky až stovky jedinců.

5.2.3 Ověření životnosti kolon

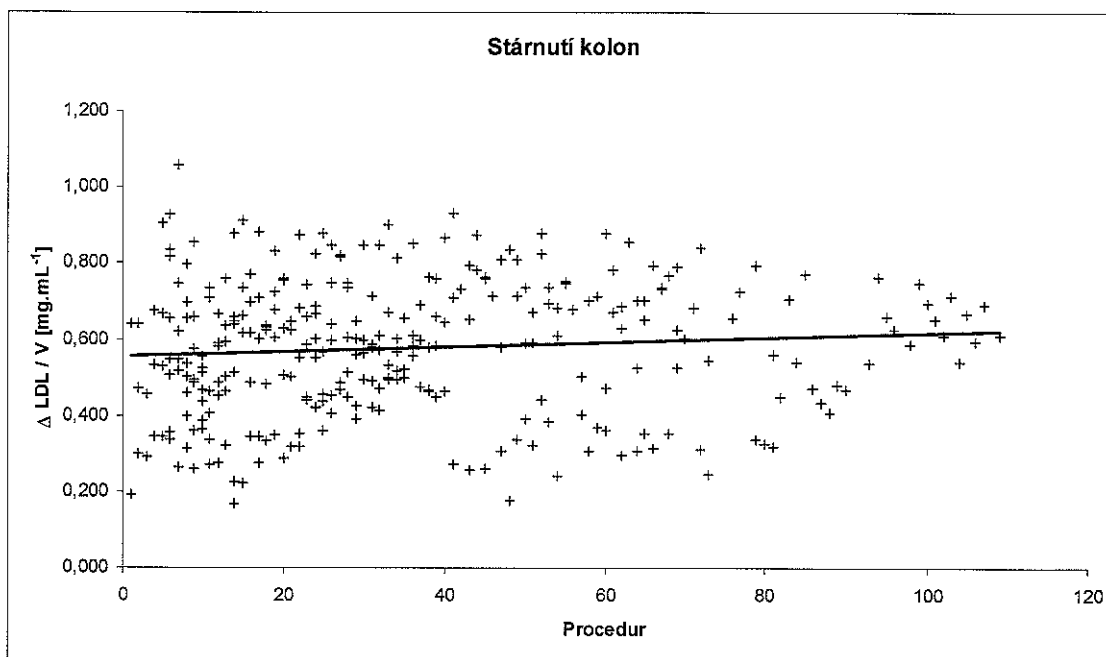
Stefanec ve svojí práci [292] uvádí postupné snižování adsorpční kapacity imunoadsorpčních kolon s rostoucím počtem použití. Teoreticky jej zdůvodňuje postupnými ztrátami protilátek z kolony a stárnutím gelové matrix.

V naší práci jsme ukázali, že v praktickém používání není (alespoň u námi používaných kolon) jejich využitelná kapacita omezena vyčerpáním vazebných míst protilátek proti apo B-100. Omezení je spíše dáno difúzí LDL částic gelovou matrix kolony. To by ovšem mohlo znamenat, že stárnutí kolon se neprojeví poklesem jejich efektivní kapacity. Efektivní kapacita by tak mohla zůstat stejná až do okamžiku, kdy ztráty protilátek budou již tak výrazné, že se jejich množství stane rozhodujícím faktorem.

Otázkou zůstává, zda k tomuto dojde ještě před vypršením bezpečné životnosti kolon, která je s ohledem na riziko uvolňování mikroparticulí matrix ze starých kolon nyní stanovena na cca 50 procedur.

Abychom toto ověřili, vyhodnotili jsme výsledky retrospektivní analýzy z Tab. 7 rovněž z tohoto pohledu. Jedná se o procedury realizované před zjištěním možnosti uvolňování mikroparticulí, proto jsme tehdy používali kolony i více než 100krát. Velký rozsah tohoto souboru (největší z námi vyhodnocovaných) a jeho homogenita (po celou dobu byl používán stejný rozpis procedur) dovolují předpokládat velkou výpovědní hodnotu těchto výsledků.

Pro vyhodnocení efektivity kolon v průběhu používání jsme použili standardní index efektivity kolon, vypočítaný jako množství eliminovaného LDL-cholesterolu na 1 mL promyté plasmy. [32] Z hodnocení jsme vyřadili procedury s nestandardně nízkým objemem promyté plasmy (< 3000 mL), které by výsledky zkreslily. Hodnota používaného ukazatele je totiž závislá na délce procedury.



Graf 4: Vliv stárnutí kolon na jejich efektivitu.

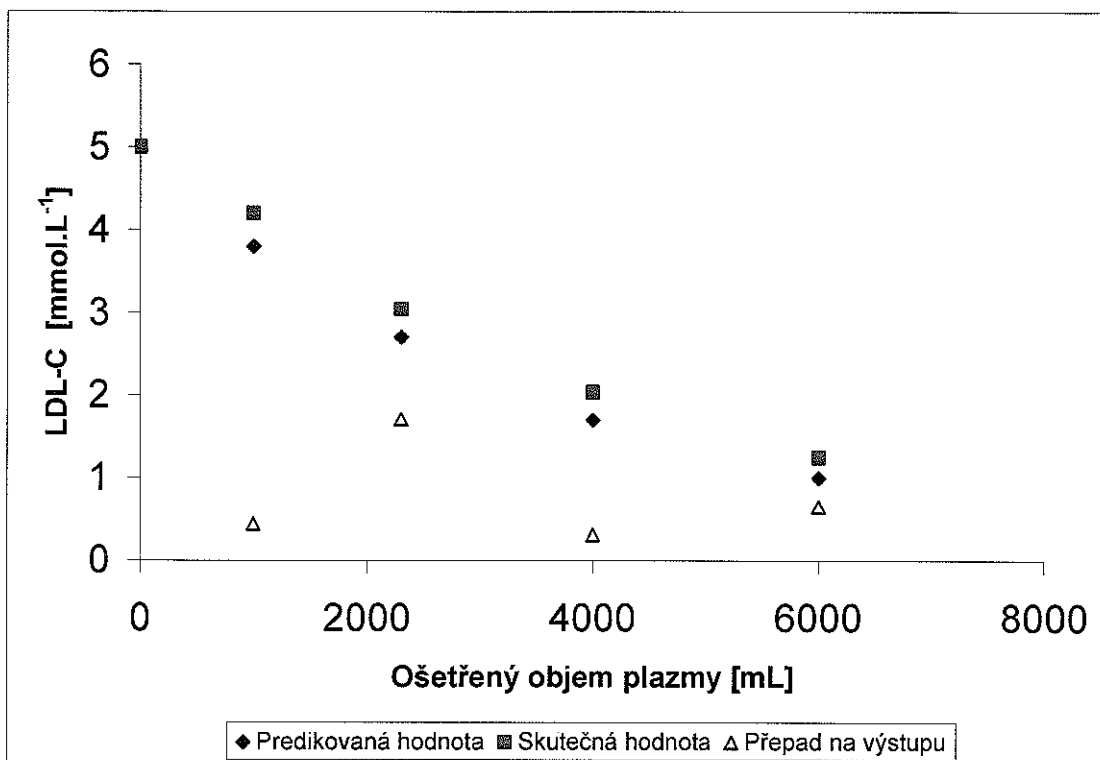
Legenda v textu.

Výsledky vypočítané ze zbylých 305 procedur jsme zpracovali regresní analýzou a zjistili, že neexistuje statisticky prokazatelná závislost efektivity kolon na počtu provedených procedur (regresní koeficient nebyl významně odlišný od nuly, $p = 0,123$).

Otázku stárnutí kolon jsme proto uzavřeli konstatováním, že jejich životnost není omezena poklesem adsorpční kapacity, nýbrž stárnutím jejich gelové matrix a potenciálním rizikem uvolňování mikropartikulí z této matrix. Třebaže jsme dříve výrazně překračovali nyní stanovenou maximální životnost kolon, nepozorovali jsme žádné klinické komplikace, které bychom mohli zdůvodňovat tímto problémem.

5.2.4 Detekce vadných kolon

V průběhu používání programu jsme zcela nečekaně objevili jeho vedlejší použití jako účinného detekčního mechanismu pro odhalování vadných kolon.



Graf 5: Detekce vadné kolony.

Legenda: LDL-C – hladina LDL-cholesterolu v daném vzorku; Ošetřený objem plazmy – objem promyté plazmy za celou proceduru

V Grafu 5 jsou vyneseny naměřené hladiny LDL-cholesterolu v plasmě pacienta a na výstupu kolony spolu s hodnotami předpovězenými naším programem pro jednu rutinně provedenou proceduru sestávající ze 4 cyklů. Je zde dobře patrné, že v tomto případě je hodnota LDL-cholesterolu na výstupu kolony nápadně zvýšená na konci 2. a 4. cyklu, kdy byla používána tatáž kolona. Tato kolona záhy po provedení této procedury vykazala makroskopické trhliny v gelové matrix a musela být nahrazena.

Vzestup hodnot LDL-cholesterolu na výstupu kolony si proto vysvětlujeme jako projev existence mikroskopických trhlin v matrix kolony, které dovolovaly plasmě obejít vlastní aktivní objem kolony „zkratkou“. Jinak nevysvětlitelný vzestup hladiny LDL-cholesterolu na výstupu kolony tudíž můžeme považovat za indikátor hrozícího selhání kolony a v případě jeho výskytu můžeme nyní včas zareagovat a kolonu nahradit dříve než ke skutečnému selhání dojde. To má nesporný klinický význam, neboť selhání – popraskání kolony v průběhu procedury by znamenalo riziko embolizací mikročásticemi gelové matrix kolony.

6 ZÁVĚR

6.1 SOUHRN VÝSLEDKŮ

- I. Výsledky naší práce ukázaly, že prosté převzetí metodiky optimalizace LDL-aférez navržené Stefancem a upravené zástupcem výrobce našich kolon Dr. Frankem není pro získání klinicky použitelných předpovědí průběhu procedury dostačující. Mediány skutečných a predikovaných hodnot LDL-cholesterolu po proceduře plánované touto metodikou byly $0,910 \text{ mmol.L}^{-1}$, resp. $0,300 \text{ mmol.L}^{-1}$ ($p < 0,01$, vyhodnoceno Wilcoxonovým testem pro soubor 363 procedur).
- II. Dalším rozbořem jsme ukázali, že výchozí myšlenka modelování průběhu LDL-aférez pomocí kontinuální filtrace je použitelná. Příčinou problematických výsledků se ukázala být adsorpční kapacita kolon, která v reálném provozu neodpovídá výrobcem udávané hodnotě. Jmenovitá adsorpční kapacita kolon je založena na množství protilátek vázaných v koloně, ovšem v praxi je limitující jiný faktor – rychlost difúze LDL částic gelovou matrix kolony. Na základě tohoto zjištění jsme odvodili efektivní adsorpční kapacitu kolon, která je lineárně závislá na hladině LDL-cholesterolu na počátku promývání dané kapsle. Koeficient této lineární závislosti má hodnotu $208 \text{ mg.mmol}^{-1}.\text{L}$ a absolutní člen je 498 mg . Pro hodnoty LDL-cholesterolu vyskytující se u našich pacientů je tedy efektivní adsorpční kapacita kolony vždy nižší než jmenovitá.
- III. Na základě těchto zjištění jsme metodiku optimalizace LDL-aférez změnili. Následně jsme novou metodiku detailně ověřili na souboru 47 procedur, u kterých jsme stanovovali hodnoty lipidů pro každý z celkem 202 terapeutických cyklů (cyklem rozumíme promývání jedné kolony). Třebaže ani inovovaná metodika nepředpovídá průběh konkrétního cyklu zcela přesně (medián skutečně naměřených hodnot LDL-cholesterolu po ukončení cyklu byl $1,85 \text{ mmol.L}^{-1}$ oproti $1,80 \text{ mmol.L}^{-1}$ pro predikované hodnoty, podle Wilcoxonova testu $p < 0,01$), rozdíl je v běžné praxi klinicky nevýznamný. Přičítáme ho zčásti vlivu přepadu LDL-cholesterolu kolonou při cyklech, které byly z technických důvodů (fixní délka regenerace kolony) delší než by bylo optimální. V praxi realizované promyté objemy (medián 1367 mL) byly proto

významně větší ($p < 0,01$, Wilcoxonův test) než naplánované objemy (medián 1245 mL). Druhým faktorem, který způsobil zjištěný rozdíl skutečných a predikovaných hladin LDL-cholesterolu je podle našeho názoru jeho přesun z intersticia do intravaskulárního prostoru, který jsme zanedbávali.

- IV. Po rozšíření ověření o další, již méně detailně vyšetřované procedury (byly stanovovány pouze hladiny lipidů na začátku a konci procedury) jsme získali soubor 116 procedur plánovaných inovovanou metodikou, který jsme porovnali s kontrolním souborem 462 dříve provedených procedur. Zjistili jsme, že používání inovované metodiky přineslo významné snížení hladin LDL-cholesterolu po skončení procedury (mediány $0,845 \text{ mmol.L}^{-1}$ vs. $0,770 \text{ mmol.L}^{-1}$; $p = 0,015$ – Mann-Whitney), třebaže jeho hodnoty na počátku procedury se lišily pouze nevýznamně (mediány $5,335 \text{ mmol.L}^{-1}$ vs. $5,190 \text{ mmol.L}^{-1}$; $p = 0,619$ – Mann-Whitney). Toto zlepšení bylo dosaženo bez zvýšení objemu promývané plasmu (mediány 7000 mL vs. 7000 mL; $p = 1,00$ – Mann-Whitney) a bez zvýšení nežádoucí eliminace HDL-cholesterolu (mediány $1,110 \text{ mmol.L}^{-1}$ vs. $1,065 \text{ mmol.L}^{-1}$; $p = 0,083$ – Mann-Whitney).
- V. Kromě zlepšení dosahovaných výsledků procedur jsme dosáhli rovněž dvou dalších významných zjištění:
- Ověřili jsme, že efektivní kapacita kolon během jejich životnosti nevykazuje významných pokles (regresní koeficient se neliší od nuly, $p = 0,123$).
 - Odhalili jsme, že zvýšený přepad LDL-cholesterolu kolonou může signalizovat její hrozící selhání popraskáním gelové matrix.

6.2 NAPLNĚNÍ STANOVENÝCH CÍLŮ

6.2.1 Převzetí metodiky dle literatury

Metodiku optimalizace LDL-aférez popsanou Stefancem se nám podařilo s pomocí Dr. Franka, zástupce dodavatele našich kolon (fy Pocard) adaptovat na naše podmínky:

- výpočet vývoje hladin celkového cholesterolu jsme nahradili odpovídajícím výpočtem pro LDL-cholesterol,
- dosadili jsme do výpočtu adsorpční kapacitu našich kolon udávanou výrobcem,

- upravili jsme výpočet pro naše vybavení – udávání délky procedury uběhlým časem jsme nahradili výpočtem na základě promytého objemu plasmy.

Adaptovanou metodiku jsme implementovali do reálného nasazení v podobě jednoduchého programu v prostředí Microsoft Excel™ a ověřili její přesnost pomocí retrospektivní analýzy dříve provedených procedur. Ukázalo se, že její výsledky nebyly uspokojivé, proto jsme přistoupili k bližšímu rozboru příčin zjištěných nepřesností a na jejich základě metodiku inovovali.

6.2.2 Inovace metodiky na základě vlastních zjištění

Detailní analýza průběhu používání kolon ukázala, že hlavní příčinou nepřesností adaptované metodiky bylo přecenění jejich adsorpční kapacity. Podařilo se nám odvodit vztah pro výpočet efektivní hodnoty adsorpční kapacity a tento jsme implementovali do inovované metodiky optimalizace LDL-aférez. Rovněž tento inovovaný výpočet jsme naprogramovali do Microsoft Excelu™.

Ověření výsledků optimalizované metodiky sice prokázalo přetrvávání jistých nepřesností v předpovídání hodnot LDL-cholesterolu, avšak tyto nepřesnosti se v klinickém nasazení ukázaly být bezvýznamnými. Celkové výsledky procedur plánovaných pomocí naší metodiky jsme porovnali s výsledky procedur plánovaných dřívější metodikou pevných rozpisů (případně ad hoc upravovaných podle zkušeností ošetřujících lékařů). Potvrdilo se, že individuální plánování procedur zlepšuje výsledky eliminace LDL-cholesterolu bez toho, aby došlo k negativnímu ovlivnění ať už délky procedur, nebo jejich selektivity.

Několikaleté praktické používání našeho programu rovněž přineslo mnohé kladné ohlasy uživatelů, kteří jej využívají ve svojí každodenní práci. Oceňována je zejména jednoduchost programu, který vyžaduje pouze minimální množství vstupních údajů, ze kterých je schopen vypočítat s velmi dobrou přesností průběh procedury. Nejvýznamnější příčinou nepřesností se v reálném provozu ukázala být technická limitace samotné LDL-aférez, která vyžaduje dobu regenerace první kolony často delší, než je doba potřebná k promytí vypočítaného objemu druhou kolonou. Tento fakt vede k překračování kapacity zejm. druhé kolony a tím způsobeným odchylkám od predikovaných výsledků.

Můžeme tedy konstatovat, že se nám podařilo splnit veškeré stanovené cíle. Nad jejich rámec jsme rovněž ověřili stálost adsorpční kapacity kolon po celou dobu

jejich životnosti a objevili možné využití našeho programu jako včasného varování při hrozícím selhání kolony.

Naše výsledky jsme publikovali v několika článcích v impaktovaných časopisech a prezentovali na řadě tuzemských i zahraničních odborných konferencí – viz seznam publikací.

Problematika byla natolik zajímavá a prakticky významná, že ji kliničtí pracovníci spolu s řešitelem podali jako grant, který byl řešen a úspěšně vyřešen. Název grantu a jeho zařazení: Predikce, optimalizace a individualizace výsledku léčebné procedury při LDL-aféřeze – multivariantní model v prospektivní studii. Číslo úkolu: IGA MH CR NB 7006-3. Ukončeno 2005. Závěrečná zpráva byla vyhodnocena ve skupině A.

Při řešení problému vzniklo několik technických zlepšení, na jejichž vývoji se autor podílel. Tato zlepšení znamenala zdokonalení metodiky a nová metodika byla podána jako vynález se žádostí o patentování. Název: Zařízení pro extrakorporální eliminace cholesterolu. Přijato Úřadem pro průmyslové vlastnictví, A. Čermáka 2a, 160 68 Praha. Po připomínkovém řízení byla metodika patentována (číslo patentu: 293227, název vynálezu: Systém pro extrakorporální odstraňování cholesterolu).

Autor této práce nebyl sice autorem vynálezu, ale byl členem řešitelského týmu grantu a na práci kolektivu a modifikacích procedury se prokazatelně podílel.

6.2.3 Shrnutí naplnění cílů práce

Stanovené cíle tedy byly zcela splněny. Byly získány výsledky, uvedené výše, které jsou unikátní. Byly získány i výsledky, které nebyly původně plánovány a jsou využitelné v klinické praxi (ověření stálosti adsorpční kapacity kolon po celou dobu jejich životnosti a využití našeho programu jako včasného varování při hrozícím selhání kolony). Při řešení problému vznikl výše uvedený patent.

6.3 NÁMĚTY PRO DALŠÍ PRÁCI

Přes všechny naše úspěchy stále zůstávají některé otázky, které bychom rádi v budoucnu dořešili.

Největší výzvou z tohoto pohledu je zavedení metodiky přesného měření objemu plasmy pacienta, jehož potřeba vyplynula z výsledků výpočtů míry naředění plasmy v průběhu procedury.

Pro naše účely nevyhovují běžně používané způsoby měření objemu krve resp. plasmy [302] pomocí diluce [303] nebo radiofarmak – albuminu značeného např. ^{125}I [304], či erytrocytů značených ^{51}Cr . [305] Obě tyto metody pacienta poměrně výrazně zatěžují, což při potřebě měření objemu při každé proceduře, tedy 1 – 2krát měsíčně není akceptovatelné. Pro naše účely potřebujeme takovou metodu měření objemu plasmy, která bude minimálně invazivní a jejíž výsledky budou k dispozici nejlépe okamžitě. Relativní zdoluhavost rovněž vylučuje metody využívající diluce barviv. [305-307] Nadějným kandidátem zůstává měření objemu krve a plasmy pomocí vyšetření elektrické impedance, které splňuje jak požadavek minimální invazivity, tak i rychlosti měření. [308] Otázkou pro další výzkum však zůstává jeho přesnost, zejména u pacientů ošetřovaných LDL-aferezou, resp. aferetickými procedurami obecně.

Dobré výsledky naší metodiky rovněž nabízejí lákavou možnost adaptace na LDL-aferezy využívající obdobné typy kolon (zejména imunoabsorpčních kolon jiných výrobců), event. i imunoabsorpčních kolon určených pro eliminaci dalších látek – např. Lp(a). Můžeme předpokládat, že všechny kolony využívající principu vychytávání látek z plasmy pomocí protilátek navázaných na gelovou matrix se budou chovat obdobně jako námi používané kolony. Můžeme tedy očekávat, že i další obdobné kolony vykáží disproporci mezi teoretickou a reálnou efektivní adsorpční kapacitou – ovšem velikost této efektivní adsorpční kapacity či její závislost na počáteční hladině eliminované látky se mohou lišit. To by se do budoucna mohlo stát vhodnou metodou porovnávání kolon různých výrobců.

7 POUŽITÁ LITERATURA

- [1] WIDIMSKÝ, J. *Léčba dyslipidémií a ICHS*. Praha : Triton, 1998. 202 p.
- [2] KARLSON, P., et al. *Pathobiochemie*. Praha: Academia, 1987. 480 p.
- [3] ASSMANN, G., et al.: *Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease*. Munich: MMV-Medizin Verl., 1993. 281 p.
- [4] GRANNER, D. K., MAYES, P. A., and RODWELL, V. W. *Harper's Biochemistry*. 1990, p. 234-260.
- [5] KLENER, P. *Vnitřní lékařství*. 1999, p. 719-725.
- [6] ČEŠKA, R. et al. *Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidémií*. Praha: Triton, 2005, 336 p.
- [7] HOPKINS, P. N. *Familial hypercholesterolemia - Improving treatment and meeting guidelines*. International Journal of Cardiology, 2003, vol. 89, (no. 1), p. 13-23.
- [8] CONNOR, W.E., CONNOR, S. L. *Importance of diet in the treatment of familial hypercholesterolemia*. American Journal of Cardiology, 1993, vol. 72, p. 42-53.
- [9] LICHTENSTEIN, AH., APPEL, LJ., BRANDS, M., et al. *Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations revision 2006*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2006, vol. 26, (no. 10), p. 2186-2191.
- [10] BROWN, M. S., GOLDSTEIN, J. L. *The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor*. Cell, 1997, vol. 89, p. 331-340.
- [11] MOUTAFIS, C. D., SIMONS, L. A., MYANT, N. B., ADAMS, P. W., WYNN, V. *The effect of cholestyramine on the faecal excretion of bile acids and neutral steroids in familial hypercholesterolaemia*. Atherosclerosis, 1977, vol. 26, p. 329-334.
- [12] STEJSKAL, D. *Ateroskleróza. Etiopatogeneze, diagnostika a léčba*. Praha: BMS, 1999. 230 p.
- [13] ČEŠKA, R. *Cholesterol a ateroskleróza*. Praha: Maxdorf, 1999. p. 9-160.
- [14] BUCHWALD, H., et al. *Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart-disease in patients with hypercholesterolemia*

- report of the program on the surgical control of the hyperlipidemias (POSCH).*
New England Journal of Medicine, 1990, vol. 323, p. 946-955.
- [15] BILHEIMER, D.W. *Portacaval-shunt and livertransplantation in treatment of familial hypercholesterolemia.* Atherosclerosis. 1989, vol. 9, p. 1158-1163.
- [16] BILHEIMER, D.W., et al.: *Liver transplantation to provide low density lipoprotein receptors and lower plasma cholesterol in a child with homozygous familial hypercholesterolemia.* New England Journal of Medicine, 1984, vol. 311, p. 1658-1664.
- [17] YOKOYAMA, S. *Brief history of low-density lipoprotein apheresis.* Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2003, vol. 7, (no. 4), p. 378-381.
- [18] SCHIEL, R., BAMBAUER, R., MÜLLER, U. A. *Four years' treatment of patients with severe hyperlipidemia-lipid lowering drugs versus LDL apheresis.* International Journal of Artificial Organs, 1995, vol. 18, p. 5-12.
- [19] THOMPSON, G. R., LOWENTHAL, R., MYANT, R. *Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia.* Lancet, 1975, vol. 1, p. 1208-1211.
- [20] THOMPSON, G. R., MYANT, N. B., KILPATRICK, D., OAKLEY, C.M., RAPHAEL, M.J., STEINER, R. E. *Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolaemia.* British Heart Journal, 1980, vol. 43, p. 680-688.
- [21] THOMPSON, G. R., MILLER, J.P., BRESLOW, J. L. *Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated by plasma exchange.* British Medical Journal, 1985, vol. 291, p.1671-1673.
- [22] LUPIEN, P. J., MOORJANI, S., AWAD, J. *A new approach to the management of familial hypercholesterolaemia: Removal of plasma-cholesterol based on the principle of affinity chromatography.* Lancet, 1976, vol. 1, p.1261-1265.
- [23] STOFFEL, W., BORBERG, H., GREWE, V. *Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolemia.* Lancet, 1981, vol. 2, p. 1005.
- [24] BORBERG, H., STOFFEL, W., OETTE, K. *The development of specific plasma immunoabsorption.* Plasma Therapy and Transfusion Technology, 1983, vol. 4, p. 459.

- [25] SAAL, S. D, PARKER, T. S, GORDON, B. R. et al. *Removal of low-density lipoproteins in patients by extracorporeal immunoabsorption*. American Journal of Medicine, 1986, vol. 80, p. 583-589.
- [26] POKROVSKY, S. N., ADAMOVA, I. YU., and BENEVOLENSKAYA, G. F. *Immunosorbents for LDL-apheresis*. Biomaterials, Artificial Cells and Artificial Organs, 1990, vol. 18, (no. 5), p. 623-628.
- [27] NAKAJIMA, T., NAKAMURA, T., FUNAHASHI, T., et al. *A novel system of LDL apheresis combining a centrifugal plasma separator with a specific LDL adsorption column*. Atherosclerosis, 1988, vol. 73, (no. 2-3), p. 143-148.
- [28] KOSTNER, K., BANYAI, S., JANSEN, M., et al. *Low density lipoprotein immunoapheresis does not increase plasma lipid peroxidation products in vivo*. Clinica Chimica Acta, 1999, vol. 288, (no. 1-2), p. 21-30.
- [29] BLÁHA, M. *Extracorporeal LDL-cholesterol elimination in the treatment of severe familial hypercholesterolemia*. Acta Medica (Hradec Králové) 46, 2003, vol. 1, p. 3-7.
- [30] RITTER, M. M., and PARHOFER, K. G. *Extracorporeal low-density lipoprotein elimination by immunoabsorption*. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2003, vol. 7, (no. 3), p. 370-372.
- [31] BANYAI, S., STREICHER, J., STROBL, W., et al. *Therapeutic efficiency of lipoprotein(a) reduction by low-density lipoprotein immunoapheresis*. Metabolism - Clinical and Experimental, 1998, vol. 47, (no. 9), p. 1058-1064.
- [32] JOVIN, I. S., TABORSKI, U., and MULLER-BERGHAUS, G. *Analysis of the long-term efficacy and selectivity of immunoabsorption columns for low density lipoprotein apheresis*. ASAIO Journal, 2000, vol. 46, (no. 3), p. 298-300.
- [33] CERMANOVÁ, M. *LDL-afézeza - zhodnocení výsledků 1000 provedených procedur*. Transfúze a hematologie dnes, 2005, vol. 11, (no. 3), p. 116-121.
- [34] OTTO, V., and SCHON, A. *Evaluation of microparticles released from an adsorber used for low density lipoprotein apheresis*. ASAIO Journal, 1999, vol. 45, (no. 1), p. 115-116.
- [35] OTTO, V., and SCHON, V. *Evaluation of microparticles released from an adsorber used for low density lipoprotein apheresis*. ASAIO Journal, 1999, vol. 45, (no. 3), p. 234.

- [36] MARTINS, K., AHRENHOLZ, P., MATIC, G. B., et al. *Particle release in extracorporeal low-density lipoprotein lowering therapies*. Artificial Organs, 2000, vol. 24, (no. 7), p. 526-532.
- [37] MATIC, G. B., MARTINS, K., AHRENHOLZ, P., et al. *Release of microparticles in LDL apheresis*. Transfusion and Apheresis Science, 2001, vol. 24, (no. 2), p. 129-133.
- [38] BLAHA, M., MASIN, V., STRANSKY, P., et al. *Optimization of the therapeutic procedure during LDL-apheresis - a computerized model*. Transfusion and Apheresis Science, 2005, vol. 32, (no. 2), p. 149-156.
- [39] BORBERG, H. *Results of an open, longitudinal multicenter LDL-apheresis trial*. Transfusion Science, 1999, vol. 20, (no. 1), p. 83-94.
- [40] BLAHA, M., CERMANOVA, M., BLAHA, V., et al. *Safety and tolerability of long lasting LDL-apheresis in familial hyperlipoproteinemia*. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2007, vol. 11, (no. 1), p. 9-15.
- [41] DENIZLI, A. *Preparation of immuno-affinity membranes for cholesterol removal from human plasma*. Journal of Chromatography B, 2002, vol. 772, (no. 2), p. 357-367.
- [42] YAVUZ, H., and DENIZLI, A. *Immunoaffinity beads for selective removal of cholesterol from human plasma*. Journal of Biomaterials Science - Polymer Edition, 2003, vol. 14, (no. 5), p. 395-409.
- [43] POKROVSKY, S. N., ADAMOVA, I. YU., AFANASIEVA, O. Y., et al. *Immunosorbent for selective removal of lipoprotein (a) from human plasma: in vitro study*. Artificial Organs, 1991, vol. 15, (no. 2), p. 136-140.
- [44] POKROVSKY, S., N., SUSSEKOV, A., V., AFANASIEVA, O. I., et al. *Extracorporeal immunoabsorption for the specific removal of lipoprotein (a) (Lp(a) apheresis): preliminary clinical data*. Chemistry and Physics of Lipids, 1994, vol. 67-68, p. 323-330.
- [45] ULLRICH, H., LACKNER, K. J., SCHMITZ, G. *Lipoprotein (a) apheresis in severe coronary heart disease: an immunoabsorption method*. Artificial Organs, 1998, vol. 22, p. 135-139.
- [46] BAMBAUER, R., SCHIEL, R., KELLER, H. E., et al. *LDL-apheresis in two patients with extremely elevated lipoprotein (a) levels*. International Journal of Artificial Organs, 1995, vol. 18, (no. 5), p. 286-290.

- [47] BAMBAUER, R. *Is lipoprotein (a)-apheresis useful?* Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2005, vol. 9, (no. 2), p. 142-147.
- [48] BORBERG, H. *Atherogenität und Therapie der Lp(a) (Rundtischgespräch)*. In: Seminär "25 Jahre LDL-Apherese", Köln, 2007.
- [49] BORBERG, H. *Quo vadis haemapheresis. Current developments in haemapheresis*. Transfusion and Apheresis Science, 2006, vol. 34, (no. 1), p. 51-73.
- [50] WIELAND, H., SEIDEL, D. *A simple specific method for precipitation of low density lipoproteins*. Journal of Lipid Research, 1983, vol. 24, p. 904.
- [51] ARMSTRONG, V. W., WINDISCH, M., WIELAND, H., et al. *Selective continuous extracorporeal elimination of low-density lipoproteins with heparin at acidic pH*. Transactions - American Society for Artificial Internal Organs, 1983, vol. 29, p. 323-328.
- [52] BAMBAUER, R., SCHIEL, R., and LATZA, R. *Low-density lipoprotein apheresis: an overview*. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2003, vol. 7, (no. 4), p. 382-390.
- [53] ARMSTRONG, V.W., SCHUFF-WERNER, P., EISENHAUER, T., HELMHOLD, M., STIX, M., SEIDEL, D. *Heparin extracorporeal LDL precipitation (HELP): an effective apheresis procedure for lowering Lp(a) levels*. Chemistry and Physics of Lipids, 1994, vol. 67-68, p. 315-321.
- [54] BAMBAUER, R., SCHIEL, R., and LATZA, R. *Current topics on low-density lipoprotein apheresis*. Therapeutic Apheresis, 2001, vol. 5, (no. 4), p. 293-300.
- [55] BLESSING, F., WANG, Y., WALLI, A. K., et al. *Heparin-mediated extracorporeal low-density lipoprotein precipitation: rationale for a specific adjuvant therapy in cardiovascular disease*. Transfusion and Apheresis Science, 2004, vol. 30, (no. 3), p. 255-266.
- [56] BLESSING, F., WANG, Y., NAGEL, D., et al. *The efficacy and safety of the new heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation system (Plasmat Futura) in comparison with the currently used system (Plasmat Secura)*. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2004, vol. 8, (no. 1), p. 33-38.
- [57] JAEGER, B. R. *The HELP system for the treatment of atherothrombotic disorders: A review*. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2003, vol. 7, (no. 4), p. 391-396.

- [58] THOMPSON, G. R. *LDL apheresis*. *Atherosclerosis*, 2003, vol. 167, (no. 1), p. 1-13.
- [59] YOKOYAMA, S., HAYASHI, R., SATANI, M., YAMAMOTO, A. *Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia*. *Arteriosclerosis*, 1985, vol. 5, p. 613-622.
- [60] YOKOYAMA, S., HAYASHI, R., KIKKAWA, T., et al. *Specific sorbent of apolipoprotein B-containing lipoproteins for plasmapheresis. Characterisation and experimental use in hypercholesterolemic rabbits*. *Arteriosclerosis*, 1984, vol. 4, p. 276-282.
- [61] MABUCHI, H., MICHISHITA, I., TAKEDA, M. et al. *A new low density lipoprotein apheresis system using two dextran sulfate cellulose columns in an automated column regenerating unit (LDL continuous apheresis)*. *Atherosclerosis*, 1987, vol. 68, p. 19-25.
- [62] GORDON, B. R., KELSEY, S. F., DAU, P. C., et al. *Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system*. *American Journal of Cardiology*, 1998, vol. 81, (no. 4), p. 407-411.
- [63] GORDON, B. R., KELSEY, S. F., BILHEIMER, D. W., et al. *Treatment of refractory familial hypercholesterolemia by low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system*. *American Journal of Cardiology*, 1992, vol. 70, p. 1010-1016.
- [64] KELLER, C. *Indication of low-density lipoprotein apheresis in severe hypercholesterolemia and its atherosclerotic vascular complications: Dextran sulfate cellulose low-density lipoprotein apheresis*. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2003, vol. 7, (no. 3), p. 345-349.
- [65] ASAHI, T., YAMAMOTO, T., and KUTSUKI, H. *Blood purification therapies using dextran sulfate cellulose columns liposorber and selesorb*. *Therapeutic Apheresis*, 2003, vol. 7, (no. 1), p. 73-77.
- [66] TANIGUCHI, Y., YORIOKA, N., KUMAGAI, J., et al. *Dextran sulfate-cellulose adsorption in the management of a myeloma patient with renal amyloidosis*. *International Journal of Artificial Organs*, 1999, vol. 22, (no. 5), p. 349-350.

- [67] DAIMON, S., SAGA, T., NAKAYAMA, M., et al. *Dextran sulphate cellulose columns for the treatment of nephrotic syndrome due to inactive lupus nephritis*. Nephrology, Dialysis, Transplantation, 2000, vol. 15, (no. 2), p. 235-238.
- [68] YOSHIDOME, H., KURIYAMA, M., FUJIYAMA, J., et al. *Serum amyloid A and P protein levels are lowered by dextran sulfate cellulose low-density lipoprotein apheresis*. Artificial Organs, 1998, vol. 22, (no. 2), p. 144-148.
- [69] MAHER, V. M. G., KITANO, Y., NEUWIRTH, C., GALLAGHER, J. J., THOMPSON, G. R., MYANT, N. B. *Effective reduction of plasma LDL levels by LDL apheresis in familial defective apolipoprotein B-100*. Atherosclerosis, 1992, vol. 95, p. 231-234.
- [70] OTTO, C., KERN, P., BAMBAUER, R., et al. *Efficacy and safety of a new whole-blood low-density lipoprotein apheresis system (Liposorber D) in severe hypercholesterolemia*. Artificial Organs, 2003, vol. 27, (no. 12), p. 1116-1122.
- [71] OLBRICHT, C. J., SCHAUMANN, D., and FISCHER, D. *Anaphylactoid reactions, LDL apheresis with dextran sulphate, and ACE inhibitors*. Lancet, 1992, vol. 340, (no. 8824), p. 908-909.
- [72] KOGA, N., NAGANO, T., SATO, T., et al. *Anaphylactoid reactions and bradykinin generation in patients treated with LDL-apheresis and an ACE inhibitor*. ASAIO Journal, 1993, vol. 39, (no. 3), p. 288-291.
- [73] KELLER, C., GRUTZMACHER, P., BAHR, F., et al. *LDL-apheresis with dextran sulphate and anaphylactoid reactions to ACE inhibitors*. Lancet, 1993, vol. 341, (no. 8836), p. 60-61.
- [74] GIANSANTE, C., BORDIN, P., FIOTTI, N., et al. *Activation of coagulation by a LDL-apheresis device*. Blood Coagulation and Fibrinolysis, 1996, vol. 7, (no. 4), p. 447-452.
- [75] OWEN, H. G., and BRECHER, M. E. *Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis*. Transfusion, 1994, vol. 34, (no. 10), p. 891-894.
- [76] KOJIMA, S., HARADA SHIBA, M., NOMURA, S., et al. *Effect of nafamostat mesilate on bradykinin generation during low-density lipoprotein apheresis using a dextran sulfate cellulose column*. ASAIO transactions, 1991, vol. 37, (no. 4), p. 644-648.

- [77] CHIKA, M., TSUTOMU, S., MINORU, A., et al. *Anaphylactoid reaction in LDL apheresis: Clinical features and effect of anticoagulants*. Japanese Journal of Artificial Organs, 1994, vol. 23, (no. 2), p. 533-536.
- [78] KOJIMA, S., SHIBA, M., KURAMOCHI, M., et al. *Effect of nafamostat mesilate on bradykinin generation and hemodynamics during LDL apheresis*. Artificial Organs, 1995, vol. 19, (no. 2), p. 135-139.
- [79] ELICIO, N., BERTOLINI, S., GARBARINI, R., et al. *LDL apheresis with dextran sulfate and angiotension receptor antagonist (Losartan)*. Artificial Organs, 1997, vol. 21, (no. 4), p. 334-335.
- [80] KOJIMA, S., SHIDA, M., TAKANO, H., et al. *Effects of losartan on blood pressure and humoral factors in a patient who suffered from anaphylactoid reactions when treated with ACE inhibitors during LDL apheresis*. Hypertension Research, 2001, vol. 24, (no. 5), p. 595-598.
- [81] SINZINGER, H., CHEHNE, F., FERLITSCH, A., et al. *Angiotensin receptor antagonists during dextran sulfate LDL-apheresis are safe*. Thrombosis Research, 2000, vol. 100, (no. 1), p. 43-46.
- [82] TAKENAKA, T., SAKAMOTO, M., and SUZUKI, H. *Unmasking hypotension by β -lactam during dextran sulfate low-density lipoprotein apheresis*. American Journal of Kidney Diseases, 2004, vol. 44, (no. 6), p.107.
- [83] IWAMA, H. *Bradykinin-associated reactions in white cell-reduction filter*. Journal of Critical Care, 2001, vol. 16, (no. 2), p. 74-81.
- [84] HILD, M., SODERSTROM, T., EGBERG, N., et al. *Kinetics of bradykinin levels during and after leucocyte filtration of platelet concentrates*. Vox Sanguinis, 1998, vol. 75, (no. 1), p. 18-25.
- [85] KRIETER, D.H., STEINKE, J., KERKHOFF, M., et al. *Contact activation in low-density lipoprotein apheresis systems*. Artificial Organs, 2005, vol. 29, (no. 1), p. 47-52.
- [86] MURAKAMI, Y., KITANO, E., KITAMURA, H., et al. *Effect of adsorbent of Riposorber (TM), a cellulose microparticle with immobilized dextran sulfate, on the serum complement system*. Journal of Biomaterials Science-Polymer Edition, 2003, vol. 14, (no. 11), p. 1255-1267.
- [87] BOSCH, T., SCHMIDT, B., BLUMENSTEIN, M., GURLAND, H. J. *Lipid apheresis by hemoperfusion: in vitro efficacy and ex vivo biocompatibility*

of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood. Artificial Organs, 1993, vol. 17, p. 640–642.

- [88] JANSEN, M., BANYAI, S., SCHMALDIENST, S., et al. *Direct adsorption of lipoproteins (DALI) from whole blood: first long-term clinical experience with a new LDL-apheresis system for the treatment of familial hypercholesterolaemia.* Wiener Klinische Wochenschrift, 2000, vol. 112, (no. 2), p. 61-69.
- [89] BOSCH, T., SCHMIDT, B., KLEOPHAS, W., et al. *LDL hemoperfusion--a new procedure for LDL apheresis: biocompatibility results from a first pilot study in hypercholesterolemic atherosclerosis patients.* Artificial Organs, 1997, vol. 21, (no. 10), p. 1060-1065.
- [90] BOSCH, T., SCHMIDT, B., KLEOPHAS, W., OTTO, V., GILLEN, C., PASSLICK-DEETJEN, J., GURLAND, H. J. *LDL-hemoperfusion: a new procedure for LDL-apheresis: first clinical application of an LDL adsorber compatible with whole human blood.* Artificial Organs, 1997, vol. 21, p. 977-982.
- [91] BOSCH, T., LENNERTZ, A., and SAMTLEBEN, W. *High-efficiency DALI apheresis using 1,250 ml adsorbers in a hypercholesterolemic obese patient: a case report.* Therapeutic Apheresis, 2001, vol. 5, (no. 5), p. 358-363.
- [92] BOSCH, T., and KELLER, C. *Clinical effects of direct adsorption of lipoprotein apheresis: Beyond cholesterol reduction.* Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2003, vol. 7, (no. 3), p. 341-344.
- [93] BOSCH, T. *Direct adsorption of lipoproteins from whole blood by DALI apheresis: technique and effects.* Therapeutic Apheresis, 2001, vol. 5, (no. 4), p. 239-243.
- [94] BOSCH, T., LENNERTZ, A., SCHENZLE, D., et al. *Direct adsorption of low-density lipoprotein and lipoprotein(a) from whole blood: results of the first clinical long-term multicenter study using DALI apheresis.* Journal of Clinical Apheresis, 2002, vol. 17, (no. 4), p. 161-169.
- [95] BOSCH, T., HEINEMANN, O., DUHR, C., et al. *Effect of low-dose citrate anticoagulation on the clinical safety and efficacy of direct adsorption of lipoproteins (DALI apheresis) in hypercholesterolemic patients: A prospective controlled clinical trial.* Artificial Organs, 2000, vol. 24, (no. 10), p. 790-796.

- [96] BOSCH, T., and WENDLER, T. *Efficacy and safety of DALI-LDL-apheresis in two patients treated with the angiotensin II-receptor 1 antagonist losartan*. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2004, vol. 8, (no. 4), p. 269-274.
- [97] HEINEMANN, O., and BOSCH, T. *Evaluation of microparticle leakage during DALI LDL adsorption in a simulated clinical setting*. International Journal of Artificial Organs, 2000, vol. 23, (no. 5), p. 338-344.
- [98] BOSCH, T., WENDLER, T., and MASCHKE, H. *Modified DALI LDL-apheresis using trisodium citrate anticoagulation plus bicarbonate or lactate-buffered hemofiltration substitution fluids as primers*. Artificial Organs, 2003, vol. 27, (no. 6), p. 555-564.
- [99] BOSCH, T. *Practical aspects of direct adsorption of lipoproteins from whole blood by DALI LDL-apheresis*. Transfusion and Apheresis Science, vol. 31, (no. 2), p. 83-88.
- [100] WENDLER, T., SCHILLING, R., LENNERTZ, A., et al. *Efficacy and safety of DALI LDL-apheresis at high blood flow rates: A prospective multicenter study*. Journal of Clinical Apheresis, 2003, vol. 18, (no. 4), p. 157-166.
- [101] WENDLER, T., LENNERTZ, A., HEINEMANN, O., et al. *Heparin-free DALI LDL-apheresis in hyperlipidemic patients: Efficacy, safety and biocompatibility*. International Journal of Artificial Organs, 2000, vol. 23, (no. 10), p. 710-717.
- [102] DRAGER, L. J., JULIUS, U., KRAENZLE, K., et al. *DALI - the first human whole-blood low-density lipoprotein and lipoprotein (a) apheresis system in clinical use: procedure and clinical results*. European Journal of Clinical Investigation, 1998, vol. 28, (no. 12), p. 994-1002
- [103] THOMAS, H. P., KASSNER, U., SCHLIESSER, C., et al. *DALI LDL-apheresis: anticoagulation with r-hirudin in a patient with heparin-induced thrombocytopenia (HIT II)*. International Journal of Artificial Organs, 2000, vol. 23, (no. 9), p. 637-641.
- [104] DURST, R., RUND, D., SCHURR, D., et al. *One year experience with a low density lipoprotein apheresis system*. Israel Medical Association Journal, 2002, vol. 4, (no. 9), p. 677-680.
- [105] AGISHI, T., KANEKO, J., HASUO, Y., HASASAKA, Y., SANAKA, T., OTA, K., ANEMIYA, H., SUGINO, N. *Double filtration plasmapheresis with no or minimal amount of blood derivative for substitution*. In: Sieberth H.G., ed. Plasma exchange. Schattauer: Stuttgart, New York, 1980, p. 53-57.

- [106] GODEHARDT E, MESSNER H et al. *Extracorporeal LDL cholesterol elimination by membrane differential filtration. A retrospective analysis of 1702 treatments.* In: Gotto AM Jr, Mancini M, Richter WO Schwandt P, eds. Treatment of Severe Dyslipoproteinemia in the Prevention of Coronary Heart Disease, 4th International Symp, Munich. Basel: Karger, 1993, p 208-212.
- [107] DONNER, M. G., RICHTER, O., SCHWANDT, P. *Plasma lipoproteins under LDL apheresis by cascade filtration.* Atherosclerosis 1996; 66th Congress of the European Atherosclerosis Society, p. 209.
- [108] BAEYER H, SCHARTL M, SCHWERDTFEGER R et al. *Results of longterm treatment of severe familial hypercholesterolemia with differential filtration LDL apheresis.* In: Gotto AM, Mancini M, Richter WO, Schwandt P, eds. Treatment of Severe Dyslipoproteinemia in the Prevention of Coronary Heart Disease 4, 4th International Symposium, Munich, 1992, Basel: Karger, 1993, p. 208-212.
- [109] GEISS HC, PARHOFER KG, DONNER MG, SCHWANDT P. *Low density lipoprotein apheresis by membrane differential filtration (cascade filtration).* Therapeutic Apheresis, 1999, vol. 3, p. 199-202.
- [110] HUMMELSHEIM, T., BORBERG, H., BRUNNER, R. et al. *Acute changes of haemorheological parameters by LDL apheresis: specific immunoadsorption versus cascade filtration.* Infusionstherapie und Transfusionsmedizin, 1995, vol. 22, p. 42-44.
- [111] LEITMAN, S. F., SMITH, J. W., and GREGG, R. E. *Homozygous familial hypercholesterolemia. Selective removal of low-density lipoproteins by secondary membrane filtration.* Transfusion, 1989, vol. 29, (no. 4), p. 341-346.
- [112] BARBAGALLO, C. M., AVERNA, M. R., DIMARCO, T., et al. *Effectiveness of cascade filtration plasmapheresis in two patients affected by familial hypercholesterolemia.* Journal of Clinical Apheresis, 1995, vol. 10, (no. 2), p. 96-100.
- [113] JULIUS, U., METZLER, W., PIETZSCH, J., et al. *Intraindividual comparison of two extracorporeal LDL apheresis methods: Lipidfiltration and HELP.* International Journal of Artificial Organs, 2002, vol. 25, (no. 12), p. 1180-1188.
- [114] MATIC, G., KOHLSCHHEIN, P., WALLSTAB, U., et al. *Comparison of two filter combinations for low-density lipoprotein apheresis by membrane*

- differential filtration: a prospective crossover controlled clinical study.* Artificial Organs, 2002, vol. 26, (no. 4), p. 371-377.
- [115] KLINGEL, R., MAUSFELD, P., FASSBENDER, C., et al. *Lipidfiltration - Safe and effective methodology to perform lipid-apheresis.* Transfusion and Apheresis Science, 2004, vol. 30, (no. 3), p. 245-254.
- [116] KLINGEL, R., FASSBENDER, T., FASSBENDER, C., et al. *From membrane differential filtration to lipidfiltration: Technological progress in low-density lipoprotein apheresis.* Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2003, vol. 7, (no. 3), p. 350-358.
- [117] KLINGEL, R., FASSBENDER, C., FASSBENDER, T., et al. *Rheopheresis: rheologic, functional, and structural aspects.* Therapeutic Apheresis, 2000, vol. 4, (no. 5), p. 348-357.
- [118] SCHUFF-WERNER, P., and HOLDT, B. *Selective hemapheresis, an effective new approach in the therapeutic management of disorders associated with rheological impairment: Mode of action and possible clinical indications.* Artificial Organs, 2002, vol. 26, (no. 2), p. 117-123.
- [119] KLINGEL, R., FASSBENDER, C., FASSBENDER, T., et al. *Clinical studies to implement Rheopheresis for age-related macular degeneration guided by evidence-based-medicine.* Transfusion and Apheresis Science, 2003, vol. 29, (no. 1), p. 71-84.
- [120] KLINGEL, R., MIRA-1 STUDY. *Interim analysis of the MIRA-1-multicenter double masked placebo controlled trial of rheopheresis in dry age-related macular degeneration (AMD) with soft drusen - Part of the Framework of Clinical Studies and Investigations to Prove Safety and Efficacy of.* Macula: Diagnosis, Treatment and Future Trends, 2004, p. 149-170.
- [121] ULLRICH, H., KLEINJUNG, T., STEFFENS, T., et al. *Improved treatment of sudden hearing loss by specific fibrinogen aphaeresis.* Journal of Clinical Apheresis, 2004, vol. 19, (no. 2), p. 71-78.
- [122] VALBONESI, M., MORA, F., MORA, R., et al. *Rheopheresis for sudden hearing loss (SHL).* International Journal of Artificial Organs, 2004, vol. 27, (no. 9), p. 806-809.
- [123] NOSE, Y., USAMI, M., MALCHESKY, P. S., et al. *Clinical thermofiltration: initial application.* Artificial Organs., 1985, vol. 9, (no. 4), p. 425-427.

- [124] MATSUDA, Y., SUEOKA, A., and NOSE, Y. *An effective LDL removal filter for the treatment of hyperlipidemia*. Artificial Organs, 1995, vol. 19, (no. 2), p. 129-134.
- [125] ANTWILER, G-D., DAU, P-C., and LOBDELL, D-D. *Reduction of low-density lipoproteins with dextran sulfate in patients with familial hypercholesterolemia*. Journal of Clinical Apheresis, 1988, vol. 4, (no. 1), p. 18-29.
- [126] BAMBAUER, R., SCHIEL, R., LATZA, R., et al. *LDL-apheresis as long-term treatment in severe hyperlipidemia using differing methods*. ASAIO Journal, 1999, vol. 45, (no. 5), p. 408-412.
- [127] BAMBAUER, R., SCHIEL, R., and LATZA, R. *Low density lipoprotein apheresis in treatment of hyperlipidemia: experience with four different technologies*. Therapeutic Apheresis, 2000, vol. 4, (no. 3), p. 213-217.
- [128] DE SILVESTRO, G., MARSON, P., GABELLI, C., et al. *LDL-apheresis: Comparison of methods*. Trasfusione del Sangue, 1998, vol. 43, (no. 3), p. 149-156.
- [129] JOVIN, I. S., TABORSKI, U., STEHR, A., et al. *Lipid reductions by low-density lipoprotein apheresis: A comparison of three systems*. Metabolism -Clinical and Experimental, 2000, vol. 49, (no. 11), p. 1431-1433.
- [130] BAMBAUER, R. *Low-density lipoprotein apheresis: Clinical results with different methods*. Artificial Organs, 2002, vol. 26, (no. 2), p. 133-139.
- [131] HERSHCOVICI, T., SCHECHNER, V., ORLIN, J., et al. *Effect of different LDL-apheresis methods on parameters involved in atherosclerosis*. Journal of Clinical Apheresis, 2004, vol. 19, (no. 2), p. 90-97.
- [132] KREBS, A., KREBS, K., and KELLER, F. *Retrospective comparison of 5 different methods for long-term LDL-apheresis in 20 patients between 1986 and 2001*. International Journal of Artificial Organs, 2004, vol. 27, (no. 2), p. 137-148.
- [133] SCHECHNER, V., BERLINER, S., SHAPIRA, I., et al. *Comparative analysis between dextran sulfate adsorption and direct adsorption of lipoproteins in their capability to reduce erythrocyte adhesiveness/aggregation in the peripheral blood*. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2004, vol. 8, (no. 1), p. 39-44.
- [134] BLAHA, V., HAVEL, E., ZADAK, Z., et al. *Extracorporeal elimination of LDL-cholesterol in the treatment of hypercholesterolaemias: Indications and methods*. Vnitřní lékařství, 1995, vol. 41, (no. 10), p. 724-729.

- [135] BLAHA, V., SOLICHOVA, D., BLAHA, M., et al. *Analysis of fatty acid, and lipoprotein, metabolism by GC and HPLC: Effect of low-density lipoprotein apheresis*. *Mikrochimica Acta*, 2001, vol. 136, (no. 1-2), p. 23-29.
- [136] LASUNCION, M. A., TERUEL, J. L., ALVAREZ, J. J., et al. *Changes in lipoprotein(a), LDL-cholesterol and apolipoprotein B in homozygous familial hypercholesterolaemic patients treated with dextran sulfate LDL-apheresis*. *European Journal of Clinical Investigation*, 1993, vol. 23, (no. 12), p. 819-826.
- [137] MABUCHI, H., KOIZUMI, J., SHIMIZU, M., et al. *Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group*. *The American Journal of Cardiology*, 1998, vol. 82, (no. 12), p. 1489-95.
- [138] MATSUNAGA, T., TAKASAKI, S., MASAKANE, I., et al. *Changes in lipoprotein profile after selective LDL apheresis*. *Internal Medicine*, 2004, vol. 43, (no. 8), p. 760
- [139] BORBERG, H. *25 Jahre LDL-Apherese*. In: *Seminär "25 Jahre LDL-Apherese"*, Köln, 2007. .
- [140] LANE, D. M., ALAUPOVIC, P., KNIGHT GIBSON, C., et al. *Changes in plasma lipid and apolipoprotein levels between heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation (HELP) treatments*. *The American Journal of Cardiology*, 1995, vol. 75, (no. 16), p. 1124-1129.
- [141] GEISS, H. C., BREMER, S., BARRETT, P. H. R., et al. *In vivo metabolism of LDL subfractions in patients with heterozygous FH on statin therapy: rebound analysis of LDL subfractions after LDL apheresis*. *Journal of Lipid Research*, 2004, vol. 45, (no. 8), p. 1459-1467.
- [142] KROON, A. A., VAN'T HOF, M. A., et al. *The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels*. *Atherosclerosis*, 2000, vol. 152, (no. 2), p. 519-526.
- [143] PFOHL, M., NAOUMOVA, R.P., KLASS, C., et al.. *Acute and chronic effects on cholesterol biosynthesis of LDL-apheresis with or without concomitant HMG-CoA reductase inhibitor therapy*. *Journal of Lipid Research*, 1994, vol. 35, p. 1946-1955.
- [144] PFOHL, M., NAOUMOVA, RP., NEUWIRTH, C., et al. *Upregulation of cholesterol synthesis after acute reduction of low density lipoprotein*

- by apheresis in normocholesterolaemic subjects: evidence for a threshold effect.* Atherosclerosis, 1997, vol. 135, (no. 2), p. 257-262.
- [145] ARMSTRONG, V.W., SCHLEEF, J., THIERY, J., et al. *Effect of HELP-/LDLapheresis on serum concentrations of human lipoprotein(a): kinetic analysis of the post-treatment return to baseline levels.* European Journal of Clinical Investigation, 1989, vol. 19, p. 235-240.
- [146] KOIZUMI, J., KOIZUMI, I., UNO, Y., et al. *Reduction of lipoprotein(a) by LDL-apheresis using a dextran sulfate cellulose column in patients with familial hypercholesterolemia.* Atherosclerosis, 1993, vol. 100, p. 65-74.
- [147] PARHOFER, K. G., BARRETT, P.H.R., DEMANT, T., et al. *Acute effects of low density lipoprotein apheresis on metabolic parameters of apolipoprotein B.* Journal of Lipid Research, 2000, vol. 41, (no. 10), p. 1596-1603.
- [148] PARHOFER, K.G., BARRETT, P.H., DEMANT, T., RICHTER, W.O., SCHWANDT, P. *Effects of weekly LDL-apheresis on metabolic parameters of apolipoprotein B in heterozygous familial hypercholesterolemia.* Journal of Lipid Research, 1996, vol. 37, p. 2383-2393.
- [149] MAUGEAIS, C., OUGUERRAM, K., FRENAIS, R., et al. *Effect of low-density lipoprotein apheresis on kinetics of apolipoprotein B in heterozygous familial hypercholesterolemia.* Journal of Clinical Endocrinology And Metabolism, 2001, vol. 86, (no. 4), p. 1679-1686.
- [150] ASSOGBA, U., LEPAGE, S., BRUCKERT, E., et al. *Blood antioxidants (vitamin E and beta-carotene) in long-term low density lipoprotein apheresis.* Clinica Chimica Acta, 1995, vol. 235, (no. 2), p. 147-157.
- [151] CAUZA, E., JANSEN, M., RESCH, U., et al. *Effects of LDL-immunoapheresis on plasma concentrations of vitamin E and carotenoids in patients with familial hypercholesterolemia.* Journal of Clinical Apheresis, 2004, vol. 19, (no. 4), p. 174-179.
- [152] PERSSON-MOSCHOS, M., BONNEFONT-ROUSSELOT, D., ASSOGBA, U., et al. *Preferential depletion of selenoprotein P in hypercholesterolaemic patients treated by LDL-apheresis.* Clinica Chimica Acta, 1995, vol. 204, p. 209-212.
- [153] LEPAGE, S., BONNEFONT ROUSSELOT, D., BRUCKERT, E., et al. *Antioxidant status of hypercholesterolemic patients treated with LDL apheresis.* Cardiovascular Drugs and Therapy, 1996, vol. 10, (no. 5), p. 567-571.

- [154] HAHNEL, D., THIERY, J., BROSCHE, T., et al. *Role of plasmalogens in the enhanced resistance of LDL to copper-induced oxidation after LDL apheresis*. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 1999, vol. 19, (no. 10), p. 2431-2438.
- [155] ENGELMANN, B. *Plasmalogens: targets for oxidants and major lipophilic antioxidants*. *Biochemical Society Transactions*, 2004, vol. 32, p. 147-150.
- [156] DONNER, M.G., PARHOFER, K.G., RICHTER, W. O., et al. *Low-density lipoprotein (LDL) oxidizability before and after LDL apheresis*. *Metabolism - Clinical and Experimental*, 1999, vol. 48, (no. 7), p. 881-886.
- [157] KURTOGLU, E., UGUR, A., GONEN, MS., et al. *Effect of lipoprotein apheresis on oxidative stress and antioxidant status in familial hypercholesterolemic patients*. *International Journal of Artificial Organs*, 2003, vol. 26, (no. 11), p. 1039-1043.
- [158] LEITINGER, N., PIRICH, C., BLAZEK, I., et al. *Decreased susceptibility of low-density lipoproteins to in-vitro oxidation after dextran-sulfate LDL-apheresis treatment*. *Atherosclerosis*, 1996, vol. 126, (no. 2), p. 305-312.
- [159] LEPAGE, S., NIGON, F., BONNEFONT ROUSSELOT, D., et al. *Oxidizability of atherogenic low-density lipoprotein subspecies in severe familial hypercholesterolemia: impact of long-term low-density lipoprotein apheresis*. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 2000, vol. 5, (no. 2), p. 87-103.
- [160] STEFANUTTI, C., DI GIACOMO, S., et al. *Acute and long-term effects of low-density lipoprotein (LDL)-apheresis on oxidative damage to LDL and reducing capacity of erythrocytes in patients with severe familial hypercholesterolaemia*. *Clinical Science*, 2001, vol. 100, (no. 2), p. 191-198.
- [161] KROON, A. A., DEMACKER, P. N. M., KLEINVELD, H. A., et al. *The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Effects on chemical composition and LDL-oxidizability*. *Atherosclerosis*, 1999, vol. 147, (no. 1), p. 105-113.
- [162] CHIEN, C. T., CHANG, W. T., CHEN, H. W., et al. *Ascorbate supplement reduces oxidative stress in dyslipidemic patients undergoing apheresis*. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 2004, vol. 24, (no. 6), p. 1111-1117.

- [163] OTTO, C., GEISS, H. C., EMPEN, K., et al. *Long-term reduction of C-reactive protein concentration by regular LDL apheresis*. *Atherosclerosis*, 2004, vol. 174, (no. 1), p. 151-156.
- [164] MORIARTY, P. M., GIBSON, C. A., SHIH, J., et al. *C-reactive protein and other markers of inflammation among patients undergoing HELP LDL-apheresis*. *Atherosclerosis*, 2001, vol. 158, (no. 2), p. 495-498.
- [165] KOJIMA, S., SHIDA, M., and YOKOYAMA, H. *Changes in C-reactive protein plasma levels during low-density lipoprotein apheresis*. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2003, vol. 7, (no. 4), p. 431-434.
- [166] MOTOHASHI, K., and YAMANE, S. *The effect of apheresis on adhesion molecules*. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2003, vol. 7, (no. 4), p. 425-430.
- [167] BLAHA, M., KREJSEK, J., BLAHA, V., et al. *Selectins and monocyte chemotactic peptide as the markers of atherosclerosis activity*. *Physiological Research*, 2004, vol. 53, (no. 3), p. 273-278.
- [168] EMPEN, K., OTTO, C., BRODL, UC., et al. *The effects of three different LDL-apheresis methods on the plasma concentrations of E-selectin, VCAM-1, and ICAM-1*. *Journal of Clinical Apheresis*, 2002, vol. 17, (no. 1), p. 38-43.
- [169] KOBAYASHI, S., MORIYA, H., NEGISHI, K., et al. *LDL-Apheresis Up-Regulates VEGF and IGF-I in Patients With Ischemic Limb*. *Journal of Clinical Apheresis*, 2003, vol. 18, (no. 3), p. 115-119.
- [170] KOJIMA, S., SHIBA, M., NOMURA, S., et al. *Evaluation of albumin loss during low-density lipoprotein apheresis*. *ASAIO Transactions*, 1990, vol. 36, (no. 4), p. 830-833.
- [171] PINTUS, S., PINTUS, P., PIRAS, C., et al. *Decrease of thyroid hormones in patients with familial hypercholesterolemia during dextran sulphate low-density lipoprotein apheresis*. *Journal of Clinical Apheresis*, 1994, vol. 9, (no. 2), p. 124-125.
- [172] LEITNER, G. C., ROOB, J. M., BAHADORI, B., et al. *Leptin deficiency due to lipid apheresis: a possible reason for ravenous hunger and weight gain*. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 2000, vol. 24, (no. 2), p. 259-260.
- [173] KOJIMA, S., OGI, M., SUGI, T., et al. *Changes in plasma levels of nitric oxide derivative during low-density lipoprotein apheresis*. *Therapeutic Apheresis*, 1997, vol. 1, (no. 4), p. 356-361.

- [174] MURASHIMA, J., UEKI, Y., MATSUNAGA, Y., et al. *Removal of low-density lipoprotein from plasma by adsorption increases bradykinin and plasma nitric oxide levels in patients with peripheral atherosclerosis*. Blood Coagulation & Fibrinolysis, 1998, vol. 9, (no. 8), p. 725-732
- [175] KOJIMA, S., OGI, M., YOSHITOMI, Y., et al. *Changes in bradykinin and prostaglandins plasma levels during dextran-sulfate low-density-lipoprotein apheresis*. International Journal of Artificial Organs, 1997, vol. 20, (no. 3), p. 178-183.
- [176] KOJIMA, S., YOSHITOMI, Y., SUGI, T., et al. *Changes in plasma levels of cyclic nucleotides during low-density lipoprotein apheresis*. Therapeutic Apheresis, 1998, vol. 2, (no. 4), p. 263-267.
- [177] KNISEL, W., DI NICUOLO, A., PFOHL, M., et al. *Different effects of two methods of low-density lipoprotein apheresis on the coagulation and fibrinolytic systems*. Journal of Internal Medicine, 1993, vol. 234, p. 479-487.
- [178] JULIUS, U., SIEGERT, G., GROMEIER, S. *Intraindividual comparison of the impact of two selective apheresis methods (DALI and HELP) on the coagulation system*. International Journal of Artificial Organs, 2000, vol. 23, p. 199-206.
- [179] SCHUFF-WERNER, P., SCHUTZ, E., SEYDE, W. C., et al. *Improved haemorheology associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP)*. European Journal of Clinical Investigation, 1989, vol. 19, p. 30-37.
- [180] KOENIG, W., DITSCHUNEIT, H. H. M., HEHR, R., et al. *Blood rheology after LDL apheresis using dextran sulfate cellulose absorption - A case report*. Angiology, 1992, vol. 43, (no. 7), p. 606-609.
- [181] MORIARTY, P. M., GIBSON, C. A., KENSEY, K. R., et al. *Effect of low-density lipoprotein cholesterol apheresis on blood viscosity*. American Journal of Cardiology, 2004, vol. 93, (no. 8), p. 1044-1046.
- [182] OTTO, C., GEISS, H. C., LAUBACH, E., et al. *Effects of direct adsorption of lipoproteins apheresis on lipoproteins, low-density lipoprotein subtypes, and hemorheology in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease*. Therapeutic Apheresis, 2002, vol. 6, (no. 2), p. 130-135.

- [183] FADUL, J. E., SANDHAGEN, B., LINDE, T., et al. *Effects of LDL apheresis on blood rheology in two patients with homozygous familial hypercholesterolaemia*. Blood Purification, 1997, vol. 15, (no. 3), p. 182-187.
- [184] MORIARTY, P. M., and GIBSON, C. A. *LDL apheresis and its effect on viscosity*. Cardiovascular Reviews & Reports, 2003, vol. 24, (no. 6)
- [185] BOSCH, T., WENDLER, T., JAEGER, B. R., et al. *Improvement of hemorheology by DALI apheresis: acute effects on plasma viscosity and erythrocyte aggregation in hypercholesterolemic patients*. Therapeutic Apheresis, 2001, vol. 5, (no. 5), p. 372-376.
- [186] BERLINER, S., BEN-AMI, R., SAMOCHA-BONET, D., et al. *The degree of red blood cell aggregation on peripheral blood glass slides corresponds to inter-erythrocyte cohesive forces in laminar flow*. Thrombosis Research, 2004, vol. 114, (no. 1), p. 37-44.
- [187] IANNUZZI, A., BIANCIARDI, G., FACCENDA, F., et al. *Correction of erythrocyte shape abnormalities in familial hypercholesterolemia after LDL-apheresis: Does it influence cerebral hemodynamics?* Heart and Vessels, 1997, vol. 12, (no. 5), p. 234-240.
- [188] LU, Q., ERIKSSON, M., JOGESTRAND, T., et al. *Micro- and macrocirculatory effects of apheresis in patients with familial hyperlipidemia*. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2003, vol. 7, (no. 1), p. 115-118.
- [189] NOBILI, F., BERTOLINI, S., ELICIO, N., et al. *Hemorheological and cerebral blood flow changes induced by LDL-apheresis in familial hypercholesterolemic patients*. Clinical Hemorheology, 1991, vol. 11, (no. 1-2), p. 9-18.
- [190] KOMURA, T., TAKAHARA, K., SUGANO, M., et al. *Effect of LDL-apheresis on the pharmacokinetics of the lipophilic antilipidemic agent probucol*. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 1997, vol. 22, (no. 3), p. 201-206.
- [191] BALOGUN, R. A., SAHADEVAN, M., SEVIGNY, J., et al. *Impact of therapeutic plasma exchange on cyclosporine kinetics during membrane-based lipid apheresis*. American Journal of Kidney Diseases, 2001, vol. 37, (no. 6), p. 1286-1289.
- [192] JAEGER, B. R., TSOBANELIS, T., BENGEL, F., et al. *Long-term prevention of premature coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia*. Journal of Pediatrics, 2002, vol. 141, (no. 1), p. 125-128.

- [193] HIGASHIKATA, T., and MABUCHI, H. *Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia*. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2003, vol. 7, (no. 4), p. 402-407.
- [194] MAKINO, H., and HARADA-SHIBA, T. *Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia*. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2003, vol. 7, (no. 4), p. 397-401.
- [195] RALLIDIS, L., NAOUMOVA, R. R., THOMPSON, G. R., et al. *Extent and severity of atherosclerotic involvement of the aortic valve and root in familial hypercholesterolaemia*. Heart, 1998, vol. 80, (no. 6), p. 583-590.
- [196] STEFANUTTI, C., DI, GIACOMO, S., et al. *Low-density lipoprotein apheresis in a patient aged 3.5 years*. Acta Paediatrica, 2001, vol. 90, (no. 6), p. 694-701.
- [197] MILIONIS, H. J., MILTIADOUS, G. A., CARIOLOU, M., et al. *Pinpoint skin lesions in a familial hypercholesterolaemia homozygote*. Acta Paediatrica, 2003, vol. 92, (no. 9), p. 1109-1110.
- [198] MARKS, D., THOROGOOD, M., NEIL, H. A. W., et al. *A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia*. Atherosclerosis, 2003, vol. 168, (no. 1), p. 1-14.
- [199] MELLWIG, K. P., SCHMIDT, H. K., BRETTSCHEIDER-MEYER, A., et al. *Coronary heart disease in children with familial hypercholesterolemia: Maximum therapy with LDL apheresis*. Internist, 2003, vol. 44, (no. 4), p. 476-480.
- [200] KROON, A. A., SWINKELS, D. W., VAN DONGEN, P. W., et al. *Pregnancy in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia treated with long-term low-density lipoprotein apheresis*. Metabolism, 1994, vol. 43, (no. 9), p. 1164-1170.
- [201] TERUEL, J. L., LASUNCION, M. A., NAVARRO, J. F., et al. *Pregnancy in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing low-density lipoprotein apheresis by dextran sulfate adsorption*. Metabolism, 1995, vol. 44, (no. 7), p. 929-933.
- [202] BEIGEL, Y., BAR, J., COHEN, M., et al. *Pregnancy outcome in familial homozygous hypercholesterolemic females treated with long-term plasma*

- exchange*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 1998, vol. 77, (no. 6), p. 603-608.
- [203] CASHIN-HEMPHILL, L., NOONE, M., ABBOTT, J. F., et al. *Low-density lipoprotein apheresis therapy during pregnancy*. American Journal of Cardiology, 2000, vol. 86, (no. 10), p. 1160-1162.
- [204] KLINGEL, R., GOHLEN, B., SCHWARTING, A., et al. *Differential indication of lipoprotein apheresis during pregnancy*. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2003, vol. 7, (no. 3), p. 359-364.
- [205] AENGEVAEREN, W. R., KROON, A. A., STALENHOF, A. F., et al. *Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS)*. Journal of the American College of Cardiology, 1996, vol. 28, (No. 7), p. 1696-1704.
- [206] BARTER, P. J. *Coronary plaque regression: role of low density lipoprotein-apheresis* Journal of the American College of Cardiology, 2002, vol. 40, (no. 2), p. 228-230.
- [207] HOFFMANN, U., DERFLER, K., HAAS, M., et al. *Effects of combined low-density lipoprotein apheresis and aggressive statin therapy on coronary calcified plaque as measured by computed tomography*. The American Journal of Cardiology, 2003, vol. 91, (no. 4), p. 461-464.
- [208] MATSUZAKI, M., HIRAMORI, K., IMAIZUMI, T., et al. *Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia - The low density lipoprotein-apheresis coronary morphology and reserve trial (LACMART)*. Journal of the American College of Cardiology, 2002, vol. 40, (no. 2), p. 220-227.
- [209] AGISHI, T., NAKASATO, S., and OTA, K. *Prognosis of patients with arteriosclerosis obliterans treated with LDL- apheresis*. Vascular Surgery, 1994, vol. 28, (no. 8), p. 513-517.
- [210] AGISHI, T., KITANO, Y., SUZUKI, T., et al. *Improvement of peripheral circulation by low density lipoprotein adsorption*. ASAIO Transactions, 1989, vol. 35, (no. 3), p. 349-351.
- [211] AGISHI, T., and NAGANUMA, S. *Dyslipidemia in patients with arteriosclerotic obstruction in lower extremities and the clinical usefulness*

- of its active correction.* Journal of Japan Atherosclerosis Society, 1992, vol. 20, (no. 8-9), p. 691-695.
- [212] SCHUFF-WERNER, P., GOHLKE, H., BARTMANN, U., et al. *The HELP LDL-apheresis multicentre study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. II. Final evaluation of the effect of regular treatment on LDL-cholesterol plasma concent.* European Journal of Clinical Investigation, 1994, vol. 24, (no. 11), p. 724-732.
- [213] BO, M., NICOLELLO, M. T., FIANDRA, U., et al. *Treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: atorvastatin vs simvastatin.* Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2001, vol. 11, (no. 1), p. 17-24.
- [214] LIND, S., OLSSON, AG., ERIKSSON, M., et al. *Autosomal recessive hypercholesterolaemia: normalization of plasma LDL cholesterol by ezetimibe in combination with statin treatment.* Journal of Internal Medicine, 2004, vol. 256, (no. 5), p. 406-412.
- [215] HENDRIKSZ, C. J., NORBURY, G., TABRAH, S., et al. *Homozygous hypercholesterolaemia and ezetimibe: a case report.* Acta Paediatrica, 2004, vol. 93, (no. 2), p. 280-282.
- [216] GAGNE, C., GAUDET, D., BRUCKERT, E., et al. *Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia.* Circulation, 2002, vol. 105, (no. 21), p. 2469-2475.
- [217] ADACHI, H., NIWA, A., and SHINODA, T. *Prevention of restenosis after coronary angioplasty with low-density lipoprotein apheresis.* Artificial Organs, 1995, vol. 19, (no. 12), p. 1243-1247.
- [218] OGASAWARA, K., NOUGUCHI, E., AIZAWA, T., et al. *Prevention of restenosis after coronary angioplasty in patients with high serum lipoprotein(a) levels: Single low-density lipoprotein apheresis just before angioplasty.* Japanese Journal of Interventional Cardiology, 1995, vol. 10, (no. 3), p. 267-272.
- [219] DUDEK, D., DEMBINSKA KIEC, A., BARTUS, S., et al. *The use of LDL-apheresis in patients with coronary artery disease and severe hypercholesterolemia undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA).* Kardiologia Polska, 1999, vol. 50, (no. 4), p. 348-352.

- [220] KANEMITSU, S., TAKEKOSHI, N., MATSUI, S., et al. *Short-term and long-term effects of low-density lipoprotein (LDL) apheresis on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): Is lowering Lp(a) by LDL apheresis effective on restenosis after PTCA?*. Therapeutic Apheresis, 1998, vol. 2, (no. 1), p. 65-70.
- [221] YAMAGUCHI, H., LEE, Y-J., DAIDA, H., et al. *Effectiveness of LDL-apheresis in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): LDL-apheresis angioplasty restenosis trial (L-ART)*. Chemistry and Physics of Lipids, 1994, vol. 67-68, p. 399-403.
- [222] MIYAMOTO, T., NIWA, A., and SINODA, T. *State of percutaneous transluminal coronary artery angioplasty and effectiveness of low-density lipoprotein apheresis*. Therapeutic Apheresis, 2001, vol. 5, (no. 4), p. 226-231.
- [223] BLESSING, F. J., JAEGER, B., WANG, Y., et al. *Heparin-mediated extracorporeal LDL precipitation treating a peripheral arterial disease patient suffering from repeated postoperative bypass occlusion*. Thrombosis Research, 2005, vol. 115, (no. 1-2), p. 39-43.
- [224] RICHTER, W. O., DONNER, M. G., HOFLING, B., et al. *Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis on plasma lipoproteins and coronary heart disease in native vessels and coronary bypass in severe heterozygous familial hypercholesterolemia*. Metabolism-Clinical and Experimental, 1998, vol. 47, (no. 7), p. 863-868.
- [225] PARK, J. W., MERZ, M., and BRAUN, P. *Regression of transplant coronary artery disease during chronic low-density lipoprotein-apheresis*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 1997, vol. 16, (no. 3), p. 290-297.
- [226] JAEGER, B. R., MEISER, B., NAGEL, D., et al. *Aggressive lowering of fibrinogen and cholesterol in the prevention of graft vessel disease after heart transplantation*. Circulation, 1997, vol. 96, (no. 9 SUPPL.), p. II154-II158.
- [227] JAEGER, B. R., MEISER, B., NAGEL, D., et al. *Early and drastic reduction of plasma fibrinogen and LDL-cholesterol by H.E.L.P.-apheresis for the prevention of graft vessel disease after cardiac transplantation*. Transplantationsmedizin, Organ der Deutschen Transplantationsgesellschaft, 1997.

- [228] BEYKIRCH, H., VOIGT, H., WILKE, B., et al. *The influence of LDL apheresis on macro- and microcirculation*. *Nieren-und-Hochdruckkrankheiten*, 1998, vol. 27, (no. 3), p. 137-144.
- [229] LECHNER, H., WALZL, M., WALZL, B., et al. *H.E.L.P. - A possibility to change the hemorheologic profile in cerebrovascular disease*. *Clinical Hemorheology*, 1992, vol. 12, (no. 5), p. 705-711.
- [230] IGARASHI, K., TSUJI, M., NISHIMURA, M., et al. *Improvement of endothelium-dependent coronary vasodilation after a single LDL apheresis in patients with hypercholesterolemia*. *Journal of Clinical Apheresis*, 2004, vol. 19, (no. 1), p. 11-16.
- [231] MELLWIG, K. P., BALLER, D., GLEICHMANN, U., et al. *Improvement of coronary vasodilatation capacity through single LDL apheresis*. *Atherosclerosis*, 1998, vol. 139, (no. 1), p. 173-178.
- [232] MELLWIG, K. P., BALLER, D., SCHMIDT, H. K., et al. *Myocardial perfusion under H.E.L.P. apheresis measured by positron emission tomography*. *Zeitschrift für Kardiologie*, 2003, vol. 92, (no. SUPPL. 3), p. 30-37.
- [233] JAEGER, B. R., MARX, P., PFEFFERKORN, T., et al. *Heparin-mediated extracorporeal LDL/fibrinogen precipitation (H.E.L.P.) in coronary and cerebral ischemia*. *Acta neurochirurgica. Supplementum*, 1999, vol. 73, p. 81-84.
- [234] JAEGER, B. R., KREUZER, E., KNEZ, A., et al. *Case reports on emergency treatment of cardiovascular syndromes through heparin-mediated low-density lipoprotein/fibrinogen precipitation: a new approach to augment cerebral and myocardial salvage*. *Therapeutic Apheresis*, 2002, vol. 6, (no. 5), p. 394-398.
- [235] HATTORI, M., ITO, K., KAWAGUCHI, H., et al. *Treatment with a combination of low-density lipoprotein aphaeresis and pravastatin of a patient with drug-resistant nephrotic syndrome due to focal segmental glomerulosclerosis*. *Pediatric Nephrology*, 1993, vol. 7, (no. 2), p. 196-198.
- [236] MUSO, E., YASHIRO, M., MATSUSHIMA, M., et al. *Does LDL-apheresis in steroid-resistant nephrotic syndrome affect prognosis?* *Nephrology - Dialysis - Transplantation*, 1994, vol. 9, (no. 3), p. 257-264.
- [237] BRUNTON, C., VARGHESE, Z., and MOORHEAD, J. F. *Lipopheresis in the nephrotic syndrome*. *Kidney International*, 1999, vol. 56, p. S6-S9.

- [238] FAUCHER, C., ALBERT, C., BEAUFILS, H., et al. *Remission of a refractory nephrotic syndrome after low-density lipoprotein apheresis based on dextrane sulphate adsorption.* Nephrology, Dialysis, Transplantation, 1997, vol. 12, (no. 5), p. 1037-1039.
- [239] IWAHORI, T., YOSHIDA, M., SUGIURA, M., et al. *Excellent antiproteinuric effect by LDL apheresis in a case with severe renal dysfunction due to focal segmental glomerulosclerosis.* Japanese Journal of Nephrology, vol. 38, (no. 2), p. 91-97.
- [240] MUSO, E., MUNE, M., FUJII, Y., et al. *Low density lipoprotein apheresis therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome.* Kidney International, Supplement, 1999, vol. 56, (no. 71), p. S122-S125.
- [241] HATTORI, M., CHIKAMOTO, H., AKIOKA, Y., et al. *A combined low-density lipoprotein apheresis and prednisone therapy for steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis in children.* American Journal of Kidney Diseases, 2003, vol. 42, (no. 6), p. 1121-1130.
- [242] ISHII, E., ANDO, Y., TAMBA, K., et al. *Rapid and persistent reduction of proteinuria following plasma exchange in a case of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis.* Therapeutic Apheresis, 2002, vol. 6, (no. 2), p. 174-177.
- [243] SULOWICZ, W., and STOMPOR, T. *LDL-apheresis and immunoadsorption: novel methods in the treatment of renal diseases refractory to conventional therapy.* Nephrology, Dialysis, Transplantation, 2003, vol. 18, p. 59-62.
- [244] TAKAKI, A., NAKATSUKA, A., SATOU, C., et al. *A case of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) complicated with chronic hepatitis B and treated with steroid and LDL apheresis.* Japanese Journal of Nephrology, 2002, vol. 44, (no. 8), p. 806-812.
- [245] VISVARDIS, G., MANOU, E., GRIVEAS, I., et al. *Therapeutic apheresis of immune diseases in nephrology department.* Renal Failure, 2004, vol. 26, (no. 5), p. 569-574.
- [246] YOSHIZAWA, T., SUZUKI, T., and KANMATSUSE, K. *Usefulness of LDL-apheresis for treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome.* Japanese Journal of Nephrology, 2003, vol. 45, (no. 1), p. 25-31.
- [247] NAKAMURA, T., KAWAGOE, Y., OGAWA, H., et al. *Effect of low-density lipoprotein apheresis on urinary protein and podocyte excretion in patients*

- with nephrotic syndrome due to diabetic nephropathy.* American Journal of Kidney Diseases, 2005, vol. 45, (no. 1), p. 48-53.
- [248] KOBAYASHI, S. *LDL-apheresis for diabetic nephropathy: A possible new tool.* Nephron, 1998, vol. 79, (no. 4), p. 505-506.
- [249] NAGATA, M., KOHNO, M., and ITO, K. *A study of urinary protein excretion and responsiveness to corticosteroid therapy in children with minimal change nephrotic syndrome.* Journal of Tokyo Women's Medical College, 1994, vol. 64, (no. 6-7), p. 505-517.
- [250] OKADA, T., TAKAHASHI, H., OGURA, M., et al. *Complete remission of steroid-resistant minimal-change nephrotic syndrome by cyclosporin after additional low-density lipoprotein apheresis treatment.* Japanese Journal of Nephrology, 1996, vol. 38, (no. 1), p. 46-51.
- [251] KAMIJO, Y., KANEKO, Y., ICHIKAWA, T., et al. *A case of nephrotic syndrome due to lupus nephritis which was controlled with low-density lipoprotein apheresis.* Therapeutic Apheresis, 2002, vol. 6, (no. 6), p. 459-462.
- [252] LUKE, C., WIDDER, RA., SOUDAVAR, F., et al. *Improvement of macular function by membrane differential filtration in diabetic retinopathy.* Journal of Clinical Apheresis, 2001, vol. 16, (no. 1), p. 23-28.
- [253] RAMUNNI, A., GIANCIPOLI, G., GUERRIERO, S., et al. *LDL-apheresis accelerates the recovery of nonarteritic acute anterior ischemic optic neuropathy.* Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2005, vol. 9, (no. 1), p. 53-58.
- [254] SUCKFULL, M., THIERY, J., SCHORN, K., et al. *Clinical utility of LDL-apheresis in the treatment of sudden hearing loss: a prospective, randomized study.* Acta Otolaryngologica, 1999, vol. 119, (no. 7), p. 763-766.
- [255] SUCKFULL, M. *Heparin-Induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation apheresis: a new therapeutic concept in the treatment of sudden hearing loss.* Therapeutic Apheresis, 2001, vol. 5, (no. 5), p. 377-383.
- [256] SUCKFULL, M., WIMMER, C., JAGER, B., et al. *Heparin-induced extracorporeal low-density-lipoprotein precipitation (H.E.L.P.) to improve the recovery of hearing in patients with sudden idiopathic hearing loss.* European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2000, vol. 257, (no. 2), p. 59-61.

- [257] SUCKFULL, M., HEARING, LOSS. *Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial*. Lancet, 2002, vol. 360, (no. 9348), p. 1811-1817.
- [258] ACHARD, J. M., WESTEEL, P. F., MORINIERE, P., aj. *Pancreatitis related to severe acute hypertriglyceridemia during pregnancy: treatment with lipoprotein apheresis*. Intensive Care Medicine, 1991, vol. 17, (no. 4), p. 236-237.
- [259] SATTLER, A. M., BOCK, K., SCHMIDT, S., et al. *LDL-Apheresis for the treatment of hyperchylomicronemia-induced pancreatitis*. Zeitschrift für Kardiologie, 2003, vol. 92, (no. suppl. 3), p. 64-67.
- [260] TSUNODA, S., DAIMON, S., MIYAZAKI, R., et al. *LDL apheresis as intensive lipid-lowering therapy for cholesterol embolism*. Nephrology, Dialysis, Transplantation, 1999, vol. 14, (no. 4), p. 1041-1042.
- [261] DAIMON, S., MOTITA, R., OHTSUKI, N., et al. *LDL apheresis followed by corticosteroid therapy as a possible treatment of cholesterol crystal embolism*. Clinical and Experimental Nephrology, 2000, vol. 4, (no. 4), p. 352-355.
- [262] TAMURA, K., UMEMURA, M., YANO, H., et al. *Acute renal failure due to cholesterol crystal embolism treated with LDL apheresis followed by corticosteroid and candesartan*. Clinical and Experimental Nephrology, 2003, vol. 7, (no. 1), p. 67-71.
- [263] HASEGAWA, M., and SUGIYAMA, S. *Apheresis in the treatment of cholesterol embolic disease*. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2003, vol. 7, (no. 4), p. 435-438.
- [264] IIZUKA, T., TAKEDA, H., INOUE, H., et al. *Clinical trial of low density lipoprotein-apheresis for treatment of diabetic gangrene*. Internal medicine (Tokyo, Japan), 1997, vol. 36, (no. 12), p. 898-902.
- [265] STRAUBE, R., GACKLER, D., THIELE, A., et al. *Membrane differential filtration is safe and effective for the long-term treatment of Refsum syndrome - an update of treatment modalities and pathophysiological cognition*. Transfusion and Apheresis Science, 2003, vol. 29, (no. 1), p. 85-91.
- [266] GEUSAU, A., SCHMALDIENST, S., DERFLER, K., et al. *Severe 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) intoxication: kinetics and trials*

- to enhance elimination in two patients. Archives of Toxicology, 2002, vol. 76, (no. 5-6), p. 316-325.*
- [267] MATOBA, Y., OKUBO, H., and NOSE, Y. *Therapeutic left ventricular assist device and apheresis on dilated cardiomyopathy. Artificial Organs, 2004, vol. 28, (no. 2), p. 171-181.*
- [268] SCHETTLER, V., MONAZAHIAN, M., WIELAND, E., et al. *Effect of heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation (HELP) apheresis on hepatitis C plasma virus load. Therapeutic Apheresis, 2001, vol. 5, (no. 5), p. 384-386.*
- [269] SCHETTLER, V., MONAZAHIAN, M., WIELAND, E., et al. *Reduction of hepatitis C virus load by HELP-LDL apheresis. European Journal of Clinical Investigation, 2001, vol. 31, (no. 2), p. 154-155.*
- [270] SAMTLEBEN, W., BENGSCHE, S., BOOS, K. S., et al. *HELP apheresis in the treatment of sepsis. Artificial Organs, 1998, vol. 22, (no. 1), p. 43-46.*
- [271] WEINSTEIN, R. *Hypocalcemic toxicity and atypical reactions in therapeutic plasma exchange. Journal of Clinical Apheresis., 2001, vol. 16, (no. 4), p. 210-211.*
- [272] BUCHTA, C., MACHER, M., BIEGLMAYER, C., et al. *Reduction of adverse citrate reactions during autologous large-volume PBPC apheresis by continuous infusion of calcium-gluconate. Transfusion., 3 Nov, vol. 43, (no. 11), p. 1615-1621.*
- [273] LASPINA, S. J., BROWNE, M. A., MCSWEENEY, E. N., et al. *QTc prolongation in apheresis platelet donors. Transfusion., 2002, vol. 42, (no. 7), p. 899-903.*
- [274] BOLAN, C. D., and LEITMAN, S. F. *Management of anticoagulation-associated toxicity during large-volume leukapheresis of peripheral blood stem cell donors. Blood., 2002, vol. 99, (no. 5), p. 1878.*
- [275] CASSENS, U., BAUMANN, C., HILLMANN, H., et al. *Circulatory arrest during PBPC apheresis in an unrelated donor. Transfusion., 2003, vol. 43, (no. 6), p. 736-741.*
- [276] SONNTAG, J., EMEIS, M., VORNWALD, A., et al. *Complement activation during plasma production depends on the apheresis technique. Transfusion Medicine (Oxford, England), 1998, vol. 8, (no. 3), p. 205-208.*

- [277] FADUL, J. E., ALARABI, A. A., WIKSTROM, B., et al. *Identification of complement activators and elucidation of the fate of complement activation products during extracorporeal plasma purification therapy*. Journal of Clinical Apheresis., 1998, vol. 13, (no. 4), p. 167-173.
- [278] AGISHI, T. *Anion-blood contact reaction (ABC reaction) in patients treated by LDL apheresis with dextran sulfate-cellulose column while receiving ACE inhibitors*. Journal of the American Medical Association, 1994, vol. 271, (no. 3), p. 195-196.
- [279] PROUD, D., and KAPLAN, A. P. *Kinin formation: mechanisms and role in inflammatory disorders*. Annual Review of Immunology., 1988, vol. 6, p. 49-83.
- [280] MOLINARO, G., ADAM, A., LEPAGE, Y., et al. *Hypotensive reaction during staphylococcal protein A column therapy in a patient with anomalous degradation of bradykinin and Des-Arg(9)-bradykinin after contact activation*. Transfusion, 2002, vol. 42, (no. 11), p. 1458-1465.
- [281] SWEENEY, J. D., DUPUIS, M., and MEGA, A. P. *Hypotensive reactions to red cells filtered at the bedside, but not to those filtered before storage, in patients taking ACE inhibitors*. Transfusion, 1998, vol. 38, (no. 4), p. 410-411; author reply p. 413-415.
- [282] SIAMI, G. A., SIAMI, F. S., MORROW, J. D., et al. *Cryofiltration apheresis and plasma fractionation causing anaphylactoid reactions in patients receiving angiotensin converting enzyme inhibitors*. Therapeutic Apheresis: Official Journal of the International Society for Apheresis and the Japanese Society for Apheresis, 1997, vol. 1, (no. 4), p. 325-329.
- [283] BOSCH, T. *Lipid apheresis: from a heroic treatment to routine clinical practice*. Artificial Organs, 1996, vol. 20, (no. 5), p. 414-419.
- [284] CHANG, S., and LAMM, S. H. *Human health effects of sodium azide exposure: a literature review and analysis*. International Journal of Toxicology., 2003, vol. 22, (no. 3), p. 175-186.
- [285] MILJOURS, S., and BRAUN, C. M. *A neuropsychotoxicological assessment of workers in a sodium azide production plant*. International Archives of Occupational and Environmental Health, 2003, vol. 76, (no. 3), p. 225-232.
- [286] BLÁHA V., et al.: *LDL-aféřza: Historie a současná praxe v České republice*. Kapitoly z kardiologie, 2001, vol. 3, (no. 2), p. 72-76.

- [287] BLÁHA V., et al.: *Vliv agresivní hypolipidemické intervence na vývoj aterosklerotických změn a endoteliální dysfunkce*. In Intenzivní a metabolická péče ve vnitřním lékařství. Hradec Králové : Nucleus HK, 2004, p. 60.
- [288] KOCHINKE, F., VON BAEYER, H., SCHWANER, I., et al. *Modelling of LDL-apheresis: System efficacy and rebound kinetics*. Plasma Therapy and Transfusion Technology, 1988, vol. 9, (no. 1), p. 35-44.
- [289] PARHOFER, K. G., BARRETT, P. H., and SCHWANDT, P. *Low density lipoprotein apolipoprotein B metabolism: comparison of two methods to establish kinetic parameters*. Atherosclerosis, 1999, vol. 144, (no. 1), p. 159-166.
- [290] YASHIRO, M., MUSO, E., MATSUSHIMA, M., et al. *Two-compartment model of cholesterol kinetics for establishment of treatment strategy of LDL apheresis in nephrotic hypercholesterolemia*. Blood Purification, 1994, vol. 12, (no. 6), p. 317-326.
- [291] PARHOFER, K. G., DEMANT, T., RITTER, M. M., et al. *Lipoprotein (a) metabolism estimated by nonsteady-state kinetics*. Lipids, 1999, vol. 34, (no. 4), p. 325-335.
- [292] STEFANEC, G. M. *Prädiktionsparameter extrakorporaler Eliminationstherapien an Modell der LDL-Apherese*. Disertationsarbeit, Eds.: Copy Team, Köln, Germany 1999, 118 p. ISBN 80-7262-147-5.
- [293] YAROVAYA, E. B., ROSTAPSHOVA, T. V., SUSEKOV, A. V., et al. *Choice of the optimum regimen of low density lipoprotein apheresis in patients with familial hypercholesterolemia using mathematical modelling*. Kardiologia, 1993, vol. 33, (no. 10), p. 50-54.
- [294] GORDON, BR., STEIN, E., JONES, P., et al. *Indications for low-density-lipoprotein apheresis*. American Journal of Cardiology, 1994, vol. 74, (no. 11), p. 1109-1112.
- [295] GALLIANO, S., PRADEAU, S., LEFEVRE, P., et al. *Technical and economical aspects of LDL-apheresis*. Pharmacie Hospitaliere Francaise, 1999, vol. Issue SPEC. ISS., p. 20-22.
- [296] BORBERG, H., KADAR, J., and OETTE, K. *The current status of low-density lipoprotein apheresis*. Current Studies in Hematology and Blood Transfusion, 1990, (no. 57), p. 239-48.

- [297] SCHARNAGL, H., NAUCK, M., WIELAND, H., et al. *The Friedewald formula underestimates LDL cholesterol at low concentrations*. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2001, vol. 39, (no. 5), p. 426-431.
- [298] WELLNER, U. *Investigations on lipid storage disease under apheresis therapy*. *Plasma Therapy and Transfusion Technology* 9, 1988, p. 25-26.
- [299] SCHREINER, T., KLEMM, R., GASCKOWSKI, A., BORBERG, H., KUNERT, J., GODEHART, E. *A soft-ware based quality management system in routine hemapheresis*. 14th Congress of European Interdisciplinary Society for Hemapheresis and Hemotherapy, 10. – 13. 9. 2003, Praha, Abstract book, HK Credit, Hradec Králové, CZ, 2003, p. 14. ISBN 80-903238-8-X
- [300] BLÁHA, V., HYŠPLER, R., BLÁHA, M., SOLICHOVÁ, D., ŽĎÁNSKÝ, P., HAVEL, E., VYROUBAL, P., ZADÁK, Z., MALÝ, J. *Biosyntéza cholesterolu v rámci hypolipidemické intervence LDL-aférezou*. In: Zadák, Z.: *Intenzivní metabolická péče a klinická výživa*, Eds.: Společnost klinické výživy a intenzivní péče České lékařské společnosti JEP, Praha 2002, p. 144 - 147. ISBN 80-238-8244-9.
- [301] HURLEY, P. J. *Red cell and plasma volumes in normal adults*. *Journal of Nuclear Medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 1995, vol. 16, (no. 1), p. 46-52.
- [302] ORTH, V. H., REHM, M., HALLER, M., et al. *Blood volume measurement - state-of-the-art*. *Anaesthesist*, 2001, vol. 50, (no. 8), p. 562-568.
- [303] JONES, J. G., and WARDROP, C. A. J. *Measurement of blood volume in surgical and intensive care practice*. *British Journal of Anaesthesia*, 2000, vol. 84, (no. 2), p. 226-235.
- [304] CARON, A., MAYER, J. C., MENU, P., et al. *Measurement of blood volume after haemodilution with haemoglobin-based oxygen carriers by a radiolabelled-albumin method*. *Transfusion Medicine*, 2001, vol. 11, (no. 6), p. 433-442.
- [305] IMAI, T., MITAKA, C., NOSAKA, T., et al. *Accuracy and repeatability of blood volume measurement by pulse dye densitometry compared to the conventional method using Cr-51-labeled red blood cells*. *Intensive Care Medicine*, 2000, vol. 26, (no. 9), p. 1343-1349.
- [306] MENTH-MEIER, S. E., IMOBERDORF, R., REGLI, B., et al. *Determination of plasma volume by indocyanine green - validation of the method and use*

in patients after cardiopulmonary bypass. Intensive Care Medicine, 2001, vol. 27, (no. 5), p. 925-929.

- [307] POULSEN, T. D., KLAUSEN, T., RICHALET, J. P., et al. *Plasma volume in acute hypoxia: comparison of a carbon monoxide rebreathing method and dye dilution with Evans' blue.* European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology, 1998, vol. 77, (no. 5), p. 457-461.
- [308] LIBRATY, D. H., ENDY, T. P., KALAYANAROOJ, S., et al. *Assessment of body fluid compartment volumes by multifrequency bioelectrical impedance spectroscopy in children with dengue.* Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2002, vol. 96, (no. 3), p. 295-299.

8 VLASTNÍ PUBLIKACE K TÉMATU PRÁCE

8.1 MONOGRAFIE

1. BLAŽEK, M., BLÁHA, M., MALÝ, J., PECKA, M., BLÁHA, V., MAŠÍN, V. *Změny parametrů metabolismu a hemostázy u familiární hypercholesterolemie v léčbě LDL-aférezou*. Nukleus HK, Hradec Králové, 2007, 136 p., ISBN 978-80-87009-16-1

8.2 PŮVODNÍ ČLÁNKY A STATĚ VE SBORNÍCÍCH

2. BLÁHA, M., MAŠÍN, V., BLÁHA, V., CERMANOVÁ, M., BLAŽEK, M., SOLICHOVÁ, D., MALÝ, J. *Tolerability and side effects of extracorporeal LDL-lowering immunoapheresis in familial hyperlipoproteinaemia*. In: Atherosklerosa 2004, Společnost patologické a klinické fyziologie ČLS JEP, Praha, 2004, p. 12-16
3. BLÁHA, M., MAŠÍN, V., SOLICHOVÁ, D., MALÝ, J. *Strategie léčby rezistentní hyperlipidémie: standardizace a optimalizace léčby LDL-aférezou*. In: Intenzivní a metabolická péče ve vnitřním lékařství, Nucleus, Hradec Králové, 2004, p. 58-59
4. BLÁHA, M., MAŠÍN, V., STRÁNSKÝ, P., BLÁHA, V., MALÝ, J., BELADA, D. *Laboratory assessment of adsorber efficacy during LDL-apheresis*. Laboratorní hematologie 2004, HK Credit, Hradec Králové, 2004, p. 77-80
5. CERMANOVÁ, M., MELICHAR, B., SOLICHOVÁ, D., BLÁHA, M., BLÁHA, V., BLAŽEK, M., MAŠÍN, V., CERMAN, J., ZADÁK, Z. *Urinary Neopterin and Microalbuminuria in Patients Treated by Low-density Lipoprotein Apheresis*. Pteridines, 2005, vol. 16, (No. 4), p. 174-183, **IF 0.538**
6. BLÁHA, M., MAŠÍN, V., STRÁNSKÝ, P., BLÁHA, V., CERMANOVÁ, M., MALÝ, J., BELADA, D. *Optimization of the therapeutic procedure during LDL-apheresis - a computerized model*. In: Transfusion and Apheresis Science, 2005, vol. 32, (No. 2), p. 149-156, **IF 0.984**
7. CERMANOVÁ, M., BLÁHA, M., BLÁHA, V., Havel, E., Vyroubal, P., ZADÁK, Z., BLAŽEK, M., MALÝ, J., MAŠÍN, V. *LDL-afézeza - zhodnocení výsledků 1000 provedených procedur*. Transfúze a hematologie dnes, 2005, vol. 11, (No. 3), p. 116-121
8. MAŠÍN, V., BLÁHA, M., STRÁNSKÝ, P., BLÁHA, V., CERMANOVÁ, M., MALÝ, R., ZAJIC, J. *Optimization Of Therapeutic Procedure During LDL-Apheresis – Verification Of The Computerized Model In The Clinical Practice*. Transfusion and Apheresis Science, 2007, vol. 36, p. 39-45. **IF 0.984**

8.2 VYBRANÉ PŘEDNÁŠKY A ABSTRAKTA

1. BLÁHA, M., MAŠÍN, V., STRÁNSKÝ, P., BLÁHA, V., MALÝ, J. *The results of the therapeutic procedure optimization during LDL-apheresis – a multivariate computerized model.* In: Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa, vol. 6, (no. Suppl. 3), 2003, p. 36-36
2. BLÁHA, M., MAŠÍN, V., STRÁNSKÝ, P., MALÝ, J. *Optimization of therapeutic procedure during LDL-apheresis: a multivariate computerized model.* In: E.S.F.H. 14th Congress; 9. pracovní dny Společnosti pro transfuzní lékařství ČLS JEP a Slovenskej hematologickej a transfuziologickej spoločnosti SLS, HK Credit, Hradec Králové, 2003, p. 56-56
3. BLÁHA, M., MAŠÍN, V., STRÁNSKÝ, P., MALÝ, J. *Optimization of therapeutic procedure during LDL-apheresis: a multivariate computerized model.* In: Transfusion Medicine and Hemotherapy, vol. 30, (no. 6), 2003, p. 306-306
4. BLÁHA, M., ZADÁK, Z., BLÁHA, V., MALÝ, J., CERMANOVÁ, M., MAŠÍN, V. *The computerized model of prediction, optimization and individualization of LDL-apheresis.* In: Acta Medica (Hradec Králové), vol. 46, (no. 2), 2003, p. 40
5. MAŠÍN, V., BLÁHA, M. *Zkušenosti z vývoje expertního systému pro optimalizaci LDL-aférez.* In: Sborník abstrakt XXVI. dnů lékařské biofyziky, 1. LF, Praha, 2003, p. 59,
6. BLÁHA, M., CERMANOVÁ, M., BLÁHA, V., MAŠÍN, V., BLAŽEK, M., SOLICHOVÁ, D., MALÝ, J. *Adverse events during long lasting LDL-apheresis in familial hyperlipoproteinemia.* In: Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa, vol. 7, (no. Suppl. 3), 2004, p. 40
7. CERMANOVÁ, M., BLÁHA, M., BLAŽEK, M., BLÁHA, V., MAŠÍN, V., MALÝ, J. *Vedlejší účinky a komplikace extrakorporální eliminace LDL-cholesterolu.* In: XVIII. Olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí), Rubico, Olomouc, 2004, p. 28-29
8. CERMANOVÁ, M., BLÁHA, M., MAŠÍN, V., BLAŽEK, M., MALÝ, J. *Zhodnocení vedlejších účinků a tolerability dlouhodobé léčby LDL-aférezou* Laboratorní hematologie 2004, HK Credit, Hradec Králové, 2004, p. 83
9. MAŠÍN, V., BLÁHA, M., CERMANOVÁ, M. *Lipid lowering immunotherapy: computer aided optimization and standardisation of the procedures.* Laboratorní hematologie 2004, HK Credit, Hradec Králové, 2004, p. 98-100
10. BLÁHA, M., CERMANOVÁ, M., MAŠÍN, V., BLAŽEK, M., JEBAVÝ, L., ŠIROKÝ, O., MALÝ, J., BELADA, D. *Performance of LDL-apheresis and its relation to the quality of the adsorbers.* In: Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa, vol. 8, (no. Suppl. 3), 2005, p. 20
11. BLÁHA, M., MAŠÍN, V., STRÁNSKÝ, P., BLÁHA, V., CERMANOVÁ, M., MALÝ, J., BLAŽEK, M., FILIP, S. *Computer controlled prediction of the optimal therapeutic procedure during LDL apheresis suitable for routine clinical practice* In: XIX. Olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí, Rubico, Olomouc, 2005, p. 35

12. BLÁHA, M., MAŠÍN, V., STRÁNSKÝ, P., BLÁHA, V., CERMANOVÁ, M., MALÝ, J., BLAŽEK, M. *Assesment of adsorber efficacy during LDL-apheresis.* In: Atheroscleroris (Supplementum), vol. 6, (no. 1), 2005, p. 102, **IF 4.140**
13. CERMANOVÁ, M., BLÁHA, M., BLAŽEK, M., BLÁHA, V., MAŠÍN, V. *Mikroalbuminurie a další ukazatele aktivity aterosklerózy u nemocných léčených LDL-aférou* In: XIX. Olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí, Rubico, Olomouc, 2005, p. 82
14. MAŠÍN, V., BLÁHA, M., CERMANOVÁ, M., BLÁHA, V., STRÁNSKÝ, P. *Computer aided optimization and standardization of the procedures in lipid lowering immunotherapy.* In: Atheroscleroris (Supplementum), vol. 6, (no. 1), 2005, p. 114, **IF 4.140**
15. MAŠÍN, V., BLÁHA, M. *Praktické přínosy expertního systému pro optimalizaci LDL aférou.* In: XXVIII. dny lékařské biofyziky, Vydavatelství MU, Brno, 2005, p. 62
16. BLÁHA, M., MAŠÍN, V., BLÁHA, V., CERMANOVÁ, M., MALÝ, J., BLAŽEK, M., Filip, S., Zajíc, J., Řeháček, V. *Predikce optimální léčebné procedury při extrakorporální eliminaci LDL-cholesterolu vhodná pro klinickou praxi.* In: Sobotka L., Novák, F., Vaňková, D.: *Klinická výživa a metabolická péče v gastroenterologii a gerontologii.* Nucleus, Hradec Králové 2006, p. 146.
17. BLÁHA, M., CERMANOVÁ, M., BLÁHA, V., MAŠÍN, V., MALÝ, J., BLAŽEK, M., MELICHAR, B. *Assessment of absorber Quality during LDL-apheresis.* In: Kubicz, p., Staško, J., Hudeček, J., Holý, P.: XIII. Slovensko-česká konferencia o tromboze a hemostáze s mezinárodní účastí, p. 61-62. ISBN 80-223-2182-6.
18. BLÁHA, M., MAŠÍN, V., STRÁNSKÝ P., BLÁHA, V., CERMANOVÁ, M., MALÝ, R., ZAJÍC, J. *Modification of the therapeutic procedure during LDL-apheresis – verification of the computerized model in the clinical practice.* In: Editors: OHD XX. Olomoucké hematologické dny. p. 114 ISBN 80-7346-065-3.
19. BLÁHA, M., MAŠÍN, V., BLÁHA, V., CERMANOVÁ, M., MALÝ, J., BLAŽEK, M., FILIP, S., ŘEHÁČEK, V., ZAJÍC, J. *Optimization of the therapeutic procedure during extracorporeal lipoprotein elimination – a computerized model.* Cor et vasa Supplementum vol. 84, (no. 4), 2006, p. 10 ISSN 0010-8650.
20. BLÁHA, M., MAŠÍN, V., BLÁHA, V., MALÝ, J., BLAŽEK, M., FILIP, S., ZIMOVÁ, R., ZAJÍC, J. *Predikce optimální léčebné procedury při extrakorporální eliminaci LDL-cholesterolu vhodná pro klinickou praxi.* Vnitřní Lékařství vol. 52, (no. 11), 2006, p. 1102.
21. BLAŽEK, M., BLÁHA, M., MAŠÍN, V., MALÝ, J., BLÁHA, V., PECKA, M. *Racionalizace léčby LDL-aférou pomocí sledování funkčních změn primární hemostázy – možnosti využití analyzátoru PF-100 a modifikovaných vyšetření agregace trombocytů.* Laboratorní hematologie 2006, HK Credit, Hradec Králové 2006, p. 94-97. ISBN 80-86780-29-5.

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE, LÉKAŘSKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

PROBLEMATIKA EXPERTNÍHO SYSTÉMU
PRO OPTIMALIZACI LDL-AFERÉZ

PŘÍLOHY

MUDR. VLADIMÍR MAŠÍN

STUDIJNÍ PROGRAM: LÉKAŘSKÁ BIOFYZIKA

HRADEC KRÁLOVÉ, 2007

Práce byla zčásti podporována granty
IGA MZ ČR NB 7006-3, NR/8505-3, NR/9103-4, dále VZ MŠMT 111500004, MZO 00179906.

9 PŘÍLOHY

9.1 KOMPLETNÍ BIOCHEMICKÉ VÝSLEDKY

9.1.1 Ověření převzaté metodiky

Pacient č.	Procedura č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Proteklo 1 [mg]	Proteklo 2 [mg]	Proteklo 3 [mg]	Proteklo 4 [mg]
5	22	7000	8,45	0,87	0,351	3022	2328	1027	513
5	23	7000	12,41	1,64	0,515	4438	3419	1509	753
5	24	7000	6,23	0,57	0,259	2228	1716	757	378
5	25	7190	4,26	0,39	0,162	1524	1174	518	271
5	26	7100	5,58	0,59	0,221	1996	1537	678	347
5	28	7000	5,47	0,47	0,227	1956	1507	665	332
5	29	7000	6,16	1,55	0,256	2203	1697	749	374
5	30	7000	5,35	0,42	0,222	1913	1474	650	325
5	31	7000	5,27	0,51	0,219	1885	1452	641	320
5	32	7100	5,15	0,37	0,204	1842	1419	626	321
5	33	7000	5,96	0,45	0,247	2132	1642	724	362
5	34	7190	5,23	0,42	0,199	1870	1441	636	333
5	35	7000	5,99	0,60	0,249	2142	1650	728	363
5	36	6600	4,97	0,66	0,247	1777	1369	604	267
5	37	6600	5,20	0,55	0,259	1860	1433	632	279
5	38	7000	4,23	0,41	0,176	1513	1165	514	257
5	39	7000	5,94	0,50	0,247	2124	1636	722	360
5	40	7000	5,84	0,55	0,242	2089	1609	710	354
5	41	7030	8,60	1,07	0,352	3076	2369	1045	526

Pacient č.	Procedura č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Protéklo 1 [mg]	Protéklo 2 [mg]	Protéklo 3 [mg]	Protéklo 4 [mg]
5	42	7340	7,22	0,89	0,257	2582	1989	878	475
5	43	7000	7,35	0,83	0,305	2629	2025	893	446
5	44	7100	7,58	0,29	0,301	2711	2088	921	472
5	45	7100	6,99	0,64	0,277	2500	1926	850	435
5	46	7100	8,64	0,92	0,343	3090	2380	1050	538
5	47	7100	5,29	0,47	0,210	1892	1457	643	329
5	48	7100	7,98	1,00	0,317	2854	2198	970	497
5	49	7100	6,64	0,68	0,263	2375	1829	807	413
5	50	7100	6,82	0,67	0,271	2439	1879	829	425
5	51	7200	5,41	0,40	0,205	1935	1490	658	345
5	52	7000	7,71	0,92	0,320	2757	2124	937	468
5	53	7100	6,61	0,82	0,262	2364	1821	803	411
5	54	7100	5,78	0,68	0,229	2067	1592	703	360
5	55	7390	7,37	0,86	0,256	2636	2030	896	489
5	56	7100	6,08	0,41	0,241	2174	1675	739	378
5	57	7100	4,35	0,16	0,173	1556	1198	529	271
5	58	7130	6,35	0,47	0,248	2271	1749	772	398
5	59	7100	6,45	0,51	0,256	2307	1777	784	401
5	60	7100	4,11	0,17	0,163	1470	1132	500	256
5	61	7100	7,15	0,62	0,284	2557	1970	869	445
5	62	7100	5,76	0,51	0,228	2060	1587	700	359

Pacient č.	Procedura č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Proteklo 1 [mg]	Proteklo 2 [mg]	Proteklo 3 [mg]	Proteklo 4 [mg]
5	63	7150	9,73	1,31	0,377	3480	2681	1183	613
5	64	7100	4,91	0,53	0,195	1756	1353	597	306
5	65	7100	6,27	0,84	0,249	2242	1727	762	390
5	66	7660	9,32	1,36	0,287	3333	2568	1133	651
5	67	7200	7,03	0,84	0,266	2514	1937	855	448
5	68	7100	8,96	1,23	0,355	3204	2468	1089	558
5	69	7100	6,13	0,91	0,243	2192	1689	745	382
5	70	7100	9,13	1,32	0,346	3254	2483	1083	547
5	71	7250	6,77	0,88	0,239	2413	1841	803	420
5	72	7100	7,92	0,80	0,300	2823	2154	939	475
5	73	7300	5,26	0,52	0,182	1875	1431	624	330
5	74	7100	8,89	1,29	0,337	3168	2418	1054	533
5	75	7230	9,36	1,29	0,334	3336	2546	1110	579
5	76	7240	6,49	0,84	0,230	2313	1765	770	402
5	77	7100	7,32	1,20	0,277	2609	1991	868	439
5	78	7390	8,81	1,43	0,292	3140	2396	1045	563
5	79	7230	7,86	1,02	0,280	2801	2138	932	486
5	80	7100	8,94	1,56	0,339	3186	2431	1060	536
5	81	7500	5,91	0,91	0,186	2106	1607	701	386
5	82	7300	5,17	1,27	0,179	1842	1406	613	324
5	83	7300	7,28	1,14	0,251	2594	1980	863	457

Pacient č.	Procedura č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Proteklo 1 [mg]	Proteklo 2 [mg]	Proteklo 3 [mg]	Proteklo 4 [mg]
5	84	7200	5,37	0,73	0,194	1914	1460	637	330
5	85	7300	8,36	1,65	0,289	2979	2274	992	525
5	86	7100	4,78	0,79	0,181	1703	1300	567	287
5	87	7100	4,51	0,85	0,171	1607	1227	535	270
5	88	7750	4,38	0,62	0,123	1561	1191	520	299
5	89	7650	5,21	0,85	0,153	1857	1417	618	349
5	90	7850	5,33	0,96	0,143	1899	1450	632	369
5	93	7130	5,83	1,28	0,218	2078	1586	691	352
5	94	7100	8,17	1,71	0,309	2912	2222	969	490
5	95	7300	6,87	1,14	0,237	2448	1868	815	431
5	96	7100	6,44	1,16	0,244	2295	1752	764	386
5	97	7100	8,69	1,79	0,329	3097	2363	1031	521
5	98	7100	5,86	0,90	0,222	2088	1594	695	351
5	99	7100	8,19	1,86	0,310	2919	2227	971	491
5	100	7100	7,21	1,33	0,273	2569	1961	855	432
5	101	7100	7,13	1,62	0,270	2541	1939	846	428
5	102	7100	6,57	1,42	0,249	2341	1787	779	394
5	103	7100	7,87	1,83	0,298	2805	2140	933	472
5	104	7100	6,82	2,23	0,258	2430	1855	809	409
5	105	7000	7,42	1,86	0,294	2644	2018	880	434
5	106	7800	7,19	1,67	0,197	2562	1955	853	494

Pacient č.	Procedura č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Proteklo 1 [mg]	Proteklo 2 [mg]	Proteklo 3 [mg]	Proteklo 4 [mg]
5	107	7100	7,41	1,57	0,281	2641	2015	879	444
5	109	7000	6,64	1,54	0,263	2366	1806	788	388
5	1	1200	9,23	6,95	5,308	3289	0	0	0
5	2	7000	9,63	2,89	0,382	3432	2619	1142	563
5	3	7000	8,51	2,35	0,338	3033	2314	1009	498
5	4	7000	7,65	2,03	0,303	2726	2081	907	447
5	5	7000	9,51	3,04	0,377	3389	2586	1128	556
5	6	7000	7,99	1,02	0,317	2847	2173	948	467
5	7	7000	8,47	3,53	0,336	3019	2304	1005	495
5	8	7000	7,82	2,01	0,310	2787	2127	928	457
5	9	7000	7,31	1,81	0,290	2605	1988	867	427
5	10	7100	6,36	1,67	0,241	2267	1730	754	381
5	11	1060	6,52	5,12	4,000	2114	0	0	0
5	12	7000	10,29	1,53	0,408	3667	2799	1220	602
5	13	7000	7,21	0,87	0,286	2569	1961	855	422
5	14	7000	8,39	1,07	0,333	2990	2282	995	491
5	15	7250	6,31	0,99	0,223	2249	1716	748	392
5	16	7000	6,67	0,84	0,265	2377	1814	791	390
5	17	7000	8,65	1,51	0,343	3083	2353	1026	506
5	19	7000	7,09	1,04	0,281	2527	1928	841	414
5	20	7200	7,63	1,13	0,276	2719	2075	905	468

Pacient č.	Procedura č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Proteklo 1 [mg]	Proteklo 2 [mg]	Proteklo 3 [mg]	Proteklo 4 [mg]
5	22	7000	6,46	0,78	0,256	2302	1757	766	378
5	23	7000	7,17	0,96	0,284	2555	1950	850	419
5	24	7000	6,42	0,85	0,255	2288	1746	761	375
5	25	7000	9,27	0,08	0,368	3304	2521	1099	542
5	26	7000	8,17	1,11	0,324	2912	2222	969	478
5	27	7000	7,94	1,10	0,315	2830	2159	942	464
5	28	7000	9,27	1,43	0,368	3304	2521	1099	542
4	18	7000	5,39	0,91	0,357	2000	1695	843	479
4	19	7000	7,09	1,25	0,469	2630	2230	1109	630
4	20	7000	6,18	0,85	0,409	2293	1944	967	549
4	21	7000	5,27	0,72	0,349	1955	1657	825	469
4	22	7000	6,90	0,76	0,457	2560	2170	1080	613
4	23	7000	5,46	0,82	0,361	2026	1717	854	485
4	24	7000	6,83	1,03	0,452	2534	2148	1069	607
4	25	7000	6,76	0,59	0,447	2508	2126	1058	601
4	26	7150	6,27	0,91	0,392	2326	1972	981	581
4	27	7040	6,82	1,04	0,444	2530	2145	1067	613
4	28	6800	5,89	0,80	0,421	2185	1852	922	492
4	29	6800	5,01	0,91	0,358	1859	1576	784	419
4	30	6800	6,99	1,21	0,500	2593	2198	1094	584
4	31	6850	6,18	1,27	0,434	2293	1944	967	525

Pacient č.	Procedura č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Proteklo 1 [mg]	Proteklo 2 [mg]	Proteklo 3 [mg]	Proteklo 4 [mg]
4	32	7100	7,19	1,15	0,458	2667	2261	1125	657
4	33	7000	7,68	1,35	0,508	2849	2415	1202	683
4	34	7090	6,60	0,82	0,422	2449	2076	1033	602
4	35	7000	8,66	1,11	0,573	3213	2724	1355	770
4	36	7000	7,17	1,20	0,475	2660	2255	1122	637
4	37	7000	6,28	1,43	0,416	2330	1975	983	558
4	38	7000	6,28	0,91	0,416	2330	1975	983	558
4	39	7000	6,76	1,42	0,447	2508	2126	1058	601
4	40	7100	7,33	1,16	0,467	2719	2305	1147	670
4	41	7000	7,98	1,45	0,528	2960	2510	1249	709
4	42	7000	8,60	1,38	0,569	3190	2705	1346	765
4	43	7000	6,15	1,56	0,407	2282	1934	962	547
4	44	7000	6,87	1,38	0,455	2549	2161	1075	611
4	45	7000	6,87	1,52	0,455	2549	2161	1075	611
4	46	7000	6,66	1,66	0,441	2471	2095	1042	592
4	47	7000	7,80	2,11	0,516	2894	2453	1220	693
4	48	7470	3,09	1,78	0,170	1146	972	483	309
4	49	7000	6,75	1,08	0,447	2504	2123	1056	600
4	50	7000	6,25	2,10	0,414	2319	1966	978	556
4	51	7000	6,13	1,42	0,406	2274	1928	959	545
4	52	7000	7,38	1,22	0,488	2738	2321	1155	656

Pacient č.	Procedura č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Proteklo 1 [mg]	Proteklo 2 [mg]	Proteklo 3 [mg]	Proteklo 4 [mg]
4	53	7000	6,87	1,70	0,455	2549	2161	1075	611
4	54	7000	5,44	0,64	0,360	2018	1711	851	484
4	55	7000	6,00	0,72	0,397	2226	1887	939	533
4	56	7000	5,87	1,10	0,389	2178	1846	918	522
4	57	7100	8,25	1,59	0,525	3061	2595	1291	754
4	58	7000	8,88	6,91	0,588	3294	2793	1389	789
4	59	7000	8,25	1,59	0,546	3061	2595	1291	733
4	60	7000	7,51	1,35	0,497	2786	2362	1175	668
4	61	7000	5,77	1,06	0,382	2141	1815	903	513
4	62	7000	5,81	0,98	0,385	2155	1827	909	517
4	63	7100	7,87	1,79	0,501	2920	2475	1231	719
4	64	7100	6,91	1,91	0,440	2564	2173	1081	632
4	65	7100	6,75	1,75	0,430	2504	2123	1056	617
4	66	7100	7,77	2,13	0,495	2883	2444	1216	710
4	67	7100	6,37	1,12	0,406	2363	2003	997	582
4	68	7100	7,17	1,70	0,456	2660	2255	1122	655
4	69	7100	7,78	2,16	0,495	2886	2447	1217	711
4	70	7100	8,29	2,39	0,528	3075	2607	1297	758
4	1	1500	8,08	6,03	4,516	2998	556	0	0
4	2	7100	9,47	1,53	0,603	3513	2978	1482	866
4	3	7100	8,62	1,58	0,549	3198	2711	1349	788

Pacient č.	Procedura č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Proteklo 1 [mg]	Proteklo 2 [mg]	Proteklo 3 [mg]	Proteklo 4 [mg]
4	5	7100	7,85	1,41	0,500	2912	2469	1228	718
4	6	7100	7,06	1,24	0,449	2619	2220	1105	645
4	7	7100	6,68	1,35	0,425	2478	2101	1045	611
4	8	7290	7,20	1,37	0,426	2671	2264	1126	691
4	9	7100	7,34	1,25	0,467	2723	2308	1148	671
4	10	7100	8,91	1,77	0,567	3305	2802	1394	815
4	11	7100	6,50	1,27	0,414	2411	2044	1017	594
4	12	7100	5,01	0,81	0,319	1859	1576	784	458
4	13	7100	5,05	0,83	0,322	1873	1588	790	462
4	14	7100	5,50	0,95	0,350	2040	1730	861	503
4	15	7000	7,99	1,58	0,529	2964	2513	1250	710
4	16	7000	6,70	1,29	0,443	2486	2107	1048	596
4	17	7000	7,88	1,69	0,522	2923	2478	1233	701
4	18	7000	8,18	1,78	0,541	3035	2573	1280	727
4	19	7000	8,40	1,83	0,556	3116	2642	1314	747
1	1	1200	5,11	3,86	3,346	1933	0	0	0
1	2	1200	6,48	5,07	4,243	2451	0	0	0
1	4	2400	4,87	2,24	2,088	1842	1206	0	0
1	5	3000	4,64	1,97	1,610	1755	1565	0	0
1	6	4200	5,00	1,44	1,136	1891	1687	656	0
1	7	5000	6,10	1,28	1,045	2308	2058	1090	84

Pacient č.	Procedura č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Protéklo 1 [mg]	Protéklo 2 [mg]	Protéklo 3 [mg]	Protéklo 4 [mg]
1	8	6200	4,44	0,73	0,498	1680	1498	794	349
1	10	7700	4,27	0,67	0,282	1615	1440	763	551
1	11	7000	5,20	0,67	0,440	1967	1754	929	566
1	12	7000	5,02	0,75	0,425	1899	1693	897	546
1	13	7000	4,72	0,66	0,399	1785	1592	844	513
1	14	7000	4,85	0,70	0,410	1835	1636	867	527
1	15	7000	5,40	0,71	0,457	2043	1822	965	587
1	16	7000	5,12	0,67	0,433	1937	1727	915	557
1	17	7000	5,23	0,69	0,442	1978	1764	935	569
1	18	7020	4,69	0,64	0,394	1774	1582	838	513
1	19	7200	4,70	0,71	0,370	1778	1586	840	541
1	20	7000	4,62	0,60	0,391	1748	1559	826	502
1	21	7000	4,50	0,50	0,381	1702	1518	804	489
1	22	7100	4,10	0,52	0,335	1551	1383	733	459
1	23	7100	4,32	0,51	0,353	1634	1457	772	484
1	24	7100	4,42	0,52	0,361	1672	1491	790	495
1	25	7100	4,28	0,61	0,349	1619	1444	765	479
1	26	7100	4,66	0,51	0,380	1763	1572	833	522
6	1	4080	5,31	1,82	0,646	1837	1295	361	0
6	2	7100	5,21	0,74	0,133	1802	1271	502	228
6	3	7070	5,14	0,82	0,134	1778	1254	495	223

Pacient č.	Procedura č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Protéklo 1 [mg]	Protéklo 2 [mg]	Protéklo 3 [mg]	Protéklo 4 [mg]
6	4	6800	5,59	0,75	0,167	1933	1364	538	226
6	5	5800	5,05	0,95	0,253	1747	1232	486	128
6	6	6900	5,52	0,47	0,157	1909	1347	532	230
6	7	6200	5,41	1,11	0,220	1871	1320	521	175
6	8	6600	4,94	0,50	0,164	1709	1205	476	188
6	9	5600	5,57	1,28	0,309	1927	1359	536	118
6	10	7000	5,10	0,72	0,137	1764	1244	491	218
6	11	6800	5,00	0,78	0,149	1729	1220	482	202
6	12	6900	5,42	0,94	0,154	1875	1322	522	225
6	13	7090	5,55	0,79	0,143	1920	1354	535	242
6	14	6800	5,36	0,70	0,160	1854	1308	516	217
6	1	1200	6,26	5,04	3,369	2165	0	0	0
6	2	3200	5,32	2,58	1,020	1840	1298	83	0
6	3	1200	4,49	2,68	2,417	1553	0	0	0
6	4	2000	5,76	2,97	2,051	1992	786	0	0
6	5	3000	4,79	2,07	1,018	1657	1168	0	0
6	6	8000	5,03	1,24	0,081	1740	1227	484	256
6	7	5200	5,11	0,81	0,349	1767	1247	492	60
6	8	6000	4,81	0,51	0,217	1664	1173	463	140
6	9	6800	5,31	0,83	0,159	1837	1295	511	215
6	10	7000	5,66	0,75	0,153	1958	1381	545	241

Pacient č.	Procedura č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Proteklo 1 [mg]	Proteklo 2 [mg]	Proteklo 3 [mg]	Proteklo 4 [mg]
6	11	2800	5,74	2,67	1,352	1985	1301	0	0
6	12	7000	6,37	0,93	0,172	2203	1554	614	272
6	14	7000	7,06	0,91	0,190	2442	1722	680	301
6	15	7000	7,08	0,87	0,191	2449	1727	682	302
6	16	7000	6,70	0,93	0,181	2317	1634	645	286
6	17	6600	6,28	0,99	0,208	2172	1532	605	239
6	18	7000	6,88	1,03	0,185	2380	1678	663	294
3	28	4000	4,50	1,51	0,934	1665	1401	442	0
3	29	4300	4,03	1,19	0,743	1491	1254	488	0
3	30	4500	3,85	1,28	0,657	1424	1198	519	0
3	31	5000	4,13	1,15	0,579	1528	1286	634	47
3	32	5000	4,16	1,07	0,583	1539	1295	638	47
3	33	5000	3,85	1,14	0,539	1424	1198	591	43
3	34	5000	4,16	1,11	0,583	1539	1295	638	47
3	35	5000	3,63	1,09	0,509	1343	1130	557	41
3	36	5000	4,01	1,04	0,562	1483	1248	615	45
3	37	5000	3,96	0,92	0,555	1465	1233	608	45
3	38	5000	4,12	1,17	0,577	1524	1282	632	46
3	39	5000	4,23	1,27	0,593	1565	1317	649	48
3	41	5000	4,66	1,06	0,653	1724	1451	715	53
3	1	1350	3,99	2,88	2,347	1476	140	0	0

Pacient č.	Procedura č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Protéklo 1 [mg]	Protéklo 2 [mg]	Protéklo 3 [mg]	Protéklo 4 [mg]
3	2	1250	4,35	3,36	2,661	1609	52	0	0
3	3	1760	4,35	3,02	2,178	1609	528	0	0
3	4	2800	4,11	1,80	1,367	1520	1178	0	0
3	5	3100	3,71	1,61	1,097	1372	1155	43	0
3	6	4430	4,02	1,07	0,705	1487	1251	523	0
3	7	5050	3,51	0,70	0,482	1298	1093	538	49
3	8	6900	3,67	0,45	0,244	1358	1142	563	307
3	9	7000	3,99	0,52	0,255	1476	1242	612	344
3	10	7120	3,53	0,37	0,215	1306	1099	542	315
3	11	7000	3,33	0,45	0,213	1232	1037	511	287
3	12	7200	3,77	0,46	0,222	1395	1173	578	343
3	13	7100	3,87	0,53	0,237	1432	1205	594	343
3	14	7270	1,92	0,67	0,110	710	598	295	178
3	16	7000	4,04	0,57	0,258	1494	1258	620	349
3	17	7000	2,91	0,46	0,186	1076	906	446	251
3	18	6200	3,82	0,77	0,334	1413	1189	586	241
3	19	5000	4,65	1,20	0,651	1720	1447	713	52
3	20	7000	4,35	0,75	0,278	1609	1354	667	375
3	21	7000	4,06	0,48	0,259	1502	1264	623	350
3	22	7000	3,02	0,52	0,193	1117	940	463	261
3	23	7000	4,14	0,99	0,264	1531	1289	635	357

Pacient č.	Procedura č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Proteklo 1 [mg]	Proteklo 2 [mg]	Proteklo 3 [mg]	Proteklo 4 [mg]
3	24	7000	3,82	0,82	0,244	1413	1189	586	330
3	25	7100	3,93	1,34	0,241	1454	1223	603	349
3	26	7000	3,65	0,75	0,233	1350	1136	560	315
3	27	6300	4,17	1,06	0,350	1543	1298	640	277
3	28	5000	3,77	1,16	0,528	1395	1173	578	42
3	29	7000	3,60	0,81	0,230	1332	1121	552	311
3	30	7000	4,64	1,12	0,296	1716	1444	712	400
3	31	7000	4,32	1,32	0,276	1598	1345	663	373
3	32	7000	3,79	0,84	0,242	1402	1180	581	327
3	33	7000	4,66	1,10	0,297	1724	1451	715	402
3	34	7000	4,73	1,06	0,302	1750	1472	726	408
3	35	7000	4,84	1,13	0,309	1790	1507	743	418
3	36	7200	5,60	1,15	0,330	2072	1743	859	510
3	37	7000	4,38	1,00	0,280	1620	1363	672	378
3	38	7000	4,43	1,11	0,283	1639	1379	680	382
3	39	7000	4,33	1,14	0,276	1602	1348	664	374
3	40	7000	4,35	1,05	0,278	1609	1354	667	375
2	41	6800	2,25	0,28	0,140	825	679	325	167
2	43	6800	2,20	0,34	0,136	807	664	318	163
2	45	6800	4,83	2,96	0,300	1771	1457	698	359
2	47	6800	2,29	0,08	0,142	840	691	331	170

Pacient č.	Procedura č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Proteklo 1 [mg]	Proteklo 2 [mg]	Proteklo 3 [mg]	Proteklo 4 [mg]
2	49	6830	2,50	0,08	0,153	917	754	361	187
2	50	6800	2,89	0,08	0,179	1060	872	418	215
2	51	6800	2,38	0,08	0,148	873	718	344	177
2	52	6800	3,25	0,08	0,202	1192	980	470	241
2	53	6800	2,82	0,08	0,175	1034	851	408	209
2	54	6800	1,81	0,08	0,112	664	546	262	134
2	57	6800	2,96	0,08	0,184	1085	893	428	220
2	58	6800	2,28	0,08	0,141	836	688	329	169
2	59	6800	2,72	0,08	0,169	997	820	393	202
2	60	6800	2,68	0,08	0,166	983	808	387	199
2	62	6800	2,20	0,08	0,136	807	664	318	163
2	64	6800	2,27	0,08	0,141	832	685	328	169
2	65	6800	2,61	0,08	0,162	957	787	377	194
2	66	6800	2,34	0,08	0,145	858	706	338	174
2	68	6900	2,66	0,08	0,158	975	802	384	204
2	69	5900	3,35	0,08	0,300	1229	1011	484	161
2	70	6800	4,40	0,08	0,273	1614	1327	636	327
2	72	6800	2,42	0,19	0,150	887	730	350	180
2	73	7000	1,89	0,08	0,108	693	570	273	149
2	74	1200	1,66	1,13	1,016	609	0	0	0
2	75	1200	2,24	1,28	1,371	821	0	0	0

Pacient č.	Procedura č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Proteklo 1 [mg]	Proteklo 2 [mg]	Proteklo 3 [mg]	Proteklo 4 [mg]
2	76	1400	2,11	1,22	1,190	774	96	0	0
2	78	3000	1,88	0,74	0,551	689	567	0	0
2	79	4000	2,57	1,15	0,501	942	775	239	0
2	80	5000	2,10	0,37	0,272	770	633	303	22
2	81	6000	2,06	0,05	0,177	755	621	298	106
2	1	7000	1,63	0,22	0,093	598	492	236	129
2	2	7000	2,45	0,25	0,140	898	739	354	193
2	3	7000	2,44	0,28	0,139	895	736	353	192
2	4	7000	2,86	0,30	0,163	1049	863	413	225
2	5	7000	2,81	0,27	0,161	1030	848	406	222
2	6	7000	2,73	0,22	0,156	1001	824	395	215
2	7	7000	2,12	0,17	0,121	777	640	306	167
2	8	7000	2,61	0,28	0,149	957	787	377	206
2	9	6400	2,68	0,24	0,196	983	808	387	171
2	10	7000	3,18	0,30	0,182	1166	959	460	251
2	11	7000	2,83	0,33	0,162	1038	854	409	223
7	1	800	3,04	2,00	2,077	782	0	0	0
7	2	800	3,28	2,33	2,241	844	0	0	0
7	3	1400	2,86	2,63	1,468	1011	119	0	0
7	4	2000	2,93	0,90	1,130	1035	425	0	0
7	5	3000	2,16	0,37	0,517	763	570	0	0

Pacient č.	Procedura č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Protéklo 1 [mg]	Protéklo 2 [mg]	Protéklo 3 [mg]	Protéklo 4 [mg]
7	6	4000	2,63	0,13	0,391	929	694	194	0
7	7	4500	3,32	0,27	0,389	1173	876	330	0
7	8	6220	3,12	0,08	0,161	1103	823	349	126
7	9	6550	2,17	0,08	0,096	767	573	243	101
7	10	6000	2,83	0,15	0,162	1000	747	317	102
7	11	7000	2,44	0,08	0,087	862	644	273	131
7	12	7000	2,41	0,02	0,086	852	636	270	129
7	13	6750	2,81	0,12	0,113	993	741	314	140
7	14	7000	2,04	0,08	0,073	721	538	228	109
7	15	7000	1,98	0,08	0,071	700	522	222	106
7	16	7000	3,02	0,05	0,108	1067	797	338	162
7	17	6800	2,47	0,17	0,097	873	652	276	125
7	18	7000	2,92	0,05	0,104	1032	770	327	156
7	19	7000	3,08	0,08	0,110	1088	813	345	165
7	20	7000	2,56	0,08	0,091	905	675	287	137
7	21	7000	2,81	0,08	0,100	993	741	314	150
7	22	7000	2,81	0,08	0,100	993	741	314	150
7	23	4800	2,72	0,08	0,276	961	718	304	0
7	24	5000	3,68	0,29	0,340	1301	971	412	28
7	25	5050	2,88	0,16	0,260	1018	760	322	27
7	26	5000	2,98	0,20	0,275	1053	786	334	22

Pacient č.	Procedura č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Proteklo 1 [mg]	Proteklo 2 [mg]	Proteklo 3 [mg]	Proteklo 4 [mg]
7	27	5000	3,09	0,20	0,285	1092	815	346	23
7	28	5000	2,95	0,19	0,272	1043	778	330	22
7	29	5000	2,79	0,18	0,258	986	736	312	21
7	30	1800	3,76	1,43	1,595	1329	428	0	0
7	31	5000	3,36	0,33	0,310	1187	886	376	25
7	32	5000	3,13	0,22	0,289	1106	826	350	23
7	33	5000	3,27	0,23	0,302	1156	863	366	25
7	34	5000	3,25	0,20	0,300	1149	857	364	24
Statistika									
Normalita		0,0000	0,1357	0,0000	0,0000	0,1849	0,3306	0,2007	0,9966
Medián		7000	5,310	0,910	0,300	1899	1490	682	357
Min		800	1,630	0,020	0,071	598	0	0	0
Max		8000	12,410	6,950	5,308	4438	3419	1509	866
Průměr			5,407			1957	1507	682	341
Sm. odch.			2,037			737	657	340	218

Tab. 7: Kompletní výsledky retrospektivní analýzy provedených procedur

Legenda: Pacient č. – označení pacienta; Procedura č. – počet použití dané sady kolon; Ošetřený objem plazmy – objem plazmy celkem promytý adsorpčními kolonami za celou proceduru; LDL před – hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením procedury; LDL po – hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta po dokončení procedury; LDL po teor. – teoretická hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta po dokončení procedury za předpokladu jeho úplné eliminace kolonami – vypočítáno podle Rovnice 2; Proteklo 1 až 4 – množství LDL-cholesterolu obsažené v plasmě promyté kolonami v každém ze 4 cyklů.

9.1.2 Odvození nové metodiky

Pacient č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	TC před [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TC přepad [mmol.L ⁻¹]	LDL přepad [mmol.L ⁻¹]	HDL přepad [mmol.L ⁻¹]	TAG přepad [mmol.L ⁻¹]
5	1200	10,39	8,43	1,44	0,67	1,77	0,97	1,11	0,13
5	1800	7,37	5,96	1,2	0,33	1,71	0,69	1,02	0,1
5	1800	4,74	3,49	1,16	0,2	1,12	0,18	0,98	0,05
5	2200	3,03	1,99	0,13	0,12	0,91	0,077	0,87	0,07
5	1200	10,85	9,17	1,69	1,09	2,93	1,43	1,31	0,6
5	1800	7,95	6,22	0,65	0,15	2,95	1,48	1,31	0,57
5	1800	5,67	3,96	1,44	0,66	1,71	0,35	1,17	0,31
5	2200	3,87	2,27	1,35	0,46	1,35	0,1	1,05	0,23
5	1200	10,22	7,83	1,36	1,78	2,4	0,88	1,26	0,63
5	1800	4,96	3,65	1,28	0,51	2,07	0,65	1,13	0,4
5	1900	3,59	2,12	1,26	0,43	1,57	0,27	1,01	0,23
5	1200	12,99	10,28	1,74	1,62	2,43	1,23	1,35	0,58
5	1800	8,14	7,49	1,48	0,58	2,81	1,75	1,25	0,45
5	1800	5,92	4,66	1,32	0,55	1,48	0,41	1,1	0,24
5	2200	4,32	3,04	1,89	0,49	1,33	0,24	1,06	0,28
4	1200	10,66	7,92	0,84	5,66	3,27	1,7	0,74	3,89
4	1800	8,15	6,05	0,76	4,84	5,14	3,47	0,75	4,37
4	1800	6,51	4,66	0,84	4,58	1,64	0,47	0,67	3,16
4	2200	4,76	3,13	0,7	4,29	2,63	1,27	0,63	3,75
4	1200	6,13	4,13	0,95	3,96	1,63	0,44	0,78	2,12
4	1800	4,71	3,27	0,86	2,79	2,58	1,38	0,79	2,39

Pacient č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	TC před [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TC přepad [mmol.L ⁻¹]	LDL přepad [mmol.L ⁻¹]	HDL přepad [mmol.L ⁻¹]	TAG přepad [mmol.L ⁻¹]
4	1800	3,62	2,37	0,82	2,65	1,16	0,22	0,67	1,99
4	2200	2,76	1,53	0,79	2,42	1,31	0,29	0,68	2,29
4	1200	6,8	4,82	0,88	3,89	1,88	0,73	0,87	1,81
4	1800	5,53	4,09	0,97	2,1	3,01	1,76	0,85	2,18
4	1800	4,06	2,73	0,89	2,44	1,73	0,37	0,75	1,81
4	2200	3,14	1,88	0,89	2,14	1,57	0,4	0,7	2,26
4	1000	6,92	4,98	0,91	3,54	1,64	0,44	0,77	1,85
4	1300	5,61	4,15	0,81	2,69	3,09	1,71	0,72	2,34
4	1700	4,52	3,04	0,73	2,65	1,37	0,31	0,65	2,01
4	2000	3,42	2,04	0,69	2,6	1,81	0,65	0,61	2,75
1	1200	6,95	4,69	1,62	1,87	2,07	0,48	1,34	0,51
1	1800	5,16	3,35	1,46	0,77	1,67	0,19	1,21	0,23
1	1800	3,64	2,03	1,35	0,44	1,38	0,06	1,06	0,18
1	2300	2,93	1,36	1,32	0,37	1,37	0,03	1,09	0,3
1	1200	6,92	4,76	1,75	1,39	1,79	0,36	1,44	0,48
1	1800	5,19	3,54	1,64	0,75	1,68	0,3	1,38	0,37
1	1800	3,64	2,14	1,51	0,45	1,33	0,14	1,19	0,2
1	2330	2,75	1,3	1,47	0,32	1,32		1,23	0,3
1	1800	3,5	2,16	0,22	0,47	1,45	0,12	1,27	0,3
1	2300	2,74	1,33	1,4	0,41	1,36	0,07	1,23	0,24
6	1800	6,67	4,86	1,34	2,13	1,82	0,51	1,07	1,15
6	1800	4,66	3,08	1,3	1,31	1,47	0,26	0,96	0,93

Pacient č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	TC před [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TC přepad [mmol.L ⁻¹]	LDL přepad [mmol.L ⁻¹]	HDL přepad [mmol.L ⁻¹]	TAG přepad [mmol.L ⁻¹]
6	2200	3,39	1,99	1,14	1,31	1,26	0,12	0,85	0,93
6	1200	8,89	6,64	1,46	3,91	2,71	1,15	1,23	2,3
6	1800	6,51	4,81	1,43	2,58	1,97	0,7	1,15	1,62
6	1800	4,37	3,03	1,37	1,61	1,35	0,29	1,01	1,21
6	2000	2,94	1,69	1,13	1,49				
3	1200	6,41	4,5	1,49	1,63	2,29	1,09	1,19	0,61
3	1800	5,04	3,5	1,26	0,98	2,68	1,19	1,24	0,62
3	1800	4,28	2,56	1,33	0,84	1,99	0,58	1,14	0,54
3	2200	3,48	1,84	1,29	0,89	1,79	0,39	1,07	0,69
3	1200	7,04	4,85	1,61	1,81	3,18	1,52	1,38	0,6
3	1800	5,63	3,83	1,55	0,79	3,08	1,34	1,36	0,7
3	1800	4,61	2,82	1,5	0,72	2,33	0,74	1,29	0,48
3	2200	3,95	2,06	1,4	0,67	1,71	0,46	1,15	0,71
3	1200	6,59	4,51	1,64	1,93	2,5	1,05	1,35	0,57
3	1800	4,45	3,58	0,27	0,63	2,46	1,09	1,31	0,52
3	1800	4,13	2,56	1,39	0,71	1,66	0,43	1,22	0,54
3	2200	3,27	1,76	1,23	0,79	1,56	0,34	1,14	0,63
2	1200	5,38	3,09	1,05	4,56	1,46		0,8	2,56
2	1800	3,86	2,03	0,86	3,29	1,31	0,08	0,67	2,04
2	1800	2,76	1,18	0,82	2,59	1,14	0,05	0,62	1,64
2	2200	2,17	0,69	0,76	2,53	1,08		0,58	1,68
2	1200	5,2	2,81	0,99	4,8	1,44		0,8	2,64

Pacient č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	TC před [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TC přepad [mmol.L ⁻¹]	LDL přepad [mmol.L ⁻¹]	HDL přepad [mmol.L ⁻¹]	TAG přepad [mmol.L ⁻¹]
2	1800	3,76	1,28	0,53	1,15	1,46	0,11	0,76	2,6
2	1800	2,91	0,78	0,84	3,31	1,22		0,67	2,23
2	2200	2,36	0,39	0,77	2,94	1,21		0,68	2,21
2	1200	5,74	3,39	1,04	4,73	1,54	0,17	0,88	2,11
2	1800	4,3	2,62	1,09	2,76	1,79	0,17	0,77	1,96
2	1800	3,09	1,46	0,88	2,36	1,28	0,04	0,7	1,71
2	2200	2,31	0,83	0,83	2,28	1,27	0,04	0,75	1,64
7	1200	5,41	2,59	2,31	1,67	1,96	0,05	1,61	0,37
7	1800	3,59	1,47	1,82	0,47	1,57	0,02	1,3	0,18
7	2000	2,59	0,6	1,66	0,39	1,54	0,077	1,3	0,21
7	1200	4,9	2,53	2,36	1,01	1,62	0,05	imf.	0,27
7	1200	5,58	2,91	2,62	1,17	1,78	0,05	1,7	0,32
7	1800	3,62	1,65	1,94	0,54	1,69	0,05	1,69	0,18
7	2000	2,59	0,66	1,76	0,42	1,57	0,05	1,51	0,21
8	1200	8,14	5,73	2,07	1,44	1,86	0,35	1,46	0,42
8	1800	5,35	3,61	1,6	0,82	2,48	1,03	1,45	0,49
8	1800	4,01	2,37	1,57	0,59	1,48	0,11	1,32	0,32
8	2200	2,94	1,41	1,52	0,4	1,51	0,15	1,28	0,24
8	1200	8,05	5,57	2,07	0,83	2,24	0,52	1,56	0,35
8	1800	5,69	3,7	0,25	0,64	2,86	1,06	1,51	0,39
8	1800	4,2	2,33	1,66	0,53	1,62	0,1	1,33	0,2
8	2200	2,97	1,3	1,52	0,32	1,63	0,15	1,28	0,3

Pacient č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	TC před [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TC přepad [mmol.L ⁻¹]	LDL přepad [mmol.L ⁻¹]	HDL přepad [mmol.L ⁻¹]	TAG přepad [mmol.L ⁻¹]
8	1200	8,02	5,24	1,81	0,76	1,87	0,21	1,47	0,05
8	1800	5,64	3,86	1,7	0,27	1,8	0,21	1,39	0,04
8	1800	3,77	2,09	1,63	0,17	1,58	0,08	1,34	0,13
8	2000	2,57	1,05	1,39	0,25	1,38	0,04	1,15	0,1
8	1200	8,12	5,77	2,02	0,86	1,94	0,25	1,51	0,07
8	1800	3,81	2,52	1,19	0,28	1,75	0,21	1,28	0,09
8	1800	3,1	1,64	1,35	0,24	1,57	0,09	1,24	0,04
8	2000	2,25	0,94	1,2	0,15	1,45	0,04	1,2	0,03
Normalita	0,1042	0,0000	0,0001	0,8428	0,0001	0,0000	0,0000	0,6477	0,0000
Medián	1800	4,610	2,910	1,330	0,980	1,665	0,325	1,150	0,540
Min	1000	2,170	0,390	0,130	0,120	0,910	0,020	0,580	0,030
Max	2330	12,990	10,280	2,620	5,660	5,140	3,470	1,700	4,370
Průměr	1733			1,274				1,094	
Sm. odch.	360			0,467				0,289	

Tab. 9: Kompletní výsledky vyšetření lipidů v rámci prospektivní analýzy 95 terapeutických cyklů použitých při odvození nové metody

Legenda: Ošetřený objem plazmy – objem plazmy celkem promytý adsorpční kolonou v daném cyklu; TC před – hladina celkového cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením cyklu; TC přepad – hladina celkového cholesterolu v plasmě na výstupu kolony; LDL před – hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením cyklu; LDL přepad – hladina LDL-cholesterolu v plasmě na výstupu kolony; HDL před – hladina HDL-cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením cyklu; HDL přepad – hladina HDL-cholesterolu v plasmě na výstupu kolony; TAG před – hladina TAG v plasmě pacienta před zahájením cyklu; TAG přepad – hladina TAG v plasmě na výstupu kolony

Pacient č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	LDL přeřad [mmol.L ⁻¹]	PV [mL]	Δ LDL [mg]	Proteklo [mg]	V teor [mL]
5	1200	8,43	5,96	4,89	0,97	2204	2105	3016	764
5	1800	5,96	3,49	2,63	0,69	2204	2105	2835	1180
5	1800	3,49	1,99	1,54	0,18	2204	1278	1660	1238
5	2200	1,99	0,95	0,73	0,077	2204	886	1071	1630
5	1200	9,17	6,22	5,32	1,43	2204	2514	3281	856
5	1800	6,22	3,96	2,75	1,48	2204	1926	2958	995
5	1800	3,96	2,27	1,75	0,35	2204	1440	1884	1226
5	2200	2,27	1,04	0,84	0,1	2204	1048	1222	1720
5	1200	7,83	3,65	4,54	0,88	2204	3562	2802	1682
5	1800	3,65	2,12	1,61	0,65	2204	1304	1736	1197
5	1900	2,12	0,98	0,90	0,27	2204	972	1044	1701
5	1200	10,28	7,49	5,96	1,23	2204	2378	3678	698
5	1800	7,49	4,66	3,31	1,75	2204	2412	3562	1046
5	1800	4,66	3,04	2,06	0,41	2204	1381	2216	941
5	2200	3,04	1,59	1,12	0,24	2204	1236	1636	1428
4	1200	7,92	6,05	5,44	1,7	3201	2315	3065	862
4	1800	6,05	4,66	3,45	3,47	3201	1720	3221	836
4	1800	4,66	3,13	2,66	0,47	3201	1894	2481	1274
4	2200	3,13	2,01	1,57	1,27	3201	1386	1926	1418
4	1200	4,13	3,27	2,84	0,44	3201	1064	1598	747
4	1800	3,27	2,37	1,86	1,38	3201	1114	1741	1030
4	1800	2,37	1,53	1,35	0,22	3201	1040	1262	1401

Pacient č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	LDL přeřad [mmol.L ⁻¹]	PV [mL]	Δ LDL [mg]	Protoklo [mg]	V teor [mL]
4	2200	1,53	0,68	0,77	0,29	3201	1052	941	2596
4	1200	4,82	4,09	3,31	0,73	3201	904	1865	526
4	1800	4,09	2,73	2,33	1,76	3201	1683	2177	1294
4	1800	2,73	1,88	1,56	0,37	3201	1052	1453	1194
4	2200	1,88	1,12	0,95	0,4	3201	941	1157	1658
4	1000	4,98	4,15	3,64	0,44	3201	1027	1654	584
4	1300	4,15	3,04	2,76	1,71	3201	1374	1714	996
4	1700	3,04	2,04	1,79	0,31	3201	1238	1550	1277
4	2000	2,04	1,25	1,09	0,65	3201	978	1173	1568
1	1200	4,69	3,35	3,09	0,48	2871	1488	1779	966
1	1800	3,35	2,03	1,79	0,19	2871	1465	1732	1438
1	1800	2,03	1,36	1,08	0,06	2871	744	1050	1150
1	2300	1,36	0,71	0,61	0,03	2871	722	832	1866
1	1200	4,76	3,54	3,13	0,36	2871	1354	1805	850
1	1800	3,54	2,14	1,89	0,3	2871	1554	1830	1445
1	1800	2,14	1,3	1,14	0,14	2871	933	1107	1431
1	2330	1,3	0,61	0,58		2871	766	802	2172
1	1800	2,16	1,33	1,15	0,12	2871	921	1117	1392
1	2300	1,33	0,63	0,60	0,07	2871	777	814	2145
6	1800	4,86	3,08	2,41	0,51	2561	1763	2430	1168
6	1800	3,08	1,99	1,53	0,26	2561	1079	1540	1119
6	2200	1,99	0,94	0,84	0,12	2561	1040	1136	1921

Pacient č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	LDL přeпад [mmol.L ⁻¹]	PV [mL]	Δ LDL [mg]	Protéklo [mg]	V teor [mL]
6	1200	6,64	4,81	4,16	1,15	2561	1812	2460	826
6	1800	4,81	3,03	2,38	0,7	2561	1763	2405	1184
6	1800	3,03	1,69	1,50	0,29	2561	1327	1515	1495
6	2000	1,69	0,84	0,77		2561	842	907	1790
3	1200	4,5	3,5	3,07	1,09	3141	1215	1735	789
3	1800	3,5	2,56	1,97	1,19	3141	1142	1854	982
3	1800	2,56	1,84	1,44	0,58	3141	874	1356	1037
3	2200	1,84	1,11	0,91	0,39	3141	887	1125	1587
3	1200	4,85	3,83	3,31	1,52	3141	1239	1870	742
3	1800	3,83	2,82	2,16	1,34	3141	1227	2029	962
3	1800	2,82	2,06	1,59	0,74	3141	923	1494	986
3	2200	2,06	1,19	1,02	0,46	3141	1057	1260	1724
3	1200	4,51	3,58	3,08	1,05	3141	1130	1739	725
3	1800	3,58	2,56	2,02	1,09	3141	1239	1897	1053
3	1800	2,56	1,76	1,44	0,43	3141	972	1356	1177
3	2200	1,76	1,11	0,87	0,34	3141	789	1077	1448
2	1200	3,09	2,03	2,09		3055	1252	1186	1284
2	1800	2,03	1,18	1,13	0,08	3055	1004	1068	1657
2	1800	1,18	0,69	0,65	0,05	3055	579	621	1639
2	2200	0,69	0,32	0,34		3055	437	418	2347
2	1200	2,81	1,28	1,90		3055	1807	1078	2402
2	1800	1,28	0,78	0,71	0,11	3055	591	673	1513

Pacient č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	LDL přeřad [mmol.L ⁻¹]	PV [mL]	Δ LDL [mg]	Protéklo [mg]	V teor [mL]
2	1800	0,78	0,39	0,43		3055	461	410	2118
2	2200	0,39	0,38	0,19		3055	12	236	79
2	1200	3,39	2,62	2,29	0,17	3055	910	1301	787
2	1800	2,62	1,46	1,45	0,17	3055	1370	1378	1786
2	1800	1,46	0,83	0,81	0,04	3055	744	768	1725
2	2200	0,83	0,35	0,40	0,04	3055	567	503	2638
7	1200	2,59	1,47	1,43	0,05	2015	873	906	1141
7	1800	1,47	0,6	0,60	0,02	2015	678	677	1806
7	2000	0,6	0,21	0,22	0,077	2015	304	294	2115
7	1200	2,53	1,58	1,39	0,05	2015	740	885	949
7	1200	2,91	1,65	1,60	0,05	2015	982	1017	1143
7	1800	1,65	0,66	0,68	0,05	2015	771	759	1846
7	2000	0,66	0,2	0,24	0,05	2015	358	324	2406
8	1200	5,73	3,61	3,44	0,35	2358	1933	2084	1089
8	1800	3,61	2,37	1,68	1,03	2358	1131	1757	992
8	1800	2,37	1,41	1,10	0,11	2358	875	1154	1225
8	2200	1,41	0,7	0,55	0,15	2358	647	780	1651
8	1200	5,57	3,7	3,35	0,52	2358	1705	2026	965
8	1800	3,7	2,33	1,72	1,06	2358	1249	1801	1090
8	1800	2,33	1,3	1,09	0,1	2358	939	1134	1376
8	2200	1,3	0,64	0,51	0,15	2358	602	719	1671
8	1200	5,24	3,86	3,15	0,21	2358	1258	1906	721

Pacient č.	Ošetřený objem plazmy [mL]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	LDL přeřad [mmol.L ⁻¹]	PV [mL]	Δ LDL [mg]	Proteklo [mg]	V teor [mL]
8	1800	3,86	2,09	1,80	0,21	2358	1614	1879	1447
8	1800	2,09	1,05	0,97	0,08	2358	948	1017	1623
8	2000	1,05	0,47	0,45	0,04	2358	529	547	1895
8	1200	5,77	2,52	3,47	0,25	2358	2963	2098	1953
8	1800	2,52	1,64	1,17	0,21	2358	802	1227	1013
8	1800	1,64	0,94	0,76	0,09	2358	638	798	1312
8	2000	0,94	0,58	0,40	0,04	2358	328	490	1139
<i>Normalita</i>	<i>0,1042</i>	<i>0,0001</i>	<i>0,0000</i>	<i>0,0000</i>	<i>0,0000</i>	<i>0,4060</i>	<i>0,0000</i>	<i>0,0032</i>	<i>0,0541</i>
<i>Medián</i>	<i>1800</i>	<i>2,910</i>	<i>1,840</i>	<i>1,542</i>	<i>0,325</i>	<i>2871</i>	<i>1052</i>	<i>1378</i>	<i>1274</i>
<i>Min</i>	<i>1000</i>	<i>0,390</i>	<i>0,200</i>	<i>0,190</i>	<i>0,020</i>	<i>2015</i>	<i>12</i>	<i>236</i>	<i>79</i>
<i>Max</i>	<i>2330</i>	<i>10,280</i>	<i>7,490</i>	<i>5,964</i>	<i>3,470</i>	<i>3201</i>	<i>3562</i>	<i>3678</i>	<i>2638</i>
<i>Průměr</i>	<i>1733</i>	<i>3,311</i>	<i>2,133</i>	<i>1,822</i>	<i>0,533</i>	<i>2706</i>	<i>1189</i>	<i>1511</i>	<i>1344</i>
<i>Sm. odch.</i>	<i>360</i>	<i>2,008</i>	<i>1,482</i>	<i>1,255</i>	<i>0,584</i>	<i>427</i>	<i>580</i>	<i>756</i>	<i>484</i>

Tab. 10: Výsledky prospektivní analýzy 95 terapeutických cyklů použitých při odvození nové metodiky – analýza eliminace LDL-cholesterolu

Legenda: Ošetřený objem plazmy – objem plazmy celkem promytý adsorpční kolonou v daném cyklu; LDL před – hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením cyklu; LDL po – hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta po dokončení cyklu; LDL po teor. – teoretická hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta po dokončení cyklu za předpokladu jeho úplné eliminace kolonou – vypočítáno podle Rovnice 2; LDL přeřad – hladina LDL-cholesterolu v plasmě na výstupu kolony; PV – objem plazmy pacienta, vypočítaný podle Rovnice 5 resp. 6; Δ LDL – množství LDL-cholesterolu odebraného v daném cyklu; Proteklo – množství LDL-cholesterolu obsažené v plasmě promyté kapslí v každém z cyklů; V teor – objem plazmy, který obsahuje množství LDL odpovídající Δ LDL

Pacient č.	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL přeпад [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]	V teor [mL]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Teoretická kapacita [mg]	Proteklo kolonou [mg]	Reálně adsorbováno [mg]
5	10,02	7,39	0,2	750	789	7,22	2584	2477	2326
5	7,39	5,76	0,11	900	854	5,76	2037	2126	1441
5	5,76	4,12	0,18	950	927	4,12	1697	1731	1450
5	4,12	2,67	0,07	1250	1064	2,67	1356	1534	1282
5	2,67	1,27	0	1750	1352	1,27	1054	1263	1238
5	6,59	5,17	0	750	885	4,75	1870	1629	1256
5	5,17	2,88	0,31	1685	965	2,88	1574	2383	2025
5	2,88	1,77	0,12	1566	1289	1,77	1098	1263	982
5	1,77	0,96	0	1746	1844	0,82	866	836	716
5	0,96	0,51	0,07	1799	3943	0,44	698	462	398
5	7,48	5,81	0,19	750	851	5,39	2056	1849	1477
5	5,81	3,63	0,17	1150	924	3,63	1708	2030	1928
5	3,63	2,53	0,14	1187	1132	2,53	1254	1300	973
5	2,53	1,71	0,07	1350	1400	1,40	1025	997	725
5	1,71	0,86	0,06	1806	1901	0,78	854	826	752
5	7,92	6,46	0,49	800	837	5,58	2147	2067	1291
5	6,46	4,26	0,52	1300	891	4,26	1843	2477	1946
5	4,26	2,71	0,36	1300	1048	2,71	1385	1633	1371

Pacient č.	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL přeпад [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]	V teor [mL]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Teoretická kapacita [mg]	Proteklo kolonou [mg]	Reálně adsorbováno [mg]
5	2,71	1,76	0,02	1400	1339	1,76	1062	1097	840
5	1,76	0,87	0,09	2300	1853	0,87	864	987	787
5	9,13	7,15	0,77	800	806	6,43	2399	2383	1751
5	7,15	4,53	1,02	1377	862	4,53	1987	2860	2317
5	4,53	3,05	1,37	1300	1020	3,05	1441	1737	1309
5	3,05	1,31	0,45	1400	1246	1,31	1133	1235	1539
5	1,31	0,83	0,07	2300	2502	0,48	771	735	424
5	10,33	8,13	0,96	800	783	8,13	2649	2696	1946
5	8,13	4,17	1,14	1200	831	4,17	2191	2935	3502
5	4,17	2,75	0,58	1200	1058	2,75	1366	1505	1256
5	2,75	2,41	0,22	1550	1326	2,41	1070	1197	301
5	2,41	0,96	0,14	2800	1448	0,96	1000	1505	1282
5	6,88	5,52	0,32	800	873	4,85	1931	1796	1203
5	5,52	3,51	0,24	1200	941	3,51	1647	1993	1778
5	3,51	2,65	0,2	1200	1152	2,65	1229	1267	761
5	2,65	1,55	0,08	1550	1358	1,55	1050	1153	973
5	1,55	0,62	0,06	2800	2087	0,62	821	968	822
5	6,13	2,91	3,65	800	907	4,32	1774	1600	2848

Pacient č.	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL přeřad [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]	V teor [mL]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Teoretická kapacita [mg]	Proteklo kolonou [mg]	Reálně adsorbováno [mg]
5	2,91	1,85	0,19	1200	1281	1,72	1104	1051	937
5	1,85	1,27	0,22	1200	1774	1,09	883	668	513
5	1,27	0,97	0,07	1550	2596	0,64	762	553	265
5	0,97	0,31	0,15	2800	3867	0,29	700	606	584
4	4,67	3,78	0,25	900	937	3,54	1470	1419	1118
4	3,78	3,09	1,78	1300	1025	3,09	1285	1566	867
4	3,09	2	1,61	1635	1131	2,00	1141	1535	1369
4	5,2	4,29	0,53	900	900	4,29	1581	1580	1143
4	4,29	3,32	1,78	1207	970	3,32	1391	1672	1218
4	3,32	2,53	0,39	1162	1090	2,53	1189	1254	992
4	2,53	1,83	0,81	1500	1264	1,83	1025	1175	879
4	1,83	0,94	0,15	2200	1565	0,94	879	1131	1118
4	5,52	4,57	0,92	900	881	4,57	1647	1678	1193
4	4,57	3,61	2,39	1250	945	3,61	1449	1833	1206
4	3,61	2,69	0,47	1250	1047	2,69	1250	1448	1155
4	2,69	1,96	1	1500	1220	1,96	1058	1249	917
4	1,96	0,96	0,18	2228	1490	0,96	906	1222	1256
4	5,8	4,74	1,05	900	866	4,74	1706	1763	1331

Pacient č.	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL přeřad [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]	V teor [mL]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Teoretická kapacita [mg]	Proteklo kolonou [mg]	Reálně adsorbováno [mg]
4	4,74	3,65	2,6	1250	932	3,65	1485	1902	1369
4	3,65	2,74	0,65	1250	1042	2,74	1258	1464	1143
4	2,74	1,85	1,07	1661	1207	1,85	1068	1378	1118
4	1,85	0,95	0,22	2200	1553	0,95	883	1143	1130
1	5,09	4,17	0	800	926	3,85	1558	1374	1021
1	4,17	3,1	0,7	1197	1004	3,10	1366	1578	1188
1	3,1	2,66	2,44	700	1159	2,43	1143	745	488
1	4,65	3,85	0,2	900	959	3,40	1466	1389	888
1	3,85	2,68	0,24	1300	1040	2,68	1300	1556	1299
1	2,68	1,55	0,19	2000	1258	1,55	1056	1493	1254
1	1,55	0,75	0,06	2515	1860	0,75	821	1004	888
1	4,59	3,67	0,22	900	964	3,35	1454	1371	1021
1	3,67	2,47	0,22	1380	1064	2,47	1262	1555	1332
1	2,47	1,92	0,19	1400	1322	1,92	1012	1058	611
1	1,92	1,01	0,36	2343	1569	1,01	898	1189	1010
1	4,6	3,54	0,32	950	963	3,30	1456	1439	1177
1	3,54	2,52	0,23	1300	1083	2,52	1235	1431	1132
1	2,52	1,64	0,2	1600	1306	1,64	1023	1195	977

Pacient č.	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL přeřad [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]	V teor [mL]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Teoretická kapacita [mg]	Proteklo kolonou [mg]	Reálně adsorbováno [mg]
1	1,64	0,69	0,71	2778	1774	0,69	839	1129	1055
1	4,74	3,72	0,5	900	952	3,46	1485	1416	1132
1	3,72	2,31	0,13	1200	1057	2,31	1272	1411	1565
1	2,31	2,2	0,14	1300	1380	1,47	979	934	122
1	2,2	1,19	0,11	1800	1425	1,19	956	1138	1121
1	1,19	0,84	0,07	2310	2385	0,53	746	730	389
1	4,49	3,42	0,33	950	973	3,22	1433	1404	1188
1	3,42	2,17	0,11	1200	1102	2,17	1210	1297	1388
1	2,17	1,57	0,05	1450	1439	1,57	950	955	666
1	1,57	1,01	0,1	2000	1840	1,01	825	874	622
1	1,01	0,58	0,06	2000	2866	0,50	708	563	477
1	4,18	3,16	1,59	950	1003	3,00	1368	1307	1132
1	3,16	2,27	0,67	1200	1147	2,27	1156	1198	988
1	2,27	1,48	0,18	1500	1396	1,48	970	1025	877
1	1,48	1	0,07	1500	1936	0,88	806	669	533
1	1	0,52	0,06	2000	2900	0,50	706	557	533
6	6,59	4,52	0,21	850	865	4,73	1870	1843	2050
6	4,52	3,97	0,69	1040	993	3,97	1439	1494	545

Pacient č.	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL přeпад [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]	V teor [mL]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Teoretická kapacita [mg]	Proteklo kolonou [mg]	Reálně adsorbováno [mg]
6	3,97	2,81	0,32	1223	1052	2,81	1325	1493	1149
6	2,81	1,76	0,18	1624	1262	1,76	1083	1307	1040
6	1,76	0,79	0,11	2513	1754	0,79	864	1089	961
6	6,63	5,45	0,48	850	863	4,76	1878	1854	1169
6	5,45	3,65	0,82	1300	923	3,65	1633	2148	1783
6	3,65	2,43	0,33	1300	1095	2,43	1258	1439	1208
6	2,43	1,43	0,16	1600	1382	1,43	1004	1118	990
6	1,43	0,76	0,07	1635	2113	0,76	796	668	663
6	6,34	5,18	0,37	850	875	4,55	1818	1773	1149
6	5,18	3,32	0,23	1100	940	3,32	1577	1791	1842
6	3,32	2,31	0,16	1200	1150	2,31	1189	1230	1000
6	2,31	1,85	0	730	1430	1,74	979	567	456
3	4,85	3,62	1,5	1100	929	3,62	1508	1740	1494
3	3,62	2,67	0,16	1500	1052	2,67	1252	1669	1154
3	2,67	1,66	0,12	2000	1234	1,66	1054	1527	1227
3	1,66	0,78	0,24	2500	1702	0,78	843	1106	1069
3	4,52	3,24	0,19	1100	955	3,24	1439	1622	1555
3	3,24	1,65	0,15	1500	1111	1,65	1172	1494	1931

Pacient č.	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL přeпад [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]	V teor [mL]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Teoretická kapacita [mg]	Proteklo kolonou [mg]	Reálně adsorbováno [mg]
3	1,65	1,36	0,11	2000	1710	1,36	841	944	352
3	1,36	0,77	0,06	2500	2010	0,77	781	907	717
3	4,88	3,78	0,19	950	926	3,78	1514	1547	1336
3	3,78	2,68	0,18	1300	1031	2,68	1285	1556	1336
3	2,68	1,95	0,12	1300	1231	1,95	1056	1103	887
3	1,95	1,16	0,08	1800	1509	1,16	904	1033	960
3	1,16	0,64	0,04	2006	2336	0,61	739	665	632
3	5,21	4	0,22	950	904	4,00	1583	1651	1470
3	4	2,86	0	1200	1005	2,86	1331	1543	1385
3	2,86	2,13	0,1	1300	1187	2,13	1093	1177	887
3	2,13	1,3	0,08	1760	1421	1,30	941	1110	1008
3	1,3	0,55	0,05	2927	2094	0,55	768	957	911
3	4,64	3,7	0,15	950	945	3,70	1464	1471	1142
3	3,7	2,76	0,21	1200	1041	2,76	1268	1427	1142
3	2,76	2,06	0,14	1300	1211	2,06	1073	1136	850
3	2,06	1,35	0,08	1700	1453	1,35	927	1046	862
3	1,35	0,57	0,06	3000	2024	0,57	779	1009	947
3	5,45	4,09	0,27	950	890	4,09	1633	1728	1652

Pacient č.	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL přeпад [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]	V teor [mL]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Teoretická kapacita [mg]	Proteklo kolonou [mg]	Reálně adsorbováno [mg]
3	4,09	3,03	1,3	1100	996	3,03	1350	1468	1288
3	3,03	2,34	0,19	1200	1150	2,34	1129	1169	838
3	2,34	1,49	0,09	1450	1336	1,49	985	1051	1032
3	1,49	0,77	0,07	2100	1858	0,77	808	882	875
3	5,23	3,56	0,23	950	903	3,56	1587	1658	2028
3	3,56	2,51	0,24	1450	1061	2,51	1239	1599	1275
3	2,51	1,89	0,14	1200	1280	1,71	1020	968	753
3	1,89	1,27	0,08	1500	1544	1,17	891	872	753
3	1,27	0,66	0,05	2200	2140	0,66	762	777	741
3	5,36	4,08	0,31	950	895	4,08	1614	1699	1555
3	4,08	2,89	0,25	1200	997	2,89	1347	1573	1445
3	2,89	2,205	0,2	1200	1180	2,21	1100	1115	832
3	2,205	1,53	0,11	1400	1388	1,53	957	963	820
3	1,53	1,19	0,43	2100	1817	1,19	816	906	413
2	3,47	2,39	0,15	1300	1079	2,39	1220	1422	1282
2	2,39	1,37	1,2	2000	1326	1,37	995	1358	1211
2	1,37	0,55	0,3	2800	2016	0,55	783	973	973
2	3,92	2,72	0,1	1050	1019	2,72	1314	1348	1424

Pacient č.	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL přeпад [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]	V teor [mL]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Teoretická kapacita [mg]	Proteklo kolonou [mg]	Reálně adsorbováno [mg]
2	2,72	1,46	0,26	1350	1227	1,46	1064	1149	1496
2	1,46	1,08	0,06	1800	1906	0,81	802	769	451
2	1,08	0,31	0,03	3350	2546	0,31	723	851	914
2	3,58	2,51	0,11	1100	1062	2,51	1243	1280	1270
2	2,51	1,63	0,18	1400	1287	1,63	1020	1091	1045
2	1,63	0,89	0,05	1800	1740	0,89	837	858	878
2	0,89	0,32	0,1	2500	3192	0,39	683	589	677
2	2,73	0,74	0,09	1100	1225	1,91	1066	976	2362
2	0,74	0,31	0,52	1500	4159	0,45	652	340	510
2	0,31	0,15	0,05	2000	3473	0,16	562	176	190
2	0,15	0	0,03	2500	1245	0,00	529	99	178
2	2,62	2,04	0,06	1100	1254	1,83	1043	937	688
2	2,04	1,32	0,16	1500	1472	1,32	923	936	855
2	1,32	0,67	0,06	2000	2085	0,69	773	750	772
2	0,67	0,26	0,02	2500	4959	0,30	637	443	487
2	3,17	2,2	0,22	1100	1129	2,22	1158	1133	1151
2	2,2	1,48	0,24	1500	1399	1,48	956	1009	855
2	1,48	0,78	0,07	2000	1884	0,78	806	841	831

Pacient č.	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL přeпад [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]	V teor [mL]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Teoretická kapacita [mg]	Proteklo kolonou [mg]	Reálně adsorbováno [mg]
2	0,78	0,39	0,04	2500	3831	0,35	660	516	463
7	3,18	1,83	0,07	1300	1272	1,83	1160	1178	1052
7	1,83	0,81	0,05	1800	1930	0,75	879	842	795
7	0,81	0,32	0,23	1900	4214	0,32	666	385	382
7	3,22	1,8	0,09	1200	1263	1,77	1168	1126	1106
7	1,8	0,71	0	2000	1961	0,71	873	883	849
7	0,71	0,23	0,09	2500	3949	0,21	646	393	374
7	4,11	2,25	0,21	1200	1107	2,25	1354	1437	1449
7	2,25	0,64	0,07	2000	1614	0,64	966	1103	1254
7	0,64	0,18	0,03	2500	3740	0,19	631	354	358
7	2,97	1,63	0	1200	1327	1,64	1116	1038	1044
7	1,63	0,52	0,06	2000	2169	0,60	837	799	865
7	0,52	0,09	0,06	3383	3321	0,09	606	330	335
7	2,89	1,51	0,58	1200	1350	1,59	1100	1010	1075
7	1,51	0,9	0,02	1900	2362	0,59	812	718	475
7	0,9	0,25	0,06	3400	7606	0,17	685	571	506
7	3,14	1,75	0,15	1200	1282	1,73	1152	1098	1083
7	1,75	0,59	0,05	1900	2016	0,68	862	832	904

Pacient č.	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL přeřad [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]	V teor [mL]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Teoretická kapacita [mg]	Proteklo kolonou [mg]	Reálně adsorbováno [mg]
7	0,59	0,17	0,03	2400	3576	0,18	621	320	327
8	4,95	3,38	0,32	900	975	3,38	1529	1432	1432
8	3,38	2,31	0,17	1100	1165	2,12	1202	1149	976
8	2,31	1,46	0,11	1450	1473	1,25	979	967	775
8	1,46	0,66	0,08	2500	2174	0,66	802	870	729
8	6,71	5,11	4,9	900	874	5,11	1895	1941	1459
8	5,11	3,11	1,08	1300	963	3,11	1562	1975	1824
8	3,11	0,96	0,17	1550	1220	0,96	1145	1366	1960
8	0,96	0,7	0,09	2616	3759	0,32	698	587	237
8	4,87	3,44	0,31	900	981	3,32	1512	1409	1304
8	3,44	2,23	0,27	1300	1154	2,23	1214	1329	1103
8	2,23	1,36	0,13	1550	1511	1,36	962	980	793
8	1,36	0,47	0,07	3200	2343	0,47	781	921	812
8	5,68	4,04	3,3	950	925	4,04	1681	1717	1495
8	4,04	2,48	0,33	1356	1065	2,48	1339	1611	1422
8	2,48	1,63	0,12	1450	1403	1,63	1014	1039	775
8	1,63	0,68	0,09	2450	1953	0,68	837	960	866
8	5,78	4,01		900	919	3,95	1701	1672	1614

Pacient č.	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	LDL přepad [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]	V teor [mL]	LDL po teor. [mmol.L ⁻¹]	Teoretická kapacita [mg]	Proteklo kolonou [mg]	Reálně adsorbováno [mg]
8	4,01	2,53		1200	1069	2,53	1333	1458	1350
8	2,53	1,51		1400	1385	1,51	1025	1033	930
8	1,51	0,96		1500	2101	0,80	812	648	502
8	0,96	0,46		2070	3759	0,40	698	511	456
<i>Normalita</i>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,000
<i>Medián</i>	2,84	1,85	0,17	1367	1245	1,80	1088	1183	1036
<i>Min</i>	0,15	0,00	0,00	700	783	0,00	529	99	122
<i>Max</i>	10,33	8,13	4,90	3400	7606	8,13	2649	2935	3502
<i>Průměr</i>	3,22	2,17	0,37	1543	1534	2,13	1168	1239	1068
<i>Sm. odch.</i>	1,88	1,52	0,63	594	890	1,47	391	486	483

Tab. 13: Výsledky prospektivní analýzy 202 terapeutických cyklů použitých při ověření nové metodiky – analýza eliminace LDL-cholesterolu

Legenda: LDL před – hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením cyklu; LDL po – hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta po dokončení cyklu; LDL přepad – hladina LDL-cholesterolu v plasmě na výstupu kolony; Ošetřený objem plazmy – objem plazmy celkem promytý adsorpční kolonou v daném cyklu; V teor – objem plazmy, jež by měl být ošetřen pro optimální využití efektivní adsorpční kapacity kolony dle Rovnice 4a; LDL po teor. – teoretická hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta po dokončení cyklu za předpokladu jeho úplné eliminace kolonou – vypočítáno podle Rovnice 2a s použitím skutečného ošetřeného objemu plazmy; Teoretická kapacita – vypočítaná efektivní adsorpční kapacita kolony dle Rovnice 8; Proteklo kolonou – množství LDL-cholesterolu obsažené v plasmě promyté kolonou dle Rovnice 7; Reálně adsorbováno – množství LDL-cholesterolu skutečně odebraného v daném cyklu

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
8	9,24	2,85	6,99	1,43	1,75	1,24	1,12	0,4	4000
8	8,11	2,81	5,91	1,44	1,74	1,44	1,03	0,31	4000
8	8,73	2,06	6,33	0,77	1,66	1,09	1,64	0,45	6000
8	7,96	2,12	5,65	0,73	1,79	1,22	1,15	0,37	5500
8	8,04	2	5,72	0,65	1,77	1,19	1,22	0,35	6000
8	8,01	2,07	5,07	0,62	1,94	1,31	0,92	0,31	6000
8	7,89	1,76	5,61	0,57	1,83	1,04	1	0,33	6800
8	8,00	2,13	5,73	0,83	1,74	1,15	1,18	0,34	5500
8	8,01	4,62	5,58	3,26	1,98	0,4	0,99	0,4	1250
8	8,93	6,32	6,61	4,77	1,75	1,39	1,26	0,47	1200
8	8,44	4,74	6,41	3,4	1,51	1,12	1,16	0,49	870
8	9,08	3,92	6,48	2,26	1,95	1,5	1,44	0,36	2320
8	8,4	3,24	5,96	1,62	2	1,48	0,97	0,31	3000
8	8,61	2,75	6,06	0,96	2,1	1,56	1	0,52	4120
8	7,43	2,4	5,15	0,76	1,77	1,46	1,14	0,39	4800
8	7,25	1,87	5,14	0,46	1,66	1,24	0,99	0,37	6000
8	8,8	1,85	6,56	0,41	1,69	1,24	1,23	0,44	7020
8	8,36	1,81	5,71	0,23	1,88	1,45	1,72	0,301	7000
8	8,48	1,85	5,97	0,34	1,87	1,42	1,28	0,21	7700
8	7,79	1,72	5,21	0,21	1,95	1,38	1,36	0,29	7000
8	9,24	1,89	6,48	0,2	2,29	1,55	1,05	0,31	7000

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
8	9,24	1,89	6,48	0,2	2,29	1,55	1,05	0,31	7050
8	8,92	2,14	6,43	0,24	2,12	1,66	0,82	0,37	7000
8	9,31	1,98	6,22	0,47	1,95	1,37	2,54	0,32	7100
8	7,7	2,09	5,44	0,55	1,84	1,33	0,94	0,47	7360
8	8,61	2,3	6,08	0,58	2,04	1,53	1,1	0,43	7100
8	8,24	1,86	5,46	0,26	1,93	1,36	1,9	0,53	7460
8	9,24	2,68	6,69	1,07	2,04	1,47	1,13	0,32	6050
8	7,42	4,91	5,27	0,24	1,84	1,4	0,68	0,47	7400
8	10,64	2,62	8,13	0,93	1,72	1,29	1,76	0,83	7200
8	8,75	1,94	6,55	0,6	1,8	1,19	0,88	0,34	7000
8	8,57	1,8	6,28	0,42	1,88	1,28	0,92	0,36	7500
8	7,57	1,73	5,6	0,31	1,57	1,19	0,84	0,5	7250
8	8,2	1,9	6,02	0,53	1,71	1,2	1,04	0,37	7360
8	7,84	1,97	7,09	0,51	0,93	1,91	0,71	0,33	7000
8	8,11	1,96	5,61	0,46	1,82	1,23	1,51	0,6	7000
8	7,78	1,74	5,26	0,38	1,99	1,36	1,17	0,44	7800
8	8,76	1,76	6,04	0,41	2,12	1,21	1,33	0,31	7200
8	8,52	2,06	6,07	1,63	2,02	0,29	0,95	0,32	7180
8	6,71	2,09	4,68	0,51	1,72	1,35	0,69	0,5	7310
8	9,37	2,1	6,75	0,64	1,75	1,26	1,86	0,44	7000
8	9,45	2,2	7,14	0,79	1,91	1,29	0,89	0,26	7000
8	8,65	2,27	6,47	0,83	1,71	1,28	1,04	0,35	7000

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
8	8,05	2,2	6,47	0,83	1,71	1,28	1,04	0,35	7400
8	7,24	1,77	5,21	0,38	1,65	1,23	0,85	0,35	7050
8	7,68	2,25	5,34	0,71	1,64	1,33	1,55	0,46	7000
8	8,01	2,04	6,09	0,83	1,43	1,11	1,08	0,23	7000
8	7,24	2	5,18	0,67	1,63	1,23	0,95	0,22	7100
8	6,9	1,8	5,05	0,54	1,54	1,17	0,69	0,2	7000
8	8,05	2,17	5,94	0,72	1,59	1,17	1,16	0,4	7000
8	7,21	1,97	5,43	0,74	1,6	1,18	0,87	0,14	6800
8	7,19	1,92	4,95	0,63	1,58	1,17	0,79	0,19	7000
8	7,13	1,83	4,68	0,56	1,62	1,21	0,99	0,16	7000
8	6,79	1,96	4,78	1,17	1,49	1,35	1,01	0,2	7000
8	7,13	1,84	4,84	0,56	1,76	1,32	0,88	0,1	7000
8	8,61	2,29	6,29	0,92	1,8	1,33	1,44	0,24	7270
8	7,91	1,95	5,2	0,8	1,51	1,14	0,98	0,22	7000
8	8,86	2,32	6,9	0,98	1,9	1,41	0,9	0,16	7000
8	7,97	1,92	5,68	0,76	1,43	1,17	1,1	0,31	7000
8	7,06	1,86	4,84	0,6	1,74	1,24	1,05	0,22	7000
8	8,31	1,69	6,14	0,85	1,86	1,33	1,03	0,19	7000
8	8,01	2,37	5,65	0,96	1,95	1,44	0,98	0,37	7000
8	7,67	2,18	5,58	0,75	1,83	1,41	0,85	0,27	7000
8	7,62	2,1	5,29	0,7	1,94	1,32	0,73	0,24	7000
8	8,28	2,28	6,17	1,1	1,64	1,19	1,04	0,35	7000

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
8	7,18	2,21	5,08	0,76	1,87	1,37	0,83	0,34	7000
8	7,55	1,92	5,09	0,6	1,92	1,32	0,91	0,48	7100
8	7,13	2,01	4,98	0,77	1,77	1,25	1,2	0,37	7000
8	6,95	3,51	4,78	0,33	2,05	1,65	0,68	0,46	1000
8	7,73	1,93	5,23	0,47	1,92	1,42	0,95	0,22	7000
8	6,85	1,83	4,7	0,46	1,82	1,31	1,28	0,2	7200
6	8,47	2,68	5,22	0,86	1,41	1,1	4,08	1,61	6950
6	7,23	2,31	4,57	0,71	1,36	1,06	2,88	1,21	6820
6	7,86	3,42	5,31	1,82	1,55	1,21	2,22	0,87	4080
6	7,73	2,39	5,21	0,74	1,29	1,03	2,74	1,58	7100
6	7,87	2,55	5,14	0,82	1,28	1,02	7,87	2,55	7070
6	8,14	2,32	5,59	0,75	1,42	1,08	2,52	1,09	6800
6	7,9	2,69	5,05	0,95	1,45	1,09	3,11	1,44	5800
6	8,05	2,59	5,52	0,47	1,6	2,1	2,07	2,1	6900
6	8,03	2,69	5,41	1,11	1,4	1,11	2,71	1,04	6200
6	7,54	2,13	4,94	0,5	1,39	1,02	2,69	1,36	6600
6	8,15	3,03	5,57	1,28	1,49	1,13	2,43	1,37	5600
6	7,8	2,49	5,05	1,12	1,38	1,19	3,05	0,41	6840
6	7,59	2,55	5,1	0,72	1,29	0,95	2,67	1,95	7000
6	7,79	2,59	5	0,78	1,58	1,16	2,7	1,4	6800
6	7,96	2,61	5,42	0,94	1,46	1,08	2,39	1,31	6900
6	8,4	2,6	5,55	0,79	1,4	1,01	3,22	1,77	7090

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
6	7,83	2,46	5,36	0,7	1,48	1,06	2,21	1,63	6800
6	8,85	6,88	6,26	5,04	1,49	1,17	2,45	1,48	1173
6	8,79	6,41	5,78	4,21	1,51	1,1	3,34	2,45	1200
6	7,89	4,39	5,32	2,58	1,41	1,13	2,55	1,56	3200
6	6,86	4,39	4,49	2,68	1,34	1,12	2,29	1,32	1200
6	8,48	4,73	5,76	2,97	1,33	1,26	2,65	1,11	2000
6	7,56	3,6	4,79	2,07	1,38	1,17	3,08	0,79	3000
6	7,57	2,94	5,03	1,24	1,47	1,14	2,37	1,25	8000
6	7,72	2,48	5,11	0,81	1,5	1,23	2,46	0,98	5200
6	7,15	2,25	4,81	0,51	1,4	1,1	2,09	1,43	6000
6	7,65	2,16	5,31	0,83	1,44	1,26	2,33	0,73	6800
6	8,4	1,49	5,66	0,75	1,39	0,93	2,94	1,06	7000
6	7,99	4,19	5,74	2,67	1,5	1,29	2,6	1,37	2800
6	9,05	2,27	6,37	0,93	1,34	1,09	3,08	1,47	7000
6	9,35	2,1	7,06	0,91	1,48	1,01	3,29	1,27	7000
6	9,15	2,11	7,08	0,87	1,53	1,06	3,15	1,31	7000
6	8,76	2,19	6,7	0,93	1,56	1,04	2,42	0,96	7000
6	8,33	2	6,28	0,99	1,38	0,91	2,05	0,9	6600
6	9,41	2,43	6,88	1,03	1,52	1,15	5,76	1,58	7000
4	10,98	3,5	8,67	1,52	1,08	3,67	5,12	6,66	7000
4	7,66	2,27	5,39	0,91	0,99	0,91	2,84	1,35	7000
4	9,52	2,74	7,09	1,25	0,81	0,59	3,59	1,99	7000

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
4	8,91	2,83	6,18	0,85	0,83	0,59	5,45	3,21	7000
4	7,17	2,01	5,27	0,72	0,97	0,74	2,06	1,23	7000
4	9,08	2,37	6,9	0,76	0,88	0,73	2,9	1,96	7000
4	8,08	2,33	5,46	0,82	0,86	0,64	3,91	1,94	7000
4	9,31	2,68	6,83	1,03	0,95	0,72	3,4	2,07	7000
4	10,70	3,14	6,76	0,59	0,9	0,66	6,25	4,2	7000
4	8,92	2,68	6,27	0,91	0,87	0,68	3,96	2,43	7150
4	10,44	2,85	6,82	1,04	0,92	0,68	5,56	2,51	7040
4	9,98	3,03	5,89	0,8	0,65	0,61	6,5	3,43	6800
4	8,92	2,48	5,01	0,91	0,76	0,56	4,57	2,25	6800
4	10,40	3,31	6,99	1,21	0,8	0,65	5,85	3,22	6800
4	9,55	3,36	6,18	1,27	0,85	0,66	5,71	3,17	6850
4	10,40	3,15	7,19	1,15	0,9	0,67	5,47	2,96	7100
4	10,19	2,82	7,68	1,35	0,98	0,7	3,41	1,72	7000
4	9,93	2,92	6,6	0,82	1	0,83	7,82	2,82	7090
4	11,24	2,64	8,66	1,11	0,9	0,62	3,74	2,02	7000
4	9,79	2,8	7,17	1,2	0,91	0,72	3,8	1,95	7000
4	9,84	3,65	6,28	1,43	0,99	0,74	5,85	3,28	7000
4	9,84	3,44	6,28	0,91	0,99	0,61	5,88	4,27	7000
4	9,30	3,16	6,76	1,42	0,82	0,58	4,51	2,58	7000
4	10,17	2,92	7,33	1,16	0,9	0,65	4,31	2,47	7100
4	10,36	3,1	7,98	1,45	0,97	0,67	3,13	2,17	7000

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
4	10,69	2,88	8,6	1,38	0,92	0,67	2,6	1,85	7000
4	9,34	3,22	6,15	1,56	0,86	0,59	6,1	4,83	7000
4	9,96	3,21	6,87	1,38	0,92	0,66	4,6	2,6	7000
4	9,89	3,37	6,87	1,52	0,88	0,69	4,8	2,57	7000
4	8,88	3,13	6,66	1,66	0,88	0,65	2,98	1,83	7000
4	11,59	4,25	7,8	2,11	1,06	0,75	5,13	4,59	7000
4	10,20	3,33	3,09	1,78	0,94	0,74	0,99	0,74	7470
4	9,55	3,29	6,75	1,08	0,89	0,68	4,24	3,46	7000
4	9,67	3,59	6,25	2,1	0,85	0,23	6,12	2,81	7000
4	9,17	3,1	6,13	1,42	0,85	0,67	4,7	2,22	7000
4	10,28	3,46	7,38	1,22	1,01	0,7	4,21	3,42	7000
4	10,71	3,01	6,87	1,7	0,83	0,61	7	2,88	7000
4	7,33	2,31	5,44	0,64	1,01	0,67	1,95	2,22	7000
4	8,06	2,35	6	0,72	1,03	0,69	2,3	2,1	7000
4	7,87	2,46	5,87	1,1	0,91	0,68	2,42	1,5	7000
4	10,77	8,49	8,88	6,91	0,85	0,71	2,32	1,94	7000
4	10,67	3,2	8,25	1,59	0,87	0,58	3,44	2,88	7000
4	10,07	3,3	7,51	1,35	0,99	0,69	3,5	2,81	7000
4	7,56	2,31	5,77	1,06	0,85	0,65	2,08	1,34	7000
4	7,58	2,44	5,81	0,98	0,83	0,64	2,09	1,83	7000
4	9,71	3,11	7,87	1,79	0,97	0,71	2,68	2,36	7100
4	10,36	3,69	6,91	1,91	0,97	0,7	4,34	3,17	7100

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
4	10,47	3,38	6,75	1,75	1,02	0,67	4,26	3,75	7100
4	11,09	3,94	7,77	2,13	1,02	0,72	4,04	2,91	7100
4	8,84	2,71	6,37	1,12	0,91	0,67	2,01	1,83	7100
4	9,61	3,04	7,17	1,7	0,92	0,71	3,29	1,83	7100
4	9,76	3,47	7,78	2,16	0,9	0,72	2,69	2,48	7100
4	10,69	4,12	8,29	2,39	1	0,78	4,56	3,93	7100
4	10,30	7,63	8,08	6,03	0,94	0,73	4,29	4,12	1500
4	12,38	2,93	9,47	1,53	1,03	0,48	5,15	3,38	7100
4	11,13	2,95	8,62	1,58	0,95	0,75	8,62	2,71	7100
4	9,97	2,75	7,34	1,51	0,91	0,71	3,8	2,17	7000
4	10,59	2,85	7,85	1,41	0,96	0,68	5,13	3,17	7100
4	9,61	2,95	7,06	1,24	1,06	0,71	4,67	3,84	7100
4	9,07	2,73	6,68	1,35	0,91	0,7	3,52	2,47	7100
4	9,44	2,69	7,2	1,37	0,98	0,74	3,84	2,29	7290
4	10,20	3,15	7,34	1,25	0,84	0,64	7,64	1,25	7100
4	11,60	3,5	8,91	1,77	1,14	0,82	5,53	4,14	7100
4	8,93	2,98	6,5	1,27	0,95	0,81	5,23	3,75	7100
4	6,95	2,11	5,01	0,81	0,98	0,76	3,71	2,76	7100
4	7,28	2,28	5,05	0,83	0,94	0,68	4,32	3,29	7100
4	8,18	2,79	5,5	0,95	1,29	0,87	5,35	4,54	7100
4	9,87	3,04	7,99	1,58	1,14	0,84	3,46	2,53	7000
4	8,53	2,71	6,7	1,29	1,1	0,83	3,49	2,25	7000

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
4	9,75	2,89	7,88	1,69	1,01	0,66	3,22	2,18	7000
4	10,89	3,28	8,18	1,78	0,83	0,63	5,04	3,04	7000
4	11,80	3,55	8,4	1,83	0,92	0,7	6,33	4,1	7000
7	5,74	3,79	3,04	2	2,3	1,6	0,9	0,42	800
7	6,23	4,15	3,28	2,33	2,27	1,58	1,51	0,54	800
7	5,65	3,2	2,86	2,63	2,5	0,36	1,2	0,46	1400
7	5,56	2,81	2,93	0,9	2,1	1,74	1,17	0,38	2000
7	4,88	2,18	2,16	0,37	2,15	1,63	1,27	0,43	3000
7	5,44	1,85	2,63	0,13	2,27	1,54	1,19	0,39	4000
7	5,77	1,9	3,32	0,27	2,03	1,46	0,93	0,37	4500
7	5,65	1,48	3,12	0	2	1,35	1,18	0,43	6220
7	4,87	1,66	2,17	0	2,22	1,53	1,07	0,32	6550
7	5,69	1,77	2,83	0,15	2,19	1,45	1,49	0,37	6000
7	5	1,56	2,44	0	2,12	1,47	0,97	0,42	7000
7	5,15	1,6	2,41	0,02	2,23	1,45	1,14	0,3	7000
7	5,4	1,77	2,81	0,12	2,02	1,44	1,26	0,46	6750
7	4,72	1,58	2,04	0	2,18	1,46	1,1	0,32	7000
7	4,48	1,2	1,98	0	2,01	1,37	1,1	0,37	7000
7	5,96	1,68	3,02	0,05	2,43	1,52	1,14	0,24	7000
7	5,26	1,71	2,47	0,17	2,26	1,4	1,17	0,31	6800
7	5,46	1,71	2,92	0,05	1,86	1,39	1,52	0,61	7000
7	5,54	1,45	3,08	0	2,3	1,3	1,12	0,28	7000

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
7	5,42	1,51	2,56	0	2,14	1,3	1,16	0,29	7000
7	5,45	1,68	2,81	0	2,18	1,47	0,96	0,22	7000
7	5,23	1,43	2,81	0	2,03	1,25	1,36	0,34	7000
7	5,4	1,63	2,72	0	2,33	1,34	1,5	0,18	4800
7	6,32	1,7	3,68	0,29	2,49	1,5	0,92	0,23	5000
7	5,42	1,71	2,88	0,16	2,25	1,37	1,2	0,25	5050
7	5,55	1,82	2,98	0,2	2,3	1,55	1,52	0,31	5000
7	4,99	1,77	3,09	0,2	2,3	1,5	1,65	0,37	5000
7	5,58	1,85	2,95	0,19	2,41	1,65	1,45	0,36	5000
7	5,53	1,82	2,79	0,18	2,43	1,56	0,98	0,51	5000
7	6,52	3,15	3,76	1,43	2,66	1,74	0,95	0,36	1800
7	6,1	2,16	3,36	0,33	2,57	1,7	1,35	0,5	5000
7	6,09	2,09	3,13	0,22	2,64	1,78	1,45	0,15	5000
7	5,96	1,86	3,27	0,23	2,41	1,52	1,27	0,5	5000
7	5,83	1,75	3,25	0,2	2,26	1,41	1,18	0,3	5000
2	5,95	2,2	2,25	0,28	1,01	0,67	7,72	4,97	6800
2	5,8	2,06	2,2	0,34	1,01	0,66	8,6	5,7	6800
2	6,34	1,77	2,89	0	1,06	0,75	6,04	3,02	6800
2	5,78	1,8	2,38	0	1,09	0,76	5,44	3,36	6800
2	6,36	2,23	3,25	0	1	0,71	5,99	5,36	6800
2	6,15	2,23	2,82	0	1,2	0,82	6,39	4,34	6800
2	5,66	1,95	1,81	0	1,06	0,74	6,6	3,94	6800

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
2	5,8	1,87	0	0,01	1,09	0,16	6,06	3,77	6800
2	5,95	1,98	0	0	1,01	0,72	6,91	3,94	6800
2	6,58	2,26	2,96	0	1,08	0,75	6,62	4,19	6800
2	6,51	2,19	2,28	0	1,15	0,78	6,81	3,82	6800
2	5,78	2,07	2,72	0	0,88	0,68	6,08	3,5	6800
2	5,35	1,82	2,68	0	1,02	0,77	5,68	2,64	6800
2	5,81	2,26	0	0	1,04	0,76	7,66	5,13	6800
2	5,28	2,05	2,2	0	1,03	0,73	7,47	4,36	6800
2	5,16	3,76	1,95	1,45	1,11	0,8	5,19	4,73	1500
2	5,19	2,16	2,27	0	0,98	0,77	6,6	4,03	6800
2	5,85	1,09	2,61	0	1,07	0,76	6,62	4,33	6800
2	5,53	2,18	2,34	0	0,94	0,68	6,98	4,23	6800
2	7,05	2,82	2,66	0	1,14	0,71	9,21	7,3	6900
2	7,17	2,7	3,35	0	0,85	0,54	7,22	5,31	5900
2	7,6	2,7	4,4	0	0,78	0,54	6	5,31	6800
2	6,5	2,38	2,42	0,19	1,02	0,68	8,73	5,47	6800
2	4,31	1,71	1,89	0	0,78	0,55	4,59	3,01	7000
2	4,17	3,03	1,66	1,13	0,79	0,56	3,83	2,59	1200
2	4,71	3,57	2,24	1,28	0,82	0,66	5,18	3,63	1200
2	4,56	3,03	2,11	1,22	0,87	0,73	3,52	2,41	1400
2	5,77	2,91	0	0	0,96	0,73	5,57	2,79	2000
2	4,49	2,21	1,88	0,74	0,92	0,76	3,99	1,93	3000

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
2	4,93	1,97	2,57	1,15	0,9	0,7	4,07	1,83	4000
2	4,84	1,69	2,1	0,37	0,93	0,69	4,28	2,12	5000
2	4,55	1,35	2,06	0,05	1,03	0,65	3,33	1,81	6000
2	3,86	1,3	1,63	0,22	0,97	0,67	3,88	1,94	7000
2	4,44	1,43	2,45	0,25	0,94	0,69	4,24	2,7	7000
2	4,76	1,65	2,44	0,28	1,12	0,88	5,91	3,57	7000
2	4,99	1,36	2,86	0,3	1,03	0,75	4,32	1,83	7000
2	5,2	1,69	2,81	0,27	1,1	0,82	5,45	3,13	7000
2	4,79	1,3	2,73	0,22	0,99	0,7	4,14	1,94	7000
2	4,75	1,64	2,12	0,17	1,16	0,88	5,85	3,6	7000
2	4,9	1,52	2,61	0,28	1,1	0,78	5,07	2,72	7000
2	5,42	1,82	2,68	0,24	1,19	0,82	7,62	4,56	6400
2	5,15	1,39	3,18	0,3	1,2	0,84	3,65	1	7000
2	4,88	1,6	2,83	0,33	1,24	0,86	3,65	2,24	7000
2	5,5	1,63	2,91	0,3	1,07	0,77	5,52	2,68	7000
3	6,74	2,99	4,5	1,51	1,39	1,2	1,88	0,63	4000
3	6,21	2,69	4,03	1,19	1,45	1,18	1,62	0,71	4300
3	5,82	2,59	3,85	1,28	1,3	1,1	1,48	0,46	4500
3	6,41	2,65	4,13	1,15	1,41	1,17	1,93	0,74	5000
3	6,25	2,51	4,16	1,07	1,22	1,08	1,93	0,8	5000
3	6,02	2,44	3,85	1,14	1,21	1,05	2,14	1,05	5000
3	6,41	2,53	4,16	1,11	1,28	1,1	2,23	0,72	5000

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
3	5,08	2,45	3,63	1,09	1,23	1,02	2,26	0,75	5000
3	5,9	2,26	4,01	1,04	1,26	0,76	1,39	1,02	5000
3	6,22	2,45	3,96	0,92	1,35	1,08	2,13	1	5000
3	6,29	2,58	4,12	1,17	1,24	1,04	2,06	0,82	5000
3	6,32	2,69	4,23	1,27	1,32	1,03	1,71	0,86	5000
3	7,19	2,58	4,66	1,06	1,64	1,17	1,97	0,78	5000
3	6,09	4,31	3,99	2,88	1,37	1,03	1,62	0,88	1350
3	6,51	4,77	4,35	3,36	1,41	1,06	1,66	0,78	1250
3	6,78	4,64	4,35	3,02	1,4	1,13	2,28	1,09	1760
3	6,19	3,13	4,11	1,8	1,24	1,02	1,86	0,69	2800
3	5,95	3,09	3,71	1,61	1,4	1,16	1,87	0,7	3100
3	6,27	2,63	4,02	1,07	1,4	1,18	1,88	0,84	4430
3	5,72	2,39	3,51	0,7	1,41	1,2	1,78	0,82	5050
3	5,91	1,8	3,67	0,45	1,33	1,03	2,02	0,71	6900
3	6,04	1,99	3,99	0,52	1,37	1,07	1,59	0,88	7000
3	5,53	1,75	3,53	0,37	1,28	1,05	1,63	0,73	7120
3	5,65	1,83	3,33	0,45	1,31	1,07	2,25	0,68	7000
3	5,93	1,79	3,77	0,46	1,4	1,05	1,7	0,63	7200
3	6,37	2,06	3,87	0,53	1,57	1,21	2,07	0,72	7100
3	6,07	2,08	1,92	0,67	3,78	0,57	1,43	1,21	7270
3	6,15	1,98	4,04	0,57	1,44	1,1	1,49	0,69	7000
3	5,03	1,97	2,91	0,46	1,5	1,23	1,38	0,63	7000

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
3	6,13	2,43	3,82	0,77	1,58	1,31	1,62	0,87	6200
3	7,14	2,99	4,65	1,2	1,56	1,3	2,06	1,08	5000
3	6,77	2,36	4,35	0,75	1,53	1,19	198	0,94	7000
3	6,43	2,09	4,06	0,48	1,53	1,15	1,86	1,02	7000
3	6,52	2,25	3,02	0,52	1,61	1,19	2,21	1,19	7000
3	6,38	2,2	4,14	0,99	1,35	1,13	1,98	0,79	7000
3	6,06	2,13	3,82	0,82	1,32	1,06	1,69	0,87	7000
3	6,08	2,18	3,93	1,34	1,41	1,24	1,75	0,76	7100
3	6	2,19	3,65	0,75	1,46	1,19	1,47	0,57	7000
3	6,18	2,43	4,17	1,06	1,49	1,17	1,3	0,5	6300
3	5,62	2,54	3,77	1,16	1,41	1,23	1,28	0,65	5000
3	5,46	2	3,6	0,81	1,35	1,11	1,77	0,85	7000
3	6,71	2,35	4,64	1,12	1,48	1,28	2,07	0,78	7000
3	6,48	2,35	4,32	1,32	1,44	1,22	2,35	0,78	7000
3	5,73	2,06	3,79	0,84	1,3	1,05	2	1,15	7000
3	6,8	2,48	4,66	1,1	1,51	1,21	2,15	0,97	7000
3	6,86	2,42	4,73	1,06	1,82	1,58	1,5	0,73	7000
3	6,78	2,36	4,84	1,13	1,87	1,42	1,44	0,73	7000
3	7,98	2,74	5,6	1,15	1,76	1,31	3,16	1,41	7200
3	6,55	2,46	4,38	1	1,57	1,3	2,06	1,1	7000
3	6,68	2,49	4,43	1,11	1,51	1,26	2,35	0,78	7000
3	6,63	2,45	4,33	1,14	1,54	1,25	3,06	1,13	7000

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
3	6,22	2,24	4,35	1,05	1,37	1,05	1,85	0,92	7000
5	10,38	2,05	8,45	0,87	1,53	1,09	0,89	0,19	7000
5	13,81	2,57	12,41	1,64	1,13	0,86	0,59	0,16	7000
5	8,15	1,70	6,23	0,57	1,33	0,96	1,32	0,38	7000
5	5,88	1,52	4,26	0,39	1,42	1,05	0,44	0,18	7190
5	7,51	1,71	5,58	0,59	1,43	1,02	1,10	0,23	7100
5	7,45	1,77	5,47	0,47	1,67	1,21	0,69	0,19	7000
5	8,18	2,84	6,16	1,55	1,69	1,15	0,74	0,32	7000
5	7,42	1,65	5,35	0,42	1,66	1,15	0,90	0,17	7000
5	7,32	1,85	5,27	0,51	1,72	1,26	0,74	0,17	7000
5	7,00	1,62	5,15	0,37	1,56	1,18	0,65	0,15	7100
5	7,90	1,70	5,96	0,45	1,55	1,15	0,87	0,22	7000
5	7,19	1,62	5,23	0,42	1,62	1,13	0,72	0,15	7190
5	8,16	1,91	5,99	0,60	1,71	1,22	1,02	0,21	7000
5	6,88	1,82	4,97	0,66	1,61	1,09	0,66	0,16	6600
5	6,99	1,74	5,20	0,55	1,55	1,12	0,55	0,16	6600
5	6,20	1,53	4,23	0,41	1,29	0,96	1,63	0,36	7000
5	7,86	1,69	5,94	0,50	1,55	1,11	0,83	0,17	7000
5	7,78	1,84	5,84	0,55	1,71	1,22	0,46	0,16	7000
5	10,48	2,34	8,60	1,07	1,67	1,17	0,46	0,22	7030
5	8,95	2,68	7,22	0,89	1,49	1,12	0,54	0,16	7340
5	9,19	2,05	7,35	0,83	1,58	1,14	0,57	0,18	7000

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
5	9,38	1,47	7,58	0,29	1,58	1,09	0,50	0,20	7100
5	8,84	1,73	6,99	0,64	1,37	0,95	1,07	0,32	7100
5	10,49	2,20	8,64	0,92	1,62	1,17	0,51	0,24	7100
5	7,41	1,70	5,29	0,47	1,46	1,11	1,46	0,26	7100
5	9,98	2,21	7,98	1,00	1,55	1,09	0,99	0,27	7100
5	8,85	2,12	6,64	0,68	1,69	1,26	1,16	0,40	7100
5	8,76	1,98	6,82	0,67	1,52	1,18	0,93	0,30	7100
5	7,51	1,61	5,41	0,40	1,54	1,12	1,24	0,21	7200
5	9,72	2,17	7,71	0,92	1,53	1,15	1,06	0,22	7000
5	8,58	2,02	6,61	0,82	1,70	1,11	0,60	0,20	7100
5	7,51	1,83	5,78	0,68	1,49	1,10	0,53	0,12	7100
5	9,27	2,13	7,37	0,86	1,65	1,21	0,56	0,11	7390
5	8,26	1,74	6,08	0,41	1,64	1,23	1,20	0,23	7100
5	6,22	1,52	4,35	0,16	1,68	1,27	0,43	0,21	7100
5	8,31	1,81	6,35	0,47	1,69	1,28	0,72	0,14	7130
5	8,40	1,86	6,45	0,51	1,60	1,25	0,78	0,23	7100
5	5,92	1,28	4,11	0,17	1,57	1,04	0,54	0,16	7100
5	9,47	1,89	7,15	0,62	1,57	1,20	1,66	0,15	7100
5	7,32	1,62	5,76	0,51	1,39	1,00	0,49	0,25	7100
5	11,51	2,45	9,73	1,31	1,50	1,07	0,63	0,16	7150
5	6,92	1,67	4,91	0,53	1,29	1,05	1,60	0,20	7100
5	8,56	2,21	6,27	0,84	1,57	1,26	1,59	0,25	7100

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
5	11,42	2,76	9,32	1,36	1,72	1,32	0,82	0,18	7660
5	9,06	2,40	7,03	0,84	1,62	1,34	0,91	0,49	7200
5	10,94	2,81	8,96	1,23	1,78	1,38	0,44	0,24	7100
5	7,93	2,20	6,13	0,91	1,55	1,18	0,59	0,24	7100
5	11,22	2,76	9,13	1,32	1,82	1,63	0,59	0,18	7100
5	8,62	2,19	6,77	0,88	1,62	1,20	0,51	0,25	7250
5	10,16	2,45	7,92	0,80	1,93	1,40	0,69	0,41	7100
5	7,10	1,78	5,26	0,52	1,60	1,17	0,53	0,21	7300
5	10,86	2,61	8,89	1,29	1,54	1,18	0,96	0,30	7100
5	11,27	2,61	9,36	1,29	1,67	1,18	0,53	0,30	7230
5	8,62	2,31	6,49	0,84	1,79	1,36	0,76	0,25	7240
5	9,06	2,34	7,32	1,20	1,43	1,04	0,70	0,22	7100
5	10,77	2,66	8,81	1,43	1,56	1,10	0,89	0,30	7390
5	10,10	2,44	7,86	1,02	1,79	1,29	1,00	0,28	7230
5	10,60	3,10	8,36	1,65	1,63	1,28	1,36	0,43	7300
5	7,73	2,08	5,91	0,91	1,40	1,08	0,94	0,21	7500
5	6,70	1,78	5,17	1,27	1,32	0,44	0,55	0,15	7300
5	9,04	2,34	7,28	1,14	1,46	1,10	0,73	0,23	7300
5	7,19	2,02	5,37	0,73	1,59	1,16	0,51	0,30	7200
5	6,50	1,81	4,78	0,79	1,29	0,91	0,96	0,24	7100
5	5,98	1,86	4,51	0,85	1,23	0,94	0,54	0,21	7100
5	5,88	1,61	4,38	0,62	1,23	0,93	0,60	0,13	7750

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
5	7,16	2,10	5,21	0,85	1,53	1,19	0,93	0,14	7650
5	7,33	2,27	5,33	0,96	1,61	1,20	0,86	0,24	7850
5	9,82	2,84	8,05	1,56	1,50	1,18	0,61	0,23	8000
5	8,28	2,40	6,61	1,39	1,41	0,87	0,58	0,31	7130
5	7,44	2,25	5,83	1,28	1,33	0,91	0,63	0,14	7360
5	9,97	2,90	8,17	1,71	1,39	1,05	0,92	0,31	7100
5	8,21	2,11	6,87	1,14	1,15	0,82	0,43	0,34	7300
5	8,14	2,17	6,44	1,16	1,27	0,88	0,95	0,30	7100
5	10,30	2,97	8,69	1,79	1,43	1,06	0,53	0,27	7100
5	7,34	1,98	5,86	0,90	1,22	0,94	0,57	0,32	7100
5	10,11	3,28	8,19	1,86	1,53	1,29	0,86	0,29	7100
5	8,90	2,54	7,21	1,33	1,49	1,12	0,46	0,19	7100
5	8,29	2,68	7,13	1,62	1,59	1,19	0,77	0,26	7100
5	8,59	2,88	6,57	1,42	1,51	1,13	0,46	0,15	7100
5	9,94	2,32	7,87	1,83	1,44	1,05	0,42	0,10	7100
5	8,77	2,66	6,82	2,23	1,35	1,07	0,51	0,05	7100
5	9,56	2,86	7,42	1,86	1,28	0,95	0,61	0,13	7000
5	9,50	2,78	7,19	1,67	1,43	1,04	0,62	0,13	7800
5	8,90	2,35	7,41	1,57	1,42	0,86	0,45	0,13	7100
5	8,61	2,52	6,64	1,54	1,24	0,92	0,67	0,26	7000
5	10,99	8,27	9,23	6,95	1,39	1,07	0,38	0,15	1200
5	10,37	3,29	8,51	2,35	1,26	1,06	0,40	0,20	7000

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
5	9,75	3,22	7,65	2,03	1,43	1,07	1,28	0,37	7000
5	11,67	4,15	9,51	3,04	1,74	1,04	0,61	0,29	7000
5	10,05	2,00	7,99	1,02	1,57	1,05	0,69	0,15	7000
5	10,75	4,84	8,47	3,53	1,55	0,99	0,87	0,19	7000
5	9,95	3,21	7,82	2,01	1,71	1,23	0,71	0,23	7000
5	9,47	3,17	7,31	1,81	1,56	1,25	0,85	0,39	7000
5	8,13	2,66	6,36	1,67	1,45	1,02	0,42	0,14	7100
5	8,51	6,57	6,52	5,12	1,55	1,37	0,93	0,20	1060
5	12,71	2,62	10,29	1,53	1,60	1,15	1,09	0,24	7000
5	9,11	2,01	7,21	0,87	1,41	1,09	0,84	0,17	7000
5	10,42	1,97	8,39	1,07	1,57	1,04	0,59	0,17	7000
5	8,28	1,95	6,31	0,99	1,36	1,07	0,75	0,04	7250
5	8,28	1,80	6,67	0,84	1,57	1,05	0,71	0,18	7000
5	10,91	2,63	8,65	1,51	1,72	1,21	0,69	0,32	7000
5	8,60	2,00	7,09	1,04	1,28	0,96	0,52	0,15	7000
5	9,94	2,13	7,63	1,13	1,40	1,14	0,62	0,19	7200
5	8,31	1,96	6,46	0,78	1,64	1,12	0,78	0,19	7000
5	8,70	2,11	7,17	0,96	1,38	0,80	0,54	0,16	7000
5	8,24	1,88	6,42	0,85	1,49	1,02	0,37	0,08	7000
5	11,36	2,55	9,27	0,00	1,65	1,26	0,80	0,22	7000
5	9,84	2,19	8,17	1,11	1,20	1,10	0,78	0,12	7000
5	9,92	2,21	7,94	1,10	1,52	1,07	0,56	0,28	7000

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
5	11,44	2,45	9,27	1,43	1,43	1,04	1,33	0,33	7000
9	5,54	2,82	2,67	0,58	0,8	0,59	4,89	3,66	4000
9	5,96	2,86	3,21	1,05	0,75	0,53	4,45	2,85	4000
9	5,96	2,82	3,43	0,96	0,89	0,69	3,65	2,61	4070
9	5,23	2,46	2,76	0,64	0,79	0,63	3,79	2,65	4020
9	5,48	2,63	3,4	1,01	0,93	0,77	2,49	1,89	5000
9	5,06	2,22	2,5	0,23	0,89	0,73	3,07	2,81	4000
9	5,21	4,18	2,64	2,45	0,76	0,64	4,03	2,42	1000
9	4,24	3,51	2,36	2,01	0,68	0,64	2,67	1,92	1200
9	5,5	3,56	3,62	2,27	0,88	0,71	2,81	2,12	1800
9	5,2	3,37	2,7	1,6	0,83	0,8	4,1	2,62	2200
9	5,45	2,67	2,78	0,99	0,89	0,6	4,86	4,36	4000
9	5,42	2,2	3,34	1,16	0,75	0,6	3,37	2,25	4000
9	5,41	3,04	3,12	1,51	0,94	0,72	4,77	3,92	3000
9	4,62	2,25	2,81	1,06	0,87	0,65	3,7	2,72	4000
9	5,37	2,34	3,15	1,15	0,88	0,64	3,51	3,28	4000
9	5,05	2,59	3,24	1,25	0,9	0,68	3,5	3,23	4000
1	7,4	5,56	5,11	3,86	1,93	1,47	0,79	0,52	1200
1	9,05	6,82	6,48	5,07	1,78	1,36	1,86	0,87	1200
1	7,69	1,66	5,5	0,09	1,65	1,28	1,21	0,64	1530
1	7,13	3,73	4,87	2,24	1,51	1,24	1,67	0,56	2400
1	6,7	3,49	4,64	1,97	1,47	1,34	1,31	0,39	3000

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
1	7,18	2,89	5	1,44	1,51	1,29	1,49	0,35	4200
1	7,75	2,8	6,1	1,28	1,72	1,42	0,98	0,22	5000
1	6,87	2,34	4,44	0,73	1,88	1,44	0,73	0,34	6200
1	7,58	2,13	4,97	0	1,8	1,5	1,56	0,26	7000
1	7,84	2,24	4,27	0,67	1,95	1,4	0,94	0,37	7700
1	6,84	2,03	5,2	0,67	1,61	1,35	0,86	0,23	7000
1	7,12	2,16	5,02	0,75	1,65	1,37	1,32	0,27	7000
1	6,81	2,01	4,72	0,66	1,92	1,45	0,83	0,24	7000
1	7,28	2,22	4,85	0,7	2,05	1,51	1,38	0,48	7000
1	7,88	2,25	5,4	0,71	2,05	1,54	1,09	0,3	7000
1	7,06	2,35	5,12	0,67	1,92	1,56	2,74	0,71	7000
1	7,79	2,33	5,23	0,69	2,27	1,56	1,15	0,34	7000
1	6,82	2,01	4,69	0,64	1,97	1,34	1,79	0,29	7020
1	6,89	2,05	4,7	0,71	1,71	1,37	2,11	0,38	7200
1	6,53	1,93	4,62	0,6	1,72	1,31	1,52	0,29	7000
1	6,62	1,84	4,5	0,5	1,81	1,22	3,21	0,44	7000
1	6,02	1,85	4,1	0,52	1,73	1,28	1,87	0,35	7100
1	5,81	1,39	4,32	0,51	1,07	0,73	1,71	0,52	7100
1	6,35	1,83	4,42	0,52	1,67	1,18	1,03	0,34	7100
1	6,23	1,98	4,28	0,61	1,58	1,21	1,73	0,32	7100
1	6,68	1,74	4,66	0,51	1,68	1,17	1,39	0,41	7100

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
<i>Normalita</i>	0,0179	0,0000	0,8389	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
<i>Medián</i>	7,695	2,270	5,335	0,845	1,460	1,100	1,535	0,500	7000
<i>Min</i>	3,860	1,090	0,000	0,000	0,650	0,160	0,370	0,040	800
<i>Max</i>	13,810	8,490	12,410	6,950	3,780	3,670	198,000	7,300	8000
<i>Průměr</i>			5,331						
<i>Sm. odch.</i>			1,950						

Tab. 14: Vyhodnocení – výsledky procedur plánovaných původní metodikou

Legenda: TC před – hladina celkového cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením procedury; TC po – hladina celkového cholesterolu v plasmě po ukončení procedury; LDL před – hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením procedury; LDL po – hladina LDL-cholesterolu v plasmě po ukončení procedury; HDL před – hladina HDL-cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením procedury; HDL po – hladina HDL-cholesterolu v plasmě po ukončení procedury; TAG před – hladina TAG v plasmě pacienta před zahájením procedury; TAG po – hladina TAG v plasmě po ukončení procedury; Ošetřený objem plazmy – objem plazmy celkem promytý adsorpční kolonou v dané proceduře

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
8	8,49	1,98	6,58	0,81	1,9	1,21	0,81	0,29	7000
8	8,13	2,04	5,78	0,64	2,07	1,3	0,86	0,15	7000
8	7,78	1,96	5,66	0,5	2,06	1,43	0,7	0,27	7000
8	7,25	1,72	5,12	0,4	2,02	1,32	1,02	0,29	7000
8	8,62	2,18	5,96	0,54	1,57	0,26	0,97	0,37	7000
8	7,39	2	5,36	0,59	2,08	1,43	1,01	0,24	6377
8	8,06	1,99	5,95	0,65	1,96	1,43	1,25	0,33	6390
8	7,01	1,92	4,95	0,66	1,75	1,27	0,33	1,14	5955
8	7,9	1,65	5,73	0,41	1,68	1,08	0,81	0,38	8734
8	9,08	2,14	6,71	0,7	2,02	1,45	1,31	0,33	6366
8	7,04	1,68	4,87	0,47	1,87	1,31	0,77	0,27	6969
8	8,04	1,97	5,68	0,68	2,05	1,36	0,84	0,24	6206
8	8,75	2,08	6,16	0,77	2,1	1,33	1,04	0,26	7000
8	7,8	1,78	5,78	0,46	1,94	1,38	0,74	0,28	7103
8	9,39	1,95	6,57	0,47	2,2	1,42	1,69	0,28	7500
8	7,98	2,11	6	0,51	1,97	1,57	0,76	0,23	7500
8	8,75	2,05	6,26	0,65	1,99	1,34	1,31	0,31	7500
8	7,74	1,68	5,6	0,38	1,61	1,3	2,6	0,33	7660
6	8,83	2,04	6,54	0,87	1,58	1,02	3,21	1,27	7000
6	9,28	2,19	6,61	0,95	1,44	1,05	3,66	1,28	7000
6	8,76	1,98	6,59	0,79	1,42	1,05	2,87	1,12	7250

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
6	8,92	1,94	6,63	0,76	1,45	1,01	3,22	1,35	6685
6	9,02	4,82	6,57	3,33	1,42	1,34	3,78	1,83	2000
6	8,1	1,9	5,95	0,68	1,48	1,05	2,57	1,17	7300
4	7,76	7,73	5,92	1,23	1,04	0,8	4,23	3,13	7000
4	6,69	2,08	4,45	1,08	1,17	0,79	3,39	2,58	7000
4	8,29	2,81	6,04	1,38	1,08	0,81	3,5	2,7	7000
4	7,43	2,58	5,36	1,17	1,05	0,76	3,78	3,14	7000
4	7,46	2,36	4,97	0,92	1,16	0,83	3,55	2,54	7000
4	6,87	2,88	4,6	1,39	0,9	0,74	3,94	3,07	5170
4	6,92	2,55	4,98	1,25	0,91	0,62	3,54	2,72	6034
4	7,54	2,5	5,42	0,96	1,03	0,74	3,85	3,74	6902
4	6,58	3,64	4,67	2	0,78	0,66	4,67	2,8	3835
4	7,07	2,11	5,2	0,94	0,93	0,68	3,13	2,05	6969
4	7,65	2,32	5,52	0,96	0,84	0,68	4,2	2,96	7128
4	8,12	2,59	5,3	1,14	0,93	0,63	5,98	3,53	7100
4	8,38	2,72	5,8	0,95	1,04	0,72	5,35	3,98	7332
4	7,26	2,53	5,24	1,12	0,89	0,64	3,95	3,13	7060
4	6,68	2,39	5,18	0,93	0,98	0,74	3,75	3,17	7077
7	5,62	1,91	3,18	0,3	2,39	1,52	1,12	0,29	5000
7	5,25	1,79	2,89	0,23	2,19	1,46	1,1	0,31	5200
7	5,66	2,26	3,13	0,57	2,31	1,58	1,27	0,48	3000
7	5,95	1,75	3,13	0,26	2,44	1,42	1,03	0,44	5200

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
7	5,62	2,25	2,88	0,84	2,4	1,31	1,18	0,54	5000
7	6,01	1,99	3,18	0,32	2,43	1,58	1,71	0,38	5000
7	5,8	1,81	3,22	0,23	2,19	1,4	1,54	0,48	5700
7	6,63	1,53	4,11	0,03	2,36	1,47	1,13	0,26	5711
7	5,41	1,75	2,97	0,09	2,25	1,6	1,59	0,45	6583
7	5,28	2,13	2,89	0,9	2,38	1,48	1,12	0,29	6500
7	6,13	1,97	3,14	0,17	2,69	1,669	1,52	0,36	5300
7	5,82	1,99	3,09	0,37	2,36	1,5	2,15	0,58	5500
7	6,27	1,62	3,61	0,12	2,49	1,44	1,24	0,29	6511
2	5,44	1,56	3,14	0,31	1,07	0,76	5,47	2,93	7000
2	6,2	1,83	3,8	0,38	1,08	0,77	5,63	3,17	7000
2	6,12	1,72	0	0,33	0,99	0,68	6,95	3,34	7000
2	5,95	1,86	3,08	0,32	1	0,67	6,53	4,5	6030
2	5,92	2,05	3,47	0,55	0,91	0,69	6,56	3,64	6100
2	6,43	1,84	3,92	0,31	0,89	0,6	5,75	3,96	7560
2	5,82	1,66	3,58	0,32	0,89	0,61	5,08	3,44	6800
2	5,2	1,44	2,73	0,31	0,97	0,75	6,5	3,02	7100
2	5,45	1,62	2,62	0,26	0,93	0,66	6,78	3,02	7152
2	5,91	1,61	3,14	0,33	0,92	0,67	6,09	2,61	7100
2	5,92	1,63	3,17	0,39	1,07	0,74	6,41	2,37	7100
3	7,55	2,79	5,34	1,27	1,79	1,39	2,11	1,01	7000
3	7,4	4,77	5,11	3,18	1,82	1,29	1,84	0,95	1200

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
3	6,87	2,19	4,81	0,72	1,73	1,35	1,49	0,78	7000
3	6,58	2,25	4,45	0,83	1,68	1,29	1,52	0,72	7000
3	6,97	2,3	4,85	0,78	1,57	1,31	1,6	0,81	7100
3	6,38	1,93	4,52	0,77	1,2	0,89	1,48	0,81	7100
3	7,03	2,12	4,88	0,64	1,67	1,25	1,85	0,87	7356
3	7,46	2,11	5,21	0,55	1,71	1,39	2,13	1,14	8137
3	6,47	1,78	4,64	0,57	1,37	1,11	2,09	0,79	8161
3	7,25	2,31	5,45	0,77	1,54	1,29	2,03	1,01	6800
3	6,41	1,99	4,27	0,77	1,43	1,07	2,22	0,79	7000
5	8,06	1,63	7,57	0,82	1,09	0,81	1,22	0,23	7000
5	8,91	1,58	7,58	0,78	1,32	0,85	0,72	0,21	7000
5	8,73	1,79	7,09	0,89	1,37	0,92	0,58	0,14	7000
5	8,80	2,06	7,14	1,18	1,23	0,84	0,62	0,23	7000
5	11,03	2,22	8,97	1,48	1,32	0,91	1,06	0,36	7000
5	7,72	1,87	6,15	0,95	1,34	0,91	0,74	0,22	7090
5	10,28	1,74	8,11	0,79	1,30	0,95	1,24	0,28	7000
5	8,77	1,71	6,94	0,49	1,44	0,95	0,65	0,26	6830
5	11,91	8,91	9,89	7,75	1,24	1,00	1,26	0,76	1200
5	11,57	2,22	10,20	1,27	1,33	0,88	1,34	0,47	5986
5	8,18	1,41	6,59	0,51	1,32	0,92	0,61	0,17	7546
5	9,24	1,90	7,48	0,86	1,39	1,04	0,86	0,20	6243
5	10,87	3,30	8,74	2,00	1,47	1,22	1,38	0,27	4848

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
5	9,75	1,98	7,92	0,87	1,50	1,14	0,87	0,31	7100
5	11,85	2,05	9,13	0,83	1,70	1,27	1,32	0,20	7234
5	12,61	2,06	10,33	0,96	1,63	1,20	1,25	0,30	7555
5	7,82	1,93	6,13	0,97	1,51	1,07	0,39	0,14	7550
5	8,58	1,81	6,97	0,74	1,39	1,05	0,65	0,27	7592
5	9,23	1,87	7,11	0,65	1,66	1,18	0,54	0,22	7585
5	8,51	1,66	6,50	0,64	1,50	1,04	1,09	0,17	7500
5	8,68	2,49	6,86	1,34	1,72	1,22	0,50	0,30	5000
5	8,49	2,22	6,53	1,18	1,47	1,06	1,13	0,27	7500
5	8,41	1,72	6,53	0,68	1,58	1,18	0,72	0,17	7527
9	5,16	2,36	3,71	1,28	0,8	0,6	3,34	2,65	4000
9	4,92	2,36	3,02	1,11	0,79	0,55	4,49	3,45	4000
9	5,02	2,29	2,73	0,95	0,74	0,55	5,31	3,63	4000
9	5,74	3,23	4,1	2,07	0,86	0,62	2,92	2,28	2850
9	5,57	2,71	3,29	1,32	0,8	0,59	5,27	3,76	4000
9	5,5	2,68	3,8	1,51	0,92	0,68	2,94	2,85	4000
1	7,08	1,95	5,3	0,64	1,7	1,27	1,58	0,55	7100
1	7,05	2,1	5,09	0,77	1,59	1,25	2,79	0,47	7100
1	6,87	1,89	4,95	0,79	1,38	1,04	2,58	0,66	7100
1	7,49	2,09	5,47	0,78	1,53	1,11	2,69	0,84	7100
1	7	1,81	4,67	0,6	1,31	1,01	3,13	0,95	7100
1	6,79	3,9	5,09	2,66	1,39	1,02	1,98	0,76	2697

Pacient č.	TC před [mmol.L ⁻¹]	TC po [mmol.L ⁻¹]	LDL před [mmol.L ⁻¹]	LDL po [mmol.L ⁻¹]	HDL před [mmol.L ⁻¹]	HDL po [mmol.L ⁻¹]	TAG před [mmol.L ⁻¹]	TAG po [mmol.L ⁻¹]	Ošetřený objem plazmy [mL]
1	5,52	2,14	3,85	0,75	1,39	1,27	0,71	0,38	6715
1	6,51	2,33	4,59	1,01	1,53	1,23	1,31	0,47	6023
1	6,47	1,95	4,6	0,69	1,64	1,25	1,17	0,46	6628
1	6,74	2,06	4,74	0,84	1,75	1,24	1,33	0,53	7510
1	6,78	2,12	4,49	0,58	2	0,24	1,48	0,4	7585
1	5,38	1,63	3,75	0,55	1,39	1,09	0,96	0,34	
1	6,24	1,93	4,18	0,52	1,99	1,49	0,65	0,36	
Normalita	0,0004	0,0000	0,0623	0,0000	0,1065	0,2871	0,0000	0,0001	0,0000
Medián	7,250	2,020	5,190	0,770	1,470	1,065	1,530	0,535	7000
Min	4,920	1,410	0,000	0,030	0,740	0,240	0,330	0,140	1200
Max	12,610	8,910	10,330	7,750	2,690	1,669	6,950	4,500	8734
Průměr			5,239		1,515	1,060			
Sm. odch.			1,747		0,476	0,318			

Tab. 15: Vyhodnocení – výsledky procedur plánovaných inovovanou metodikou

Legenda: TC před – hladina celkového cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením procedury; TC po – hladina celkového cholesterolu v plasmě po ukončení procedury; LDL před – hladina LDL-cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením procedury; LDL po – hladina LDL-cholesterolu v plasmě po ukončení procedury; HDL před – hladina HDL-cholesterolu v plasmě pacienta před zahájením procedury; HDL po – hladina HDL-cholesterolu v plasmě po ukončení procedury; TAG před – hladina TAG v plasmě pacienta před zahájením procedury; TAG po – hladina TAG v plasmě po ukončení procedury; Ošetřený objem plazmy – objem plazmy celkem promytý adsorpční kolonou v dané proceduře

Pacient	Hb před [g.L ⁻¹]	Hb po [g.L ⁻¹]	HT před	HT po	Naředění
5	129	110	0,391	0,337	1,277
5	121	116	0,357	0,34	1,071
5	128	119	0,363	0,353	1,093
5	113	108	0,354	0,328	1,088
5	117	103	0,359	0,324	1,198
5	111	99	0,33	0,306	1,161
5	104	97	0,315	0,294	1,105
5	119	105	0,35	0,32	1,186
5	117	106	0,358	0,321	1,167
5	115	104	0,353	0,314	1,172
5	92	90	0,291	0,276	1,044
5	123	114	0,39	0,356	1,139
5	134	135	0,408	0,404	0,999
5	130	121	0,4	0,376	1,117
5	130	121	0,386	0,353	1,132
4	139	135	0,409	0,41	1,028
4	140	133	0,423	0,415	1,067
4	157	153	0,468	0,439	1,082
4	145	135	0,452	0,404	1,168
4	149	140	0,435	0,42	1,093
4	144	120	0,418	0,35	1,340
4	152	146	0,468	0,422	1,131
4	153	144	0,439	0,414	1,110
4	151	147	0,43	0,416	1,052
4	152	143	0,43	0,408	1,104
4	140	144	0,429	0,414	0,998
4	145	144	0,418	0,418	1,007
4	152	148	0,426	0,414	1,048
4	157	149	0,454	0,428	1,104
4	153	145	0,441	0,414	1,106
6	141	141	0,427	0,429	0,997
6	132	121	0,399	0,347	1,185
6	139	125	0,407	0,368	1,185
6	129	112	0,388	0,33	1,261
6	125	111	0,374	0,331	1,203
6	128	120	0,383	0,376	1,079

Pacient	Hb před [g.L ⁻¹]	Hb po [g.L ⁻¹]	HT před	HT po	Naředění
6	123	111	0,381	0,344	1,174
6	134	125	0,39	0,373	1,102
6	134	127	0,411	0,387	1,098
6	136	127	0,41	0,38	1,125
6	142	129	0,424	0,392	1,162
6	138	126	0,418	0,379	1,169
1	123	117	0,351	0,336	1,076
1	127	115	0,36	0,32	1,173
1	125	121	0,356	0,344	1,052
1	126	119	0,359	0,332	1,103
1	131	122	0,378	0,352	1,119
1	130	119	0,371	0,343	1,141
1	129	122	0,371	0,351	1,091
3	132	119	0,39	0,36	1,164
3	129	123	0,387	0,37	1,078
3	129	120	0,375	0,35	1,118
3	128	111	0,39	0,333	1,261
3	130	116	0,382	0,347	1,184
3	130	118	0,379	0,348	1,157
3	130	122	0,378	0,363	1,091
3	144	139	0,425	0,417	1,050
3	131	124	0,384	0,366	1,087
3	137	128	0,403	0,379	1,113
3	142	133	0,409	0,384	1,113
3	139	129	0,405	0,369	1,143
3	130	139	0,42	0,414	0,945
3	138	131	0,417	0,384	1,113
3	141	134	0,418	0,319	1,231
2	139	120	0,415	0,403	1,182
2	136	120	0,416	0,403	1,159
2	138	124	0,389	0,371	1,146
2	126	122	0,365	0,358	1,044
2	145	139	0,42	0,398	1,083
2	142	137	0,42	0,4	1,072
2	133	125	0,39	0,372	1,095
2	141	129	0,417	0,381	1,161
2	147	133	0,434	0,39	1,191
2	144	130	0,435	0,389	1,198

Pacient	Hb před [g.L ⁻¹]	Hb po [g.L ⁻¹]	HT před	HT po	Naředění
2	133	126	0,398	0,366	1,112
2	141	135	0,421	0,402	1,079
7	112	112	0,344	0,342	1,003
7	105	107	0,325	0,32	0,989
7	104	92	0,302	0,274	1,176
7	117	99	0,376	0,296	1,333
7	114	101	0,33	0,306	1,169
7	125	105	0,38	0,316	1,313
7	123	107	0,381	0,329	1,246
7	121	123	0,373	0,375	0,981
7	120	102	0,371	0,32	1,272
7	123	99	0,384	0,311	1,390
7	125	107	0,388	0,328	1,283
7	123	107	0,378	0,328	1,242
8	120	112	0,361	0,43	0,956
8	123	126	0,371	0,37	0,978
8	123	112	0,361	0,331	1,150
8	115	109	0,347	0,329	1,084
8	113	95	0,341	0,303	1,258
8	131	117	0,38	0,335	1,201
8	123	116	0,364	0,343	1,095
8	118	103	0,347	0,304	1,221
8	110	104	0,334	0,308	1,099
8	116	108	0,347	0,314	1,128
Normalita					
<i>Normalita</i>	0,4641	0,6730	0,4604	0,8402	0,0886
<i>Medián</i>	130	121	0,388	0,357	1,118
<i>Min</i>	92	90	0,291	0,274	0,945
<i>Max</i>	157	153	0,468	0,439	1,390
<i>Průměr</i>	130	121	0,388	0,361	1,131
<i>Sm. odch.</i>	12,8	14,3	0,035	0,039	0,086

Tab. 17: Naředění plasmy pacientů

Legenda: Hb před – hodnota hemoglobinu v krvi pacienta před zahájením procedury; Hb po – hladina hemoglobinu v krvi pacienta po ukončení procedury; HT před – hodnota hematokritu pacienta před zahájením procedury; HT po – hladina hematokritu pacienta po ukončení procedury; Naředění – vypočtený koeficient naředění plasmy pacienta pro danou proceduru