



Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Hradci Králové

Kardiochirurgická klinika



**SLEDOVÁNÍ VÝSKYTU HEPARINOVÉ REZISTENCE U POPULACE
NEMOCNÝCH PŘED OPERACÍ SRDCE V MIMOTĚLNÍM OBĚHU**

Disertační práce

Hradec Králové 2010

MUDr. Vladimír Brzek

Děkuji doc. MUDr. Janu Harrerovi, CSc. za odborné vedení, rady a čas věnovaný této dizertační práci. Dále bych chtěl poděkovat doc. MUDr. Vladimíru Lonskému, Ph.D. za cenné rady, trpělivost a odborné vedení při vypracování dizertační práce.

Statistické zhodnocení provedla RNDr. Eva Čermáková, z oddělení výpočetní techniky a statistiky lékařské fakulty UK v Hradci Králové, které bych chtěl tímto také poděkovat. Děkuji také za spolupráci všem spolupracovníkům z oddělení perfuze, kteří mi pomáhali při sběru dat.

Tato práce vznikla za podpory grantu č. 1A/8590-4 IGA MZ ČR.

Obsah

Seznam použitých zkratk.....	6
1. Úvod.....	8
2. Historický přehled vývoje mimotělního oběhu.....	9
3. Mimotělní oběh.....	13
3.1. Čerpadla.....	13
3.1.1. Rotační válečkové čerpadlo.....	13
3.1.2. Klávesnicové čerpadlo.....	13
3.1.3. Centrifugální (odstředivá) čerpadla.....	14
3.1.3.1. Biomedicus.....	15
3.1.3.2. Rotaflow.....	15
3.1.3.3. Levitronix.....	15
3.1.4. Impella	16
3.2. Oxygenátory.....	16
3.2.1. Diskové oxygenátory.....	17
3.2.2. Bublinové oxygenátory.....	18
3.2.3. Membránové oxygenátory.....	19
4. Antikoagulace během mimotělního oběhu.....	20
4.1. Srážlivost.....	21
4.2. Heparin.....	23
4.3. Přímé inhibitory trombinu.....	25
4.4. Antitrombin.....	28
4.5. Biokompatibilní povrchy.....	28
4.5.1. Heparin coating.....	30
4.5.2. Fosforylcholinový coating.....	32

4.6. Rozdělení koagulačních testů.....	34
4.6.1. ACT.....	34
4.6.2. TEG.....	35
4.7. Přehled hlavních příčin a mechanismů alterace hemostázy při použití mimotělního oběhu.....	38
4.7.1. SIRS.....	39
5. Heparinová rezistence v kardiochirurgii.....	43
6. Cíl práce.....	47
7. Metodika.....	48
7.1. Soubor nemocných.....	48
7.2. Stanovení AT.....	49
7.3. Heparin a výpočet množství AT.....	49
7.4. Vedení anestézie.....	50
7.5. Vedení mimotělního oběhu.....	50
7.6. Použité statistické metody.....	52
8. Výsledky studie.....	52
8.1. Skutečný výskyt heparinové rezistence.....	52
8.2. Vliv předoperační hladiny AT na výskyt heparinové rezistence.....	53
8.3. Vliv předoperační léčby heparinem na výskyt heparinové rezistence.....	55
8.4. Výskyt heparinová rezistence u pacientů s počtem trombocytů $300 \cdot 10^9/l$ a více.....	56
8.5. Výskyt heparinové rezistence u pacientů ve věku 65let a více.....	57
8.6. Kombinace účinku všech rizikových faktorů.....	58
9. Diskuze.....	58
9.1. Užití heparinu.....	58

10. Závěry	62
11. Použitá literatura	63
12. Publikace autora	74
13. Obrazová příloha	80

Seznam použitých zkratek

ACT	activated clotting time
ADP	adenozindifosfát
aPTT	aktivovaný parciální tromboplastinový čas
AT	antitrombin
ATP	adenozintrifosfát
DIC	diseminovaná intravaskulární koagulace
DTI	direct trombin inhibitors
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation
FV	koagulační faktor V (proakcelerin)
HC	heparin coating
HIT	heparinem indukovaná trombocytopenie
HR	heparinová rezistence
HRG	histidin rich glycoprotein
LMWH	nízkomolekulární heparin
MO	mimotělní oběh
OPCAB	off pump coronary artery bypass
PC	fosforylcholinový coating
PDGF	destičkový růstový faktor
PF4	destičkový faktor 4
PT	protrombinový test
SIRS	systemic inflammatory response syndrom
TEG	thrombelastography
TFPI	tissue factor pathway inhibitor
TT	trombinový čas

UHF nefrakcionovaný heparin
VTE venózní trombembolismus
vWF von Willebrandův faktor

1. Úvod

Korekce získaných, nebo vrozených srdečních onemocnění byla v minulosti považována za prakticky nemožnou. Bouřlivým rozvojem technologií a operačních technik se v druhé polovině 20. století operace srdce dostala z říše fantazie do denní reality.

První operace byly ještě prováděny na bijícím srdci bez použití mimotělního oběhu. Nestorem české kardiochirurgie byl akademik Jan Bedrna, který působil v Hradci Králové v letech 1934 - 1956. Už ve 40. letech 20. století prováděl Bedrna perikardektomie při konstriktivní perikarditidě. Dne 30. 10. 1947 uskutečnil jako první v ČSR úspěšný podvaz otevřené tepenné dučeje. S Bedrnovým jménem jsou také spojeny první srdeční operace v našem státě (operace vrozené stenózy plicnice a operace mitrální stenózy na uzavřeném srdci – 1951). Technologie, která umožňovala operovat na zastaveném srdci – mimotělní oběh (MO) – byla poprvé použita Gibbonem v Bostonu v roce 1953.

Nedlouho poté byly úspěšně provedeny první operace srdce v mimotělním oběhu i v bývalém Československu. První provedl Navrátil v Brně v únoru 1958, téhož roku v červenci pak Procházka v Hradci Králové a o málo později Kafka v Praze. Poté nastal prudký rozvoj kardiochirurgie.

V současnosti je v naší republice prováděno kolem 10 tisíc kardiochirurgických operací ročně. I když jsme se v některých případech pro menší invazivitu vrátili zpět k operování bez použití mimotělního oběhu většina operací srdce je nadále prováděna s použitím mimotělního oběhu.

Se vzrůstajícími počty operací, roste věk i polymorbidita pacientů. V souvislosti s tím se setkáváme s výskytem tzv. heparinové rezistence, která může komplikovat použití mimotělního oběhu, při jehož užití je dostatečná úroveň heparinizace nezbytná. V opačném případě může dojít k fatálním komplikacím.

Předkládaná práce - Sledování výskytu heparinové rezistence u populace nemocných před operací srdce v mimotělním oběhu - je zaměřena na sledování výskytu heparinové rezistence u populace pacientů, kteří jsou operováni za použití mimotělním oběhu. Cílem práce bylo zhodnotit skutečný výskyt heparinové rezistence u našich operovaných a zjistit vliv rizikových faktorů, které mohou výskyt heparinové rezistence ovlivňovat.

2. Historický přehled vývoje mimotělního oběhu

Není přesně známo kdy a kde vznikla poprvé myšlenka nahradit srdce a plíce nemocného přístrojem. Myšlenka odvést krev ze žilního systému nemocného mimo jeho tělo do přístroje, který by ji dokázal okysličit a nějakým druhem čerpadla ji vrátit zpět do tepenného systému pacienta byla jistě velmi lákavá. S užitím takového přístroje bychom totiž mohli zastavit srdce na dobu nutnou k provedení operačního zákroku na srdci aniž bychom nemocného poškodili. Tato myšlenka je stará pravděpodobně nejméně dvě století. Víme, že v roce 1812 předpověděl francouzský lékař Julien-Jean LeGallois tu možnost, že se podaří nahradit srdce čerpadlem, které by bylo schopno zastoupit srdeční sval a zajistit po nutnou dobu průtok krve všemi orgány (1, 2). Zároveň s vývojem čerpadla, které by nahradilo srdce, se ubíral i vývoj zařízení, které by nahradilo funkci plic. Aby tato zařízení mohla postupně po mnoha desetiletích vznikat byl ale nutný rozvoj celé řady dalších vědních oborů a materiálů.

V tehdejším Sovětském Svazu Sergej Sergejevič Brukhoněnko (1890 - 1960) prováděl své pokusy s mimotělní cirkulací již od roku 1923. Zařízení, které vyvinul využívalo membránových čerpadel. V letech 1929 – 1937 toto zařízení úspěšně používal při experimentech, které prováděl na psech. Svých experimentů provedl více než 260 (3, 4). V roce 1936 se mu podařilo zkonstruovat bublinový oxygenátor, který byl poté v Moskvě patentován v roce 1937. Po úspěšných experimentech na psech byl přístroj pro MO a

oxygenátor připraveny pro klinické použití v roce 1941. Druhá světová válka však experimenty přerušila a zapříčinila to, že zařízení nebylo v praxi nikdy použito (5).

Samostatná rotační válečková pumpa, bez přístroje pro okysličování krve, byla k zajištění mimotělní cirkulace krve poprvé použita v klinické praxi již dříve a to v roce 1944. Byla použita jako součást Kolfova hemodialyzačního přístroje (6). První úspěšné experimentální práce s přístrojem pro mimotělní oběh (MO) provedl na konci třicátých let John Gibbon se spolupracovníky v Massachusetts General Hospital v Bostonu (7). Tento přístroj byl poprvé úspěšně v klinické praxi použit 6. května 1953 při operačním uzavěru defektu mezisíňové přepážky (8). Na Mayo Clinic v Rochesteru byl poprvé MO použit v březnu roku 1955 Kirklinem. Lékaři Mayo Clinic provedli úspěšně uzavěr defektu komorové přepážky a poté uskutečnili v krátké době dalších 7 operací v MO, při nichž použili modifikovaný oxygenátor, který vyvinul Gibbon (obr. 1) (9). Do září 1958 pak provedli dalších 245 operací v MO (10).

Také ve Švédsku ve Stockholmu pracovali ve čtyřicátých a padesátých letech na problematice zavedení MO do klinické praxe Björk a Senning (11, 12). Jejich výsledky byly aplikovány úspěšně do praxe v roce 1957 Crafoordem (13). V průběhu dvacátého století došlo postupně se zdokonalováním zařízení pro MO a následně také k velkému rozmachu operací srdce.

O tom, že je možné krev okysličovat informovali poprvé von Schroder v roce 1882 a von Frey s Gruberem v roce 1885 (14, 15). Zjistili, že k okysličení krve dochází, pokud necháme kyslík volně probublávat krví. Sestrojili také první prototyp oxygenátoru, kde krev nechali volně stékat v tenké vrstvě po dutém kovovém válci, do jehož středu přiváděli kyslík, který otvory ve stěně válce probublával krví z válce ven a tím okysličoval krev. Na základě těchto prvních zkušeností postupoval vývoj dále a na počátku padesátých let byly sestrojeny první plně funkční diskové oxygenátory. Tyto objevy a nové konstrukce znamenaly převrat

v technice MO a tím umožnily prudký rozvoj kardiologie v šedesátých a sedmdesátých letech minulého století. V průběhu 20. století bylo navrženo mnoho nejrůznějších způsobů okysličování krev. Šlo například o: přímé vstřikování kyslíku do krevního oběhu (Nysten, 1811; Bourne a Smith, 1927), aplikace kyslíku do podkožních tkání i intraperitoneálně, odkud by docházelo k jeho vstřebání (Bourne a Smith, 1927), pokusy s chemickými náhražkami hemoglobinu, na které by bylo možno navázat kyslík (Amberson, 1949), použití látek, ze kterých by se chemickou reakcí uvolňoval kyslík (Abeatici, 1959), pokusy s využitím hyperbarických komor, které zvyšují rozpustnost plynů (Singh, 1935, 1960), nebo použití izolovaných zvířecích plic, které by byly spojeny s oběhem operovaného nemocného (16, 17, 18, 19, 20, 21). Všechny tyto pokusy však skončily ve svém zárodku. Všechny také postrádaly další důležitou funkci plic – eliminaci CO₂. Pouze myšlenka podle které bylo použito přirozených plic byla v klinické praxi několikrát realizována (22). Použití plic dárce k dočasné podpoře vitálních funkcí příjemce koncipoval koncem devatenáctého století Fredericq (1890) (6). Pomocí skleněné trubice propojil karotické tepny jednoho experimentálního zvířete s druhým. Oběh prvního zvířete stačil dostatečně zajistit i oběh v mozkových tepnách druhého zvířete. Na podkladě této myšlenky prováděl své experimenty C. Walton Lillehei, který dovedl tuto metodu k úspěšnému použití v klinické praxi (10, 22). Pomocí zkříženého mimotělního oběhu provedli na Mayo Clinic v období od 26. března 1954 do 9. července 1955 celkem 45 operací pro vrozené srdeční vady v terminálním stadiu selhání (obr. 2). Do 30 dnů po operaci zemřelo 17 nemocných (letalita 38%). To je v dnešní době velmi vysoká mortalita, která by nám nedovolila v dalších operacích pokračovat, ale na tehdejší dobu to byl velký úspěch. Ani u jednoho z „dárců“ nedošlo k poškození zdraví. Unikátní na této metodě bylo i to, že polovina úspěšně operovaných nemocných přežila více než 30 let a těšila se dobrému zdraví. Další velkou výhodou, která byla oceněna až dodatečně bylo, že veškeré zásahy nutné k udržení vnitřního prostředí operovaného dítěte byly

„automaticky“ prováděny v organismu dospělého. V té době byly ještě znalosti o patofyziologii operovaných vad minimální. Analýza acidobazické rovnováhy se v té době ještě neprováděla vůbec a vyšetření minerálů trvalo několik hodin. Použití této metody ale bylo jen velmi omezené. Metoda byla určena jen pro velmi úzkou skupinu malých dětí. První příznivé výsledky korekce vrozených vad byly velmi nadějně do budoucnosti. Na to následoval vývoj okysličovacích zařízení, která by měla širší použití. Byla snaha aby zařízení bylo možno použít nejen při operacích dětí, ale také při operacích nemocných starších věkových skupin. Již v roce 1955 zavedl Lillehei a DeWahl do klinické praxe první bublinový oxygenátor (10).

Z jiných metod stojí za zmínku použití psích plic. V roce 1955 se na Univerzitě v Minnesotě uskutečnilo několik operací, při kterých bylo jako oxygenátoru použito páru psích plic. Celkem bylo operováno 12 nemocných, z nichž dlouhodobě přežívali čtyři pacienti. Následně byli operováni ještě dva, z nichž přežil jeden pacient. Žádné úmrtí nebylo způsobeno chybnou funkcí užitých plic (10).

O použití opičích plic ke stejnému účelu referoval nezávisle na předchozích autorech Mustard se spolupracovníky. Operovali sedm a později dalších 21 dětí. V první skupině operaci nepřežilo žádné a ve druhé 3 děti. Tato metoda byla pro malé úspěchy a omezené možnosti použití brzy opuštěna. Nezanedbatelnou roli zde hrály také etické problémy. Na to, že tato metoda nebyla dále rozvíjena měl také velký vliv další vývoj kvalitnějších okysličovacích zařízení. (23).

3. Mimetální oběh

3.1. Čerpadla

3.1.1. Rotační válečkové čerpadlo

Předchůdce rotační válečkové pumpy, která je považována za zlatý standard a je dodnes používána, byl patentován v USA Porterem a Bradleyem v roce 1855. Modifikované první chirurgické čerpadlo, navrhl a vyrobil E. E. Allen v roce 1887, bylo určené k přímé transfuzi krve. Truax, který také podporoval a propagoval Allenovo čerpadlo s jedním válečkem, vyvinul první rotační čerpadlo s dvěma válečky v roce 1899. Po dalších modifikacích bylo pro klinické použití čerpadlo upraveno v roce 1934 DeBakeyem v USA a Henrym a Jouvelem ve Francii (24, 25). Základem konstrukce přístroje je elektromotor, který pohání rotor se dvěma válečky, které jsou uloženy proti sobě na společné ose. Válečky rotují v kovovém statoru, který má kruhový tvar a k jehož stěnám komprimují vloženou hadici, která je naplněná krví (obr. 3). Vzdálenost válečků od stěny statoru lze regulovat, aby bylo možno nastavit správný přítlak vložené hadice ke stěně statoru (obr. 4). Kompresí elastické hadice je sloupec krve vytlačován válečky a tím přečerpáván dál do těla pacienta (obr. 5). Velikost průtoku krve je dána jednak šířkou a délkou hadice vložené do statoru a jednak počtem otáček rotoru. Samostatná rotační válečková pumpa byla k zajištění mimotělní cirkulace krve použita klinicky v roce 1944. Pumpa byla součástí Kolffova hemodialyzačního přístroje (6).

3.1.2. Klávesnicové čerpadlo

V roce 1928 navrhli Dale a Schuster čerpadlo na klávesnicovém principu (26). Principem byla řada kláves, které rytmicky stlačovaly vloženou hadici. Tento typ čerpadla mohl vyvinout pulzní krevní tok, jenž je pro organismus fyziologičtější. Velká technická složitost tohoto zařízení, masivní hemolýza a nemožnost jednoduchého manuálního pohonu

čerpadla v případě výpadku elektrického proudu vedly k tomu, že se tento typ čerpadla v praxi příliš neuplatnil.

3.1.3. Centrifugální (odstředivé) čerpadlo

Centrifugální čerpadlo bylo poprvé použito v roce 1974 (27). Tento typ pumpy byl původně vyvíjen jako jeden z typů totální srdeční náhrady (28). Postupně se však ukázalo pro tuto funkci jako nevhodné a byl dále používáno jako krátkodobá srdeční podpora (hodiny až dny) (29). Čerpadlo se po dalších úpravách začalo používat jako arteriální pumpa k vedení mimotělního oběhu (30). Kinetická energie je krevním elementům udělována pomocí viskozity a adheze ke kuželovitým plochám čerpadla a odstředivou silou je krev vytlačována do hadicového systému (obr. 6, 7). Průtok krve pumpou nezávisí jen na otáčkách kuželovitého rotoru. U centrifugální pumpy se jedná o neokluzivní systém čerpadla. Průtok závisí na rezistenci hadicového a cévního systému pacienta za pumpou a na velikosti přítoku do pumpy. Postupně byly do praxe zavedeny další typy centrifugálních čerpadel, kde jsou na kuželovité ploše ještě lopatky (obr. 8, 9). Bylo prokázáno, že centrifugální pumpy způsobují podstatně menší stupeň hemolýzy než pumpy válečkové, protože nedochází k poškozování krevních elementů mechanickou kompresí válečky rotoru (31, 32, 33, 34, 35). V souvislosti s použitím centrifugálních pump byla také prokázána i nižší aktivace komplementového systému, koagulačních a fibrinolytických systémů (36, 37). Specifickým problémem válečkových pump jsou mikroembolizace plastických částic z opotřebovaných hadic rotorů (38, 39). U centrifugálních pump tento problém zcela odpadá.

Centrifugální pumpa eliminuje také transport většího množství vzduchu. Pokud se do rotoru dostane více vzduchu, rotor se vzduchem zcela vyplní a začne se otáčet naprázdno, protože pumpa odstředivou silou není schopna transportovat vzduch. Tím nemůže dojít k masivní vzduchové embolizaci (40, 41).

3.1.3.1. Biomedicus

První centrifugální čerpadlo – *Biomedicus*® (Medtronic, Inc., Minneapolis, Spojené státy americké) - je tvořeno magneticky poháněnými kuželovými plochami. Objem hlavy je 86 ml. Čerpadlo dosahuje průtoku až 10 l/min a poskytuje nepulzativní krevní tok. Může být použito i jako podpora oběhu po dobu maximálně 5 dnů.

3.1.3.2. Rotaflow

Rotaflow (Jostra, Medizintechnik AG, Hirrlingen, Německo) je odstředivé čerpadlo, které je jednoduché svou konstrukcí. Má otáčející se rotor, který uděluje pohyb přitékající krvi průtokovým kanálem, který směřuje krev přímo do výtoku. Rotor centrifugální pumpy je hladký, bez lopatek a je uložený v magnetickém poli. Je uložen na safírovém ložisku, které minimalizuje tření a tím tepelné zahřívání, které může způsobovat různý stupeň hemolýzy.

Objem hlavy byl minimalizován na 32 ml, což přispívá k redukci hemodiluce. Průměr rotoru je 50mm. Čerpadlo je schopno dosahovat průtok až 10 l/min a generuje nepulzativní krevní tok (obr. 10, 11). Rotaflow je konstruován tak, že v něm nejsou zóny, kde by docházelo k stagnaci krve a spolu se sníženým třením, při použití safírového ložiska, je použitelné jako podpora na dlouhodobé perfuze.

3.1.3.3 Levitronix

Levitronix® (GmbH, Zurich, Švýcarsko), je v principu centrifugální pumpa, jejíž rotor se pohybuje v elektromagnetickém poli. Její výhodou je nepřítomnost ložisek, která v jiných systémech třením generují tepelnou energii, která může způsobovat různý stupeň hemolýzy. Délka jeho použití, jako podpory, se pohybuje v řádu týdnů (přesněji podle údaje výrobce 30 dnů) (obr. 12). Zařízení generuje nepulzativní krevní proud a je schopno dosahovat průtok až 9,9 l/min.

3.1.4. Impella

Dalším zařízením, které je používáno jako čerpadlo k transportu krve je Impella (Abiomed Inc. Spojené státy americké). Toto zařízení pracuje na principu axiální centrifugální pumpy, ale jinak je od výše popisovaných pump zcela odlišné (obr. 13, 14). Jedná se o turbínu, která je uložena ve speciálním katétru. Katétre se zavádí, buď punkcí femorální tepny, nebo přímo do aorty během operace. Katétre se dále zavede přes aortální chlopeň do levé komory srdeční. Rotující turbína (až 30 000 otáček/min) aspiruje krev z levé komory do lumina katétru a následně přečerpává nad aortální chlopeň do vzestupné aorty. Impella Recover(R) 2.5 dokáže přečerpat z levé komory do systémového oběhu až 2,5 litru krve za minutu. V této formě není tedy schopna poskytnout celý minutový objem a je používána jako podpora srdeční. Je možno použít i katétre, Impella Recover LD/LP 5.0, který čerpá až 4,5 litru krve za minutu, ale tento katétre lze zavést pouze perioperačně přes vzestupnou aortu. Oba typy katétru generují nepulzativní krevní proud a mohou se jako podpora použít až po dobu 7 dnů.

3.2. Oxygenátory

Úkolem MO je zajistit zásobování organismu okysličenou krví během operačního zákroku a srdeční zástavy. Funkci srdce zajišťuje čerpadlo, které žene krev do oxygenátoru, který zajišťuje funkci plic. U moderních membránových oxygenátorů nedochází k přímému styku krve se směsí plynů. Obě složky jsou od sebe odděleny mikroporézní membránou. Kyslík proniká do krevní plazmy přes membránu na základě gradientu mezi vysokým pO_2 ve směsi plynů, které jsou vháněny do oxygenátoru a nízkým pO_2 v žilní krvi přiváděné z pacienta. Stejně tak CO_2 opouští krev protékající oxygenátorem, na základě gradientu mezi pCO_2 v žilní krvi a pCO_2 ve směsi plynů přiváděných do oxygenátoru. Transport kyslíku ke tkáním závisí na průtoku krve, který zajišťuje čerpadlo a na obsahu kyslíku v krvi. Spotřeba

kyslíku tkáněmi je závislá na mnoha různých faktorech: tělesné teplotě, periferní rezistenci, množství podávaných katecholaminů a jiných.

O možnosti „umělého“ okysličování krve informovali jako první von Schroder v roce 1882 a von Frey s Gruberem v roce 1885 (15). Zjistili, že k okysličování krve může docházet, pokud necháme kyslík volně probublávat krví. Sestrojili také první prototyp oxygenátoru. Krev nechali volně stékat v tenké vrstvě po dutém kovovém válci, do jehož středu přiváděli kyslík a ten otvory ve stěně válce probublával krví z válce ven. Na základě této myšlenky byly poté, na počátku padesátých let, sestrojeny plně funkční diskové a především tzv. bublinové oxygenátory, které znamenaly převrat v technice vedení mimotělního oběhu. Tento typ oxygenátorů byl již na jednou použit a měl méně negativní dopad na krev. Tyto oxygenátory měly dostatečný výkon a umožňovaly průtok po dobu několika hodin. Později byl do oxygenátoru vestavěn i výměník tepla. Bublinové oxygenátory dosáhly velkého rozšíření a umožnily nejen nebývalý rozvoj kardiologie v šedesátých a sedmdesátých letech minulého století, ale zasloužily se i o větší bezpečnost kardiologických operací. Další vývoj přinesl ještě kvalitnější membránové oxygenátory, které v posledních 20 letech postupně nahradily oxygenátory bublinové.

3.2.1. Diskové oxygenátory

Princip okysličování krve, který navrhl Gibbon, byl velmi jednoduchý. Žilní krev byla sváděna na kovové plošky, po kterých stékala a vytvářela na nich tenký film. Tyto destičky byly umístěny do prostředí nasyceného kyslíkem, a tak docházelo k okysličení krve. Pokusy na zvířatech uskutečnil Gibbon v roce 1937 (42). Jeho systém byl schopen okysličit přibližně 500 ml krve/min. Později byly kovové plošky nahrazeny jakousi „drátěnkou“, která zvětšila povrch oxygenátoru a tím i jeho výkon. Zařízení však způsobovalo těžkou destrukci krevních elementů, složitě se obsluhovalo a také údržba byla velmi pracná.

Björk založil své zařízení na myšlence, že k okysličování krve dochází okamžitě po jejím styku s kyslíkem. Je tedy možné tenký film krve na kovové plošce rychle obměňovat. Tím je možné zmenšit povrch zařízení. Vyvinul oxygenátor, který se skládal z řady disků vertikálně uložených na jedné ose (použil 40 disků o průměru 13 cm) (obr.15, 16). Disky na ose rotovaly, byly uloženy ve skleněném válci, potaženy byly tenkou vrstvou silikonu a zčásti ponořeny do žilní krve. Do válce byl vháněn kyslík a k okysličování krve docházelo na povrchu disků, kde krev vytvářela tenký film (11). Do klinické praxe byl tento typ oxygenátoru zaveden v roce 1956 Kayem a Crossem. Zařízení bylo konstruováno tak, že se mohlo používat opakovaně, ale bylo poměrně komplikované a také příprava k dalšímu použití byla složitá i časově náročná.

3.2.2. Bublinové oxygenátory

Způsob okysličování krve pomocí volného probublávání kyslíku krví byl znám již v 18. století. Teprve v roce 1950 se ale Clarkovi a spolupracovníkům podařilo vyřešit problém, jak z okysličené krve odstranit mikrobubliny kyslíku, které nevratně poškozovaly orgány, zejména mozek, mikroembolizacemi. Do oxygenátoru byla vřazena tzv. odpěňovací sekce, jejíž povrch byl potažen silikonovými polymery. Silikonové polymery způsobují prasknutí bublin kyslíku v krvi. Výsledkem byla okysličená krev ve které byl relativně nízký výskyt mikrobublin. Oxygenátor byl dále vylepšen o kardiotoomický rezervoár, také s odpěňovací sekcí, a do tepenné linky hadicového setu byl vřazen filtr (43, 44) (obr. 17, 18). První použitelný bublinový oxygenátor, byl do praxe zaveden v roce 1955 a o necelý rok později byla vytvořena verze pro jedno použití. Zařízení bylo umístěno v plastovém vaku. Kyslík volně probublával krví, která vtékala do odpěňovací komory potažené silikonem. Poté krev stékala šnekovitým odstraňovačem větších bublin, procházela tepenným filtrem a byla pumpou vháněna do tepenného systému nemocného. Tento typ oxygenátoru byl dále

zdokonalen Ryggem a Kyvsgaardem v roce 1956. Plastový oxygenátor obsahoval dohromady okysličovací jednotku, odpěňovací sekci a systém spojených rezervoárů s filtry, které sloužily k odstranění mikrobublin (45). Později byl do vaku vestavěn i výměník tepla a byl zvýšen výkon oxygenátoru. Tento typ oxygenátoru umožňoval již velmi bezpečné vedení perfuze a vylepšené verze se používaly do počátku devadesátých let minulého století.

3.2.3. Membránové oxygenátory

Jako další krok ve vývoji oxygenátorů byla snaha o sestrojení zařízení, které by se svojí funkcí co nejvíce podobalo plicím. V roce 1944 Kolf a Beck zjistili při chodu dialyzačního přístroje, že kyslík může přestupovat přes celofánovou membránu jejich dialyzační cívky. V roce 1955 použili poprvé tuto modifikovanou dialyzační cívku k okysličení krve při pokusu na zvířeti (46, 47). V roce 1958 použil Clowes při operaci první membránový oxygenátor sestrojený na podkladě Kolfových experimentů (48).

Hlavní předností membránové oxygenace je skutečnost, že kyslík prostupuje do krve přes membránu a nedochází k přímému styku plynu a krve (obr. 19). Výsledkem by měla být minimální destrukce krevních elementů a nepřítomnost mikrobublin kyslíku v okysličované krvi. Snahou bylo vyrobit takový materiál, kde by byla vrstva krve na membráně co nejtenčí.

Počátkem 60. let byly objeveny silikonové polymery, které byly dokonale prostupné pro O_2 i CO_2 . V roce 1965 sestrojil Bramson první, klinicky použitelný membránový oxygenátor, který se skládal ze 14 oddílů obsahujících silikonové desky, kde docházelo k výměně plynů (49). Nevýhodou tohoto typu oxygenátoru byl stále ještě poměrně velký povrch oxygenátoru. Silikonové membrány byly navíc velmi křehké a přes silikonovou membránu docházelo k úniku plazmy.

Bodell v roce 1963 navrhl použití dutých vláken – kapilár (50). Tím se zvětšila plocha styku krve a plynů a vlákna bylo možné uspořádat v oxygenátoru tak, aby optimálně

vyplňovala prostor. Nejprve byla zvolena konstrukce s průtokem krve uvnitř kapilár a plynů vně kapilár. U tohoto typu konstrukce, byla ale jen část krevního proudu ve styku s membránou a to na jeho bocích. Konstrukce se zefektivnila tak, že krev obtékala kapiláry a plyn proudil uvnitř kapilár (obr.20). Proud krve a plynu je protiproudý, aby docházelo k ještě efektivnější výměně plynů.

V 70. letech byly silikonové materiály nahrazeny mikroporézním polypropylenem, a tím bylo dosaženo současné kvality oxygenátorů (obr. 21).

4. Antikoagulace během mimotělního oběhu

I přes neustálý vývoj v mnoha oborech, který umožnil současnou vysokou úroveň užívaných zařízení, pro mimotělní oběh se doposud nepodařilo vytvořit materiál, který by po styku s krví neaktivoval srážecí kaskádu a systémovou zánětovou reakci (SIRS).

Kardiochirurgický výkon s použitím mimotělního oběhu představuje vždy výraznou alteraci hemostatického systému, která může vést k dvěma potenciálně fatálním komplikacím – krvácení a trombóze. Hladina koagulačních faktorů klesá vlivem hemodiluce v MO. Pokles hladiny koagulačních faktorů se týká faktoru V (mechanismus poklesu není zatím vysvětlen) a fibrinogenu, který se adsorbuje na povrchu MO. Plazmatické faktory podléhají také denuraci – kontakt krve se vzduchem, odsávání krve z operačního pole, styk s oxygenátorem. Trombocyty vykazují také pokles, jednak vlivem hemodiluce, jednak adhezí na fibrinogenem potažený povrch MO. Další pokles je vázán na délku MO. Trombocyty jeví částečnou aktivaci se ztrátou obsahu alfa-granulí a glykoproteinových receptorů Ib, IIB/IIIa. Rovnováha mezi prokoagulačním a antikoagulačním systémem je posunuta směrem k prokoagulačním tendencím. Dosud není známa přesná role vnitřního a zevního systému hemokoagulace při mimotělním oběhu. Při kontaktu krve s umělým (neendoteliálním) povrchem se aktivuje vnitřní systém koagulace – konverzí prekalikreinu na kalikrein je

aktivován faktor XII. Při poruše integrity cévní stěny se aktivuje zevní systém – dochází ke kontaktu plasmatického faktoru VII s tkáňovým faktorem (dříve tkáňový tromboplastin), vzniklý komplex aktivuje faktor X na Xa, který vede ke konverzi protrombinu na trombin. Tkáňový faktor je exprimován na povrchu většiny buněk, taktéž aktivovanými endoteliálními buňkami. Endotel má rozhodující roli v regulaci koagulace. Je zjevná souvislost mezi hemostázou a imunitním systémem. Zánětová odpověď v podobě syndromu systémové zánětové odpovědi je běžným průvodním jevem mimotělního oběhu. Trombin vzniklý aktivací koagulace oběma systémy stimuluje některé buněčné funkce, např. chemotaxi a mitogenezi řady krevních elementů - destiček, granulocytů a také monocytů, které jsou významným zdrojem exprese tkáňového faktoru. Aktivace plasmatických i buněčných faktorů nekončí koncem mimotělního oběhu, ale je detekovatelná i po operačním výkonu (51).

Následkem tvorby trombinu a aktivace krevních elementů a endotelu je prokoagulační stav s rizikem vzniku trombu.

Mimo vzniku celkové zánětlivé reakce dochází při zahájení MO také k okamžité aktivaci srážecích mechanismů krve. Proto se pro bezpečnou funkci mimotělního oběhu musí stále podávat látka s protisrážlivým účinkem. Aby nedošlo k tvorbě trombů a k sekundární fibrinolýze v systému mimotělního oběhu poté, co se krev dostane do kontaktu s umělým povrchem, podáváme heparin.

4.1. Srážlivost

Koagulace krve je složitý proces, na kterém se podílejí enzymatické, buněčné a molekulární mechanismy. Cílem je utěsnění porušené cévy, na kterém se podílejí krevní destičky a koagulační kaskáda glykoproteinů. Hlavním spouštěcím mechanismem je poškození endotelu, které umožňuje kontakt aktivních krevních elementů krve a trombogenní extravaskulární tkáně. Nerovnováha mezi prokoagulačním a antikoagulačním systémem

způsobená vrozenými, nebo získanými poruchami může vyústit v krvácivé, nebo trombotické komplikace. Koagulační kaskáda je rozdělena na vnější a vnitřní cestu a vzájemně spolu souvisejí. Zjednodušeně lze současný pohled shrnout tak, že vnitřní (kontaktní) systém spíše zesiluje koagulační proces zahájený účinky tkáňového faktoru. Poznatky, že povrch buněk a zejména glykoproteinové receptory na něm hrají významnou roli v lokalizaci jednotlivých kroků koagulační kaskády, přispěly k novému pohledu na koagulaci jako na proces řízený nejen hladinou a kinetikou koagulačních faktorů ale také různými povrchy buněk. Na buněčný povrch vázaná koagulace má tři fáze. Ve fázi iniciace má hlavní roli exprese tkáňového faktoru, jeho vazba na faktor VII a aktivace faktorů IX a X vzniklým komplexem TF/F VIIa. Aktivované destičky hrají zásadní roli v následné fázi amplifikace. Destičky i plazma se dostávají do kontaktu s extracelulární matrix a adherují v místě poškození. K počáteční adhezi přispívá trombin generovaný v iniciační fázi na endotelu a leukocytech. Iniciační fáze amplifikuje plnou adhezi a aktivaci destiček. Během propagační fáze koagulace se na povrchu destiček tvoří tenázový a protrombinázový komplex. Jejich spoluúčastí dochází k obrovské produkci trombinu nutné k přeměně fibrinogenu na fibrin. Fibrin je stabilizován aktivovaným faktorem XIIIa, který katalyzuje kovalentní překřížení fibrinových polymerů. Koagulační proces je regulován, aby nedocházelo k nežádoucí hyperkoagulaci. Inhibiční působení na hemostázu je spojeno hlavně s endotelovými buňkami. Regulace koagulace se projevuje na všech stupních koagulační kaskády, a to inihibicí enzymů, nebo inaktivací kofaktorů (52, 53).

S ohledem na patofyziologii MO je vhodné připomenout důležité poznámky k aktivaci krevních destiček (54). Aktivace může probíhat dvojí cestou - jednak mohou destičky v klidovém stavu adherovat k místu v cévě, kde došlo k obnažení endotelu. Tento děj je zprostředkován vazbou von Willebrandova faktoru na glykoproteinový integrinový receptor Ib/X/V. Adheze vede k aktivaci destiček a dochází k vystupňování agregace destiček za vzniku bílého a později červeného trombu. Aktivace a agregace destiček je poté

zprostředkována některým z humorálních mechanismů – účinkem silných aktivátorů (trombin, tromboxan A₂, kolagen) či vysokou hladinou slabých destičkových aktivátorů (adenosindifosfát, serotonin, adrenalin). Druhá cesta je aktivace působením střížných sil při intaktní endotelové vrstvě v důsledku např. vazokonstrikce nebo koronární stenózy. Nízké smykové napětí (do 12 dyn/cm²) vede k reverzibilní aktivaci destiček, způsobené vazbou fibrinogenu na membránové receptory GP IIb/IIIa. Nízký průtok krve a nízké smykové napětí zejména v oblastech distálně od bifurkací cév jsou spojeny také s rozvojem hypertrofie cévní stěny a vývojem aterosklerotických plátů. Při hodnotách smykového napětí 15-24 dyn/cm² se zvyšuje produkce tkáňového aktivátoru plasminogenu (t-PA) ve snaze usnadnit rozpuštění trombu a též produkce vazodilatačně působícího NO. Při vysokých smykových napětích (až 100 dyn/cm²) je agregace destiček daná interakcí von Willebrandova faktoru s destičkovými receptory GP Ib/I a IIb/III ireverzibilní. Smykové napětí více než 100 dyn/cm² vede k lýze destiček, ještě vyšší hodnoty k jejich fragmentaci. Oba popsané mechanismy, hrají roli při aktivaci hemostatického systému MO (55).

4.2. Heparin

Hypokoagulační substance byla náhodně objevena publikován McLeanem v roce 1916. Izolována byla z jaterní tkáně a Howellem byla nazvána heparinem (56). Chemicky byl přiřazen k cukrům. Nefrakcionovaný heparin (UFH) byl poprvé izolován v roce 1922 (57). V roce 1935 jej poprvé použil Best a Jaques v klinické praxi k prevenci pooperační trombózy.

Bylo zjištěno, že se jedná o směs různě dlouhých mukopolysacharidových řetězců. Vyskytuje se nejvíce v plicích, střevě a v lymfatické tkáni. Je strukturálně podobný heparanu, který se vyskytuje na povrchu buněk vmezeřené tkáně a endotelu a je důležitým faktorem atrombogenity endotelu (58).

Heparin dělíme na: frakcionovaný – nízkomolekulární heparin (LMWH),

- nefrakcionovaný heparin (UHF).

Frakcionovaný heparin se získává z nativního heparinu depolymerací a frakcionací. LMWH obsahuje vysoké procento polysacharidových řetězců menší molekulové hmotnosti než 5400 daltonů. Antitrombotický efekt vzniká více mechanizmy:

- významně se váže na AT a tím selektivněji inhibuje faktor Xa,
- zvyšuje fibrinolýzu,
- snižuje inhibitor aktivátoru plazminogenu,
- zvyšuje TFPI a tím inhibuje tkáňový faktor a zevní koagulační systém.

LMWH se podává podkožně, jeho biologická dostupnost je 90%. Plazmatický poločas je delší a umožňuje podání dvakrát denně. Eliminován je renální cestou.

Standardní nefrakcionovaný heparin je směs mukopolysacharidových řetězců, u kterých molekulární hmotnost kolísá mezi 3000 až 40 000 daltony. Mukopolysacharidy se skládají z ekvimolárního množství D glukosaminu a kyseliny D glukuronové. Frakce heparinu, které obsahují pentasacharidové sekvence mají vysokou schopnost vázat se na antitrombin. Vysokou afinitu k antitrombinu (AT) mají frakce heparinu s nízkou molekulární hmotností, pod 6000 daltonů. Vysokomolekulární, či nefrakcionovaný heparin má nízkou afinitu k antitrombinu a vyvolává tedy i nižší antikoagulační odpověď.

Antikoagulační účinek heparinu je zprostředkován:

- a) antitrombinem, který účinek mnohokrát akceleruje a je inhibitorem serinových proteáz – F IIa, F IXa, F Xa, F XIa.
- b) uvolněním TFPI (a inhibicí F Xa a po vazbě na F Xa i inhibicí F VIIa + TF).

Pro uskutečnění vazby heparinu s antitrombinem je důležitá specifická pentasacharidová sekvence v řetězci heparinu, která má vysokou afinitu k antitrombinu. Tu obsahují jak UFH, tak LMWH. Inhibice F IIa však vyžaduje navíc minimální délku řetězce o 18 sacharidech, aby mohl být vytvořen komplex heparin – antitrombin – F IIa. Nefrakcionovaný

heparin se aktivně váže na endoteliální buňky a makrofágy a tím rychle mizí z cirkulace. Heparin se také váže na různé plazmatické bílkoviny, jako jsou fibronectin, vitronektin, destičkový faktor 4 a von Willebrandův faktor. Tak je dále omezováno množství heparinu, které je schopné vázat se s AT a tím se snižuje jeho antikoagulační účinek. Heparin se ještě váže na proteiny akutní fáze, které jsou zvýšeny také při trombembolické nemoci. Tato skutečnost také částečně vysvětluje rezistenci na antikoagulační léčbu heparinem při fixovaných dávkách heparinu. Poločas účinku je přibližně jedna hodina. K udržení účinné plazmatické hladiny je nutná trvalá infuze, nebo opakované podávání heparinu. Heparin je odbouráván především heparinázou v játrech a vylučuje se spolu s metabolity močí.

4.3. Přímé inhibitory trombinu

Přímé inhibitory trombinu (direct trombin inhibitors – DTI) patří do skupiny nových antitrombotik. Jsou vyvíjeny za účelem získání léků se selektivním účinkem, dostačujícím k zábraně vzniku, resp. narůstání trombu. U těchto antitrombotik je snaha zajistit minimální rizikovost především z hlediska vzniku krvácivých komplikací léčby. DTI ovlivňují koagulaci komplexně, ale na rozdíl od nepřímých antitrombotik inhibují nejen volný trombin, ale i trombin navázaný na fibrin, tedy přímo v trombu. Jejich aktivita není namířena proti faktoru Xa. Některá DTI jsou však také schopna inhibice enzymů fibrinolýzy (59).

Nová antitrombotika, která blokuje funkci faktoru Xa, mají ve srovnání s klasickými antitrombotiky typu heparinu, nízkomolekulárních heparinů a warfarinu některé výhody. Patří mezi ně malé ovlivnění funkce trombocytů, nepřítomnost farmakologických interakcí s kyselinou acetylsalicylovou, nesteroidními antirevmatiky, s warfarinem, chybění vazby na jiné proteiny. Nevýhodou je zejména absence specifického antidota, což je pro použití při operacích v MO značná nevýhoda, protože na konci operace potřebujeme normalizovat koagulaci k minimalizování pooperačních ztrát. Jejich protisrážlivý účinek tak končí až po

přirozeném vyloučení z organismu. Proto musíme náplň v MO buď ponechat, nebo ji zpracovat pomocí přístroje Cell Saver. Schémata podání přímých inhibitorů trombinu nejsou vypracována pro malé zkušenosti jen s jednotlivými případy jejich podání (60, 61).

Poměrně nově byl do antikoagulační terapie zaveden hirudin, látka izolovaná z pijavice (*Hirudo medicinalis*). Jedná se o jednořetězcový polypeptid (65 aminokyselinových zbytků) o průměrné molekulární hmotnosti 7000 daltonů. Hirudin má protisrážlivou aktivitu nezávislou na antitrombinu, takže působí nejen na trombin v plazmě, ale i na trombin vázaný na fibrin. Přímý inhibitor trombinu (hirudin) je účinnější, než nepřímý (heparin). V pokusech na zvířatech má hirudin při poškození hlubokých cév silnější antitrombotické účinky než heparin. V současné době je hirudin vyráběn rekombinantní technologií („lepirudin“). Podání hirudinu musí být, podobně jako u heparinu, parenterální. Poločas hirudinu v plazmě je 1–2 hodiny (cca 1 hodinu při i. v. podání a 2 hodiny při s. c. podání). Komplexy hirudin-trombin kolují v krvi 4–6 hodin a následně jsou vycitány monocytomakrofágovým systémem. Volný hirudin se vylučuje ze 70–90 % ledvinami a u nemocných s renální insuficiencí bývá poločas výrazně prodloužen (dávkování je nutné redukovat až o 90 %). Vazba hirudinu na bílkoviny je méně než 10 %. Hirudin v závislosti na dávce ovlivňuje jak aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), tak protrombinový test (PT) a trombinový čas (TT). Má úzké terapeutické rozmezí a jeho dávkování se musí monitorovat a upravovat dle aPTT (doporučené rozmezí je mezi R 1,5–2,0 měřené čtyři hodiny po podání). APTT se prodlouží za 5 minut po podání hirudinu a návrat k původní hodnotě nastává za 24 hodin (jasnou indikací podání hirudinu je HIT (heparinem indukovaná trombocytopenie). Ke klinickému užití je k dispozici lepirudin (Refludan®), desirudin (Revasc®) a bivalirudin (Hirulog® či Angiomax®).

Bivalirudin je syntetický analog hirudinu odvozený z hirulogu. Na rozdíl od hirudinu se jedná o reverzibilní inhibitor trombinu. Podáván je rovněž parenterálně s poločasem 25

minut po i.v. aplikaci. Bivaluridin je metabolizován endogenní proteolýzou především v játrech, pouze malá část je vylučována ledvinami (62, 63). Léčebný účinek je monitorován aktivovanou dobou srážení (ACT).

Melagatran je dipeptid analogický fibrinopeptidu A. Váže se reverzibilně na aktivní místo trombinu, a tím jej kompetitivně inhibuje. Inhibuje také jeho aktivaci a podporuje fibrinolýzu. Podání je opět parenterální, ale má nízkou biologickou dostupnost, proto byl podáván ve formě prekurzoru (ximelagatranu). Asi 80 % je vylučováno ledvinami.

Dabigatran (Pradaxa®) je mocným kompetitivním, reverzibilním a přímým inhibitorem trombinu. Po perorálním podání se dabigatran etexilát rychle vstřebává a je v plazmě a v játrech konvertován na dabigatran cestou hydrolýzy katalyzované esterázou (64), přičemž dochází k rychlému nárůstu plazmatických koncentrací s dosažením C_{max} do 0,5 až 2,0 hodin po podání. Dabigatran je vylučován zejména v nezměněné formě močí.

Danaparoid - jde o směs glykosaminoglykanů (heparan sulfát 84%, dermatan sulfát 12%) s predominantním anti-Xa působením. Poměr aktivity anti-Xa/FIIa je u této látky 22 : 1 v porovnání s hodnotou 1 : 1 u nefrakcionovaného heparinu či 3–4 : 1 u nízkomolekulárních heparinů. Nejčastěji je užíván u heparinem indukované trombocytopenie. Je možné jak subkutánní, tak i intravenózní podání.

Idraparinux - jde o modifikovaný hypermetylovaný derivát fondaparinuxu, který váže antitrombin s tak velkou afinitou, že se poločas léku vyrovná poločasu antitrombinu (80–130 hodin). Tento dlouhý poločas umožňuje dávkování jednou týdně v subkutánní aplikaci (65, 66). Klinická studie II. fáze PERSIST srovnávala účinnost čtyř dávek idraparinu (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg a 10 mg) u 659 pacientů s proximální trombózou s warfarinem. Léčebný efekt obou postupů byl porovnatelný. Malé dávky idraparinu (2,5 mg) byly ve srovnání s warfarinem provázeny menším počtem krvácivých komplikací (p = 0,029). Nicméně dlouhý poločas a nedostupnost specifického antidota mohou tuto terapii komplikovat, zejména v

situacích, kdy je zapotřebí urgentního invazivního výkonu či pokud se objeví krvácivé projevy (67, 68).

4.4. Antitrombin

Antitrombin je glykoprotein syntetizovaný v játrech a v endotelových buňkách. Patří do skupiny serinových proteáz a je regulován proteázovými inhibitory – serpiny. Pro funkci AT je nutné aby vytvořil komplex s heparinem.

Deficit antitrombinu

Vrozený deficit: řídké autozomálně-dominantní dědičné onemocnění s výskytem 0,2 – 0,5/1000 obyvatel. Typ I (kvantitativní defekt) – snížená syntéza AT, klesá aktivita i celková hodnota AT. Typ II (kvalitativní defekt) – dochází k snížení aktivity AT, celková hodnota AT je v normě.

Získaný deficit: řada příčin – snížená syntéza (u onemocnění jater), zvýšená konzumpce AT (šok, DIC, operační zákroky, těhotenství), zvýšené ztráty (nefrotický syndrom), lékové interakce (cytostatika, kontraceptiva, heparin) (69).

Při kongenitálním deficitu antitrombinu, kdy jsou hodnoty jsou pod 50 % a mohou vést k tzv. „heparinové rezistenci“, je nutné antitrombin substituovat. Častější je však získaný deficit AT, kdy bychom měli AT rovněž substituovat v případě, že jeho sérová koncentrace je nižší než 70%. Fyziologické hodnoty AT jsou 80 – 120% (funkční aktivita vyjádřena v %) (70).

4.5. Biokompatibilní povrchy

Cílem vývoje materiálů je vývoj s tzv. biokompatibilního povrchu, který by se přiblížil svými vlastnostmi, nebo dosáhl vlastností cévní výstelky. Tím by došlo k vyřešení závažného

nedostatku MO, kterým je aktivace koagulačního systému a spuštění systémové zánětlivé reakce organismu.

Vlastnost materiálu, která je nutná pro jeho funkci v prostředí tkání a tekutin organismu k zajištění funkce s minimalizací negativních dopadů, se nazývá biokompatibilita nebo hemokompatibilita. Kompatibilní jsou tedy takové povrchy, které při kontaktu s krví nezpůsobují žádné (nebo minimální) nežádoucí reakce. Tyto materiály by neměly iniciovat trombogenní děje, neaktivují komplement, nezpůsobují hemolýzu a chronickou zánětlivou reakci, kontaktem s krví neuvolňují toxické produkty, neuvolňují částice materiálu a jsou chemicky inertní (71). Atraktivní alternativou zavádění nových produktů je modifikace povrchů materiálů již existujících. V technologii pro MO jsou používány polymery - polyvinylchlorid (PVC) a silikon pro hadicové systémy a polypropylén pro membrány oxygenátoru. Je snaha zlepšit vlastnosti povrchu hadicových systémů bez toho, aby došlo k ovlivnění dalších vlastností materiálu, jako jsou: hladký povrch, netoxičita, nesmáčivost, průhlednost, elasticita, ohebnost, tuhost a pevnost. Metodou úpravy je tzv. coating (překrytí povrchu účinnou látkou v terminální fázi úpravy materiálu) nebo tzv. surface modifying additive (úprava materiálu již ve fázi jeho polymerizace, kdy se změnou vnější molekulární vrstvy materiálu zlepšuje jeho biokompatibilita).

Hlavním problémem biokompatibility u polymérů je stimulace adsorpce, adheze a aktivace bílkovinných systémů. Kontakt povrchu hadice s krví vede k okamžité adsorpci proteinů na povrch, což vede k aktivaci kaskádových systémů s dopadem především na koagulaci a aktivaci zánětlivých mechanismů. Buněčné struktury adherují k adsorbované vrstvě bílkovin víc, než k samotnému materiálu (72). Takže vysvětlení akumulace buněk na biomateriálu je pravděpodobně v interakci integrinů, fagocytů a trombocytů s vrstvou adsorbovaného fibrinogenu.

Byly zavedeny různé techniky úprav povrchu materiálů s cílem zlepšit biokompatibilitu. Nejvíce používaná je heparinizace, které se liší způsobem vazby heparinu na povrch materiálu. Druhou skupinou jsou tzv. fosforylcholinové povrchy. Ostatní jsou méně používané (Polymethoxyethylacrylate (PMEA) (X Coating) (Capiiox SX 18R®, Terumo Medical Corporation, Somerset, NJ, USA), Quadrox-Safeline (Albumin) Treatment (Quadrox Safeline® VKMO 4230, Jostra, Hirrlingen, Německo), Biopassive Surface (Trillium Affinity NT, Medtronic, Minneapolis, MN, USA apod.).

4.5.1. Heparinový coating

Ze všech povrchových úprav systémů pro MO je právě heparinový coating (HC) v klinické praxi nejvíce používán a také nejčastěji zkoumán experimentálně i klinicky. Principem je napodobení antitrombogenních vlastností heparansulfátu v přirozené cévní endoteliální výstelce. Poprvé byl HC popsán v roce 1963, kdy Gott poprvé popsal iontovou vazbu heparinu na umělý povrch. V roce 1983 Larm a spol. publikovali práci s popisem alternativní - kovalentní vazby heparinu (Jessen 2006). V osmdesátých letech 20. století byl uveden na trh Carmeda Bioactive Surface[®] (Medtronic Inc.) s kovalentní vazbou heparinu. Zkušenosti ukazují na sníženou reaktivitu imunitního systému při jeho použití. Později byl na trh uveden povrch Duraflo II[®] (Jostra) s iontově vázaným heparinovým komplexem s benzalkoniumchloridem. Jsou publikovány studie s příznivými klinickými výsledky, ale i studie, které opodstatnění jeho použití zpochybňují (73). BioLine coating[®] (Jostra) používá fixovaný polypeptid rovnoměrně vázaný na arteficiální povrch, na který je heparin vázán jak kovalentní, tak iontovou vazbou, což zajišťuje aktivní stabilní heparinový povrch. Bylo dokázáno, že šetří trombocyty a redukuje zánětlivou reakci, ale nepotlačí aktivaci trombocytů a koagulace.

Corline Heparine Surface ® (Corline systems AB) je konjugát makromolekulárního heparinu ireverzibilně vázaného na vrstvu polymerního aminu. V studiích bylo prokázáno snížení adheze krevních elementů i menší aktivace leukocytů a trombocytů (74). Bylo zjištěno, že snižuje akutní i pozdní fázi zánětlivé reakce u pacientů operovaných s MO především minimalizací interakce krve a cizího materiálu (75). Redukce prozáněťové odpovědi a zlepšení biokompatibility byly prokázány v četných studiích: snížení aktivace komplementu, suprese aktivace leukocytů, redukce fibrinolýzy. Byla publikována i práce, kde HC a podání aprotininu nevedly k menší aktivaci neutrofilů a snížení uvolňování cytokinů (76, 77).

Heparinový coating, zejména s redukcí systémové heparinizace, může významně redukovat pooperační krevní ztráty a nutnost podávání krevních transfuzí a to především u rizikových reoperací (78). Podobné klinické výsledky byly zaznamenány i v případech, kdy nebyla dávka heparinu snížena. Jsou ale publikovány i práce, které poukazují na větší riziko trombogenní aktivity při nedostatečném efektu nižší heparinizace navzdory heparinovému povrchu, protože heparin coating samotný nezabrání vzniku trombinu (79, 80, 81).

S HC povrchem je spojena také snaha o nižší krevní ztráty, jsou také pozorovány lepší výsledky pokud jde o délku pobytu na JIP, délky hospitalizace, morbiditu i mortality i ve skupině rizikových nemocných. Rovněž je popsána redukce plicní dysfunkce, renální dysfunkce u diabetiků (Ranucci 1999), redukce trombogenních komplikací (IM, TIA), fibrilace síní, nutnosti inotropní podpory a mozkové dysfunkce (82). Některé práce ukazují, že použití heparinového povrchu je spojené se zlepšením plicních funkcí v porovnání s nepotahovanými systémy. Tyto změny jsou nejvýraznější v závěru operace a většinou nemají vliv na délku pobytu na JIP. Při srovnání MO s HC s redukcí antikoagulace a OPCAB nebyl nalezen rozdíl v klinických výsledcích, i když zánětlivá reakce se zdá být u off-pump nižší v porovnání s MO s HC úpravou (83, 84).

4.5.2. Fosforylcholinový coating

Charakteristickým znakem biologických membrán je jejich funkční a stavební lipidová asymetrie s predominancí distribuce negativně nabitých fosfolipidů ve vnitřní a neutrálních ve vnější vrstvě. Tato asymetrie slouží k udržení citlivé rovnováhy mezi hemostázou a trombózou. Fosforylcholinový coating (PC) napodobuje vlastnosti biomembrány - fosforylcholinem. PC technologie je založena na metakrylátovém polymeru inkorporujícím fosforylcholin. Oproti negativně nabitým fosfolipidům vnitřní membrány, neutrální fosforylcholin neaktivuje koagulační systém a patří tedy mezi antitrombogenní úpravy. Také redukuje adsorpci bílkovin a aktivaci komplementu. V klinické praxi je dnes používán Posphorylcholine Inert Surface -Phisio (D-903 Avant[®], Dideco, Mirandola, Itálie).

Studie ukazují, že zánětlivá reakce a mikrobiální adheze jsou podstatně redukovány. Trombogenní, toxické a alergické reakce se téměř nevyskytují. Závažné imunologické reakce, nebo karcinogenní efekt také nebyly pozorovány.

PC povrchy způsobují menší zánětovou odezvu a to především pro menší aktivaci komplementu a nižší expresi prozáněťových cytokinů (85). Při použití PC povrchů je zaznamenán menší pokles počtu trombocytů u pacientů po AKB a je popisován menší sklon k tvorbě trombinu. Jsou také uváděny menší krevní ztráty a méně tromboembolických komplikací (86). Byl prokázán vliv na zkrácení doby ventilace a pobytu na JIP (87).

Kontakt krevních elementů s povrchem MO (především membrány oxygenátoru a tepelného výměníku) může vést k rozvoji trombotické komplikace, která je známá pod označením „high pressure-drop“. Fenomén vzniká v důsledku neadekvátní aktivace trombocytů s následným zhoršením funkce oxygenátoru, s vysokou rezistencí v systému mimotělního oběhu, zvýšení hemolýzy a následně selháním funkce MO s nutností výměny oxygenátoru. Abnormálně vysoké tlaky v oxygenátoru vznikají depozicí trombocytárních agregátů na povrchu oxygenátoru, ty vedou k insuficienci funkce oxygenátoru a větší

traumatizaci krevních elementů. Tento fenomén zůstává většinou nepoznán a v krajním případě vede k arteriální hypoxii, vysokým tlakům v systému MO a makroskopické hemolýze. PC úprava oxygenátoru vykazuje signifikantně nižší vstupní tlak v oxygenátoru bez ohledu na typ použitého oxygenátoru při srovnání s nepotahovaným povrchem.

I při zvýšení biokompatibility PC systémů a jejich výrazných antitrombogenních vlastnostech stále zůstává ne zcela jasný klinický benefit jejich použití.

Metaanalýza klinických studií zaměřených na biokompatibilní povrchy ukázala, že při jejich použití je nižší spotřeba krevních transfuzí, menší výskyt fibrilace síní a zkracuje se i pobyt na JIP (88). Klinický efekt můžeme očekávat tam, kde je biokompatibilní povrch použit v rámci komplexních úprav systému pro MO ve snaze vyhnout se aktivaci imunitního, koagulačního a fibrinolytického systému. Úpravy povrchu jsou jedním z parametrů tzv. miniinvazivních systémů (spolu s redukcí hemodiluce, vyřazení koronárního sání a kardiotoického rezervoáru, použití centrifugální pumpy). I v této kombinaci ale není, na základě dosavadních studií, klinický význam použití minisystémů jednoznačný. Takto upravený MO nelze také paušálně použít při všech operacích s použitím MO. U rozsáhlých, kombinovaných výkonů, kde používáme koronární sání ztrácí použití minisystémů svou výhodu. Minisystémy by měly být považovány za jednu z možností k potlačení multifaktoriálních nežádoucích efektů použití MO. Laboratorní parametry aktivace proteinových systémů u nových technologií do budoucna slibují využití v systému MO.

Použití hemokompatibilně ošetřených systémů MO je jedním z preventivních opatření před zvýšeným rizikem trombotického uzávěru oxygenátoru v důsledku neadekvátní antikoagulace.

4.6. Rozdělení koagulačních testů

A/ Funkční vyšetření koagulace: Activated clotting time (ACT), Heparin management test (HMT), High-dose thrombin time (HiTT) a point-of-care měření protrombinového času (systém CoaguCheck®) či aPTT.

B/ Metody založené na monitorování koncentrace heparinu v krvi pomocí titrace protaminem, či s použitím iontově selektivních elektrod: protaminsulfátový precipitační test, zónová elektroforéza.

C/ Metody založené na měření viskoelastických vlastností koagula: TEG®, Sonoclot®

D/ Analyzátoři destičkových funkcí: např. PFA-100.

Metody používané běžně na našich pracovištích (ACT a TEG) budou detailněji zmíněny.

4.6.1. ACT

Sledování antikoagulace během MO je rutinně založeno na aktivovaném koagulačním čase (ACT - Activated Clotting Time). Metodu popsal již roku 1966 Hattersley. Vyšetření spočívá v měření času tvorby koagula po aktivaci malého množství (2 ml) plné krve velkoplošným nesmáčivým povrchem, kterým je kaolin nebo křemelina, komerčně dostupná jako Celite (International Technidyne Inc., Edison, NJ, USA). Nesmáčivý povrch aktivuje faktor XII a vnitřní koagulační systém. Odběr vzorku se provádí za 3-5 minut od podání heparinu. Závislost je lineární mezi dávkou heparinu a prodloužením času srážení. Je měřen čas od umístění krve do zkumavky, která se vkládá do přístroje Hemochron, nebo přístroje jiného výrobce. Krev ve zkumavce se musí promísit s obsahem zkumavky, kterým je celit, prášek z rozsivek, který aktivuje a urychluje svým velkým povrchem koagulaci. Zkumavka je umístěna do přístroje, kde je udržována standardní teplota 37 °C. U zdravého člověka dojde k tvorbě koagula do 90 - 120 sekund. K prodloužení srážecího času dochází vlivem heparinu nebo deficitu koagulačních faktorů. Obecně se uznává, že během MO by hodnota ACT měla

být trojnásobkem, či čtyřnásobkem normy, v původní Bullově práci z roku 1975 dokonce 480 sekund. Technické řešení je možné například přístrojem Hemochron® (International Technidyne Inc., Edison, NJ, USA) a spočívá ve vychýlení kovového válečku od magnetického detektoru vzniklým koagulem (obr. 22, 23). Nevýhodou většiny užívaných koagulačních testů, včetně běžně sledovaných laboratorních parametrů hemokoagulace je fakt, že postihují pouze fáze tvorby koagula, nikoli jeho rozpadu a nesledují funkci destiček.

Hlavní použití ACT je právě v kardiochirurgii při operacích v mimotělním oběhu, ale také v katetrizační laboratořích, u mimotělní membránové oxygenace (ECMO) a u hemodialýzy (obr. 24, 24 a, 24 b, 25).

Při operacích v mimotělním oběhu je požadována hodnota ACT 480 - 500s. Tato hodnota je dána požadavky výrobců oxygenátorů. Podle většiny výrobců je to dostatečná hodnota k tomu, aby nedošlo k tvorbě trombů a k sekundární fibrinolýze v systému mimotělního oběhu poté, co se krev dostane do kontaktu s umělým povrchem a aby nedošlo k trombotickému uzávěru oxygenátoru. Obvyklé dávkování heparinu se pohybuje mezi 2-3 mg/kg (200-300 U/kg).

Informace o fázi rozpadu koagula a funkci destiček poskytují technologie založené na měření viskoelastických vlastností krve - TEG. Systém Sonoclot® (Sienco Corp., Wheat Ridge, CO, USA) měří viskozitu plné krve v tekutém stavu nebo viskózní komponentu krevní sraženiny na podkladě změn vyvolaných oscilací sondy ponořené do testovaného vzorku převedených do podoby charakteristické křivky.

4.6.2. TEG

Druhým, dnes již poměrně široce rozšířeným způsobem monitorování viskoelastických vlastností krve je tromboelastografie (TEG).

Metoda je užívána od roku 1947, kdy ji použil německý hematolog H. Hartert. Teprve od 80. let 20. století díky pokrokům v technologii a možnosti počítačového zpracování však doznala většího rozšíření.

Tromboelastogram zachycuje zjednodušeně řečeno vznik koagula v přechodu z tekuté fáze do gelu. Zachycuje dynamiku tvorby koagula od iniciace přes akceleraci k retrakci, eventuálně lýze. Unikátnost techniky z hlediska kliniky spočívá v dynamickém charakteru vyšetření a možností odpovědí na klíčové otázky: 1) zda se koagulum vytvoří, 2) jak rychle se vytvoří, 3) jak je pevné, 4) zda vydrží pevné nebo se předčasně rozpadá. Jedním z limitujících faktorů je časová náročnost vyšetření. Původní technologie používala nativní plnou krev. Současné přístroje využívají aktivátorů nejčastěji na bázi křemeliny (Celite), či kaolinu.

Principem metody je měření viskoelastických vlastností plné krve in vitro. Existuje několik technických řešení, z nichž nejvíce rozšířeným je použití přístroje TEG® Coagulation Analyzer series 5000 (Haemoscope Corp., Niles, IL, USA) (obr.26). Základem přístroje je kyveta vyhřívaná na 37 stupňů Celsia obsahující vzorek krve o definovaném objemu (0,36 ml). Do vzorku je ponořen měřicí trn zavěšený na torzním drátě. Pohonná jednotka vykonává rotační pohyb kyvety se vzorkem s úhlovou amplitudou 4 stupně 45 minut každých 10 sekund, po nichž následuje jedno sekundová pauza (obr. 27). Jakmile se začnou vytvářet první fibrinová vlákna, začne se pohyb kyvety přenášet na měřicí trn. S nárůstem fibrinové sítě se mění amplituda výkyvu trnu a jeho zpoždění za pohonnou jednotkou. Elektromagnetický snímač registruje změny elektromagnetického pole vyvolané pohybem torzního drátu na němž je zavěšen měřicí trn. Elektrický signál je počítačově zpracován. Výsledkem je grafický záznam změn smykového napětí (elasticity) v reálném čase v podobě tromboelastografické křivky (obr. 28). Křivka má charakteristický tvar a je definována pěti základními parametry:

R – reakční čas (min) – doba od zahájení měření do okamžiku tvorby zjizitelného koagula (amplituda 2 mm). Tento interval představuje počáteční formování fibrinu a odráží přítomnost koagulačních faktorů a jejich inhibitorů. Prodlužuje se při deficitu koagulačních faktorů, vlivem antikoagulancií nebo závažnou hypofibrinogenémií. Zkracuje se u hyperkoagulačních stavů. Normální hodnota je 5 – 7 min.

K – čas tvorby koagula (min) – doba od ukončení R do dosažení definované pevnosti koagula (amplituda křivky dosáhne 20 mm). Zkracuje se při zvýšené hladině fibrinogenu a vyšším počtu trombocytů, prodlužuje se antikoagulační léčbou. Normální hodnoty jsou 1 – 3 min.

Úhel α – rychlost tvorby koagula – podobně jako čas K vyjadřuje rychlost narůstání fibrinové sítě. Má vyšší vypovídací schopnost než K, protože při některých poruchách koagulace nedosáhne pevnost koagula amplitudy 20 mm. To je časté při trombocytopenii. Normální hodnoty jsou 53 – 67°.

MA – maximální amplituda (mm) – je to nejvyšší odchylka TEG křivky, odráží absolutní pevnost koagula, která závisí na interakci destiček a fibrinu vazbou na receptory IIb/IIIa.

Fyzikálně lze pevnost koagula vyjádřit hodnotou modulu smykového napětí G podle vztahu:

$G = 5000 MA/100 - MA$ (dyn/cm²). Hodnota MA 50 mm odpovídá hodnotě smykového napětí 5000 dyn/cm². Normální hodnoty jsou 59 – 68 mm. Vzestup MA z 50 na 67 mm odpovídá nárůstu hodnoty G na dvojnásobek. Proto je výhodnější malé změny v pevnosti koagula vyjadřovat v milimetrech MA, než hodnotou G.

LY30, LY60 (%) – procentuální pokles hodnoty MA za 30, resp. 60 minut po jejím dosažení je indikátorem rozpadu koagula, tedy fibrinolýzy. Jako pozitivní pro fibrinolýzu hodnotíme LY30 > 6,5%, resp. LY60 > 13%.

Souhrnnou charakteristiku křivky lze vyjádřit koagulačním indexem – CI. CI má pro celitem aktivovanou krev hodnotu $CI = - 0,3258 R - 0,1886 K + 0,1224 MA + 0,0759 \alpha - 7,7922$.

Normální rozmezí hodnot CI je od $-3,0$ do $+3,0$, což odpovídá trojnásobku směrodatné odchylky od nulové střední hodnoty. Pozitivní hodnoty nad $+3,0$ ukazují na hyperkoagulaci, negativní pod $-3,0$ na hypokoagulaci.

Samotný tvar křivky je charakteristický pro určité typy poruch (obr. 29). Vyšetření lze provést u lůžka pacienta, resp. na operačním sále. Pro zhodnocení celé křivky je třeba ale vyčkat nejméně 30 minut (k průkazu fibrinolýzy). Používaný analyzátor je dvoukanálový, umožňuje tedy paralelní vyšetření dvou vzorků. Vzorek krve musí být přidán do nádoby s aktivátorem – křemelinou (Celit). Objem $0,36$ ml vzorku promíchaného s aktivátorem (nesmí se protřepávat a obsahovat bubliny) se pipetuje do kyvety. Testovací kyvety pro nativní vzorek jsou z průhledného plastu. Kyvety z modře zbarveného plastu obsahují heparinazu.

Heparinaza je enzym získávaný z bakterie *Flavobacterium heparinum*, který štěpí heparin na inaktivní fragmenty. Analýzu lze tedy provést i u pacienta právě plně heparinizovaného, tedy např. v průběhu MO.

Po dobu měření je nutno vyloučit otřesy a vibrace, které způsobují artefakty.

Z pohledu kardiochirurga je provedení TEG v případě výskytu pooperačního krvácení vodítkem pro indikaci časně revize. Není-li na TEG přítomna koagulační porucha, lze považovat za více pravděpodobnou chirurgickou příčinu krvácení (89, 90) .

4.7. Přehled hlavních příčin a mechanismů alterace hemostázy při použití mimotělního oběhu

- 1) Endoteliální dysfunkce: kontakt krve s cizorodým povrchem aktivuje systémovou zánětlivou odpověď (SIRS) charakterizovanou aktivací koagulace, fibrinolýzy a molekulárně-celulární aktivací zánětu. Podstatou je abnormální endotel-celulární interakce.
- 2) Přetrvávající účinek heparinu – vzhledem k převážně plně neutralizaci málo častý.
- 3) Porucha destiček:

a/ trombocytopenie – relativně častá, způsobená hemodilucí, konzumpcí destiček a jejich sekvestrací. I závažná trombocytopenie (pod 50 G/l) při nepřítomnosti jiných hemostatických poruch většinou nevede k významnému krvácení.

b/ dysfunkce destiček: je udávána jako hemostatická porucha s nejvyšší prevalencí při MO. Uplatňují se poruchy indukované samotným MO a použitými léky.

4) Koagulopatie: hemodiluce a konzumpce koagulačních faktorů při mikrovaskulární koagulaci, užití vyšších dávek heparinu vede k aktivaci f XII a vnitřního systému koagulace.

5) Fibrinolýza :

a/ primární - vyvolaná uvolněním endoteliálních aktivátorů plasminogenu.

b/ sekundární - aktivace plasminu jako zpětnovazebná odpověď na tvorbu fibrinu.

6) Léky podané při MO

Nejen heparin a protamin, ale řada jiných léků ovlivňuje in vitro koagulaci a funkci destiček, ale klinický význam většinou není zcela jasný.

7) Hypotermie : ovlivňuje enzymatické kaskády koagulace ve smyslu zpomalení. Destičky jsou mírnou hypotermií aktivovány, střední či hlubokou jsou inhibovány.

Mimo popsaných mechanismů mají v klinické praxi zásadní význam léčiva podáváná v předoperačním období, zejména antiagregancia a antikoagulancia, ale i jiné léky s potenciálem ovlivnění hemostatického systému (některá vasodilatancia, nitráty). Velmi často jsou jimi léčeni nemocní, kteří podstupují invazivní vyšetření. Zásadně ovlivní hemostázu, jsou-li tato léčiva v akutním stavu použita při perkutánní koronární intervenci následované urgentním operačním výkonem (91).

4.7.1. SIRS

Zánět je komplexní systém obranných reakcí organismu na patogenní podnět různého charakteru, jehož cílem je odstranit příčinu, odstranit nevratně poškozenou tkáň a následnou

regenerací nebo reparací tkáně dosáhnout obnovení metabolismu a funkce postiženého orgánu. Mezi systémy, které realizují zánětovou odpověď, patří endotel, trombocyty, leukocyty, plazmatický koagulační systém a komplement.

Chirurgický výkon, anestezie a MO představují mimořádný stresový podnět pro organizmus. Kontaktem krve s povrchem MO, který nemá vlastnosti lidského endotelu, s plynem a porušenou tkání během operace, v důsledku uvolnění aktivovaných leukocytů z plicního řečiště po uvolnění svorky na aortě a následné reperfuzi, dochází k aktivaci řady systémů. Je aktivována koagulace, fibrinolýza, kallikrein-kininový systém a komplementový systém, které jsou schopny dále aktivovat leukocyty a trombocyty. Leukocyty po aktivaci uvolňují řadu působků (elastázu, leukotrien B₄ /LTB₄/, cytokiny aj.). Výše popsaná kaskáda vede ke vzniku tzv. systémové zánětlivé reakce - SIRS.

Syndrom systémové zánětlivé odpovědi organismu (SIRS- Systemic inflammatory response syndrome) je delokalizovaný a deregulovaný zánět takové intenzity, kdy dochází k poruchám mikrocirkulace a tedy perfuze vitálních orgánů a tudíž k rozvoji sekundární poruchy funkce orgánů (92, 93, 94). Tato sekundární porucha funkce orgánových systémů není již vyvolaná primárním nadhraničním inzultem, ale vlastní autoagresivní celotělovou zánětlivou odpovědí organismu na tento inzult a může vést bez terapeutické intervence k multiorgánovému selhání a k smrti organismu.

Obecné příznaky a hodnocené faktory SIRS:

Tělesná teplota $>38^{\circ}\text{C}$ nebo $<36^{\circ}\text{C}$

Tepová frekvence >90 tepů/min

*Dechová frekvence >20 dechů/min

*PaCO₂ v arteriální krvi <32 mm Hg

Počet leukocytů $>12\ 000/\text{mm}^3$ nebo $<4\ 000/\text{m}^3$

Procento nematurovaných forem neutrofilních granulocytů >10%

**pozitivita daného parametru je dána přítomností alespoň jednoho ze dvou uvedených kritérií*

Inzultem může být hypoxicko-reperfuční poškození, infekční inzult (endotoxin, jiné mikrobiální toxiny nebo mikroorganismy samotné), primární mediátory (histamin uvolněný degranulovanými žírnými buňkami, anafylatoxiny /C3a, C5a složky komplementu/), komplexy antigen-protilátka, trombin a plazmin (při primárním hemokoagulačním rozvratu). Endotel za fyziologického stavu zajišťuje antitrombogenní vlastnosti cévní stěny, lokálně reguluje cévní tonus a permeabilitu mikrovaskulární stěny. Trombocyty vytvářejí primární hemostatické zátky v místě porušení cévní integrity, poskytují povrch a mediátory k zabezpečení reakcí plazmatického koagulačního systému. Aktivují se během MO převděpodobně trombinem a adherují a agregují na vnitřním povrchu MO. Adherují také na endotelový povrch při poklesu produkce oxidu dusnatého, jako důsledek nepulzativního krevního toku. Část leukocytů tvoří s trombocyty mikroagregáty, embolizují a podílí se tak na extenzi zánětu. Aktivace neutrofilů vede k produkci volných kyslíkových radikálů a proteolytických enzymů. Cytokiny jsou produkovány především aktivovanými monocyty. Jde o proteiny, které prostřednictvím interakcí se specifickými receptory regulují funkce cílových buněk. Prozáněťové cytokiny prvního sledu: interleukin IL-1 β a TNF- α , produkovány aktivovanými mononukleáry. Protizáněťové cytokiny jsou interleukiny IL-4, IL-10 a IL-13. Lymfocyty mají tendenci ke kvantitativnímu i funkčnímu poklesu a to vede k alteraci komplementu a imunoglobulinů. Dále to zvyšuje riziko infekčních komplikací. Plazmatický koagulační systém je aktivován cestou tkáňového faktoru exprimovaného aktivovanými monocyty a endotelem.

Prvními známkami obranné reakce po inzultu různé etiologie jsou hemodynamické změny lokální a systémové, způsobené vazodilatací, nebo vazokonstrikcí.

Hemodynamické změny jsou regulovány - systémově sympato-adrenální aktivací určující orgánovou distribuci minutového srdečního výdeje a lokálně v mikrocirkulaci - vazoregulační mediátory produkované endotelem a dalšími zánětlivými systémy (NO, PGI₂ x endotelin-1, tromboxan A₂).

Reakce endotelu na inzult - systémová stimulace mikrovaskulárního endotelu, což je klíčový proces při rozvoji poruch mikrocirkulace. Dochází k produkci protektivních mediátorů (vazodilatační a antitrombotické) ke kontrakci buněk na bazální membráně a expresi P-selektinu (zprostředkování volné adheze a kroulení neutrofilů). Dále dochází k deskvamaci starých endotelových buněk, vzniku intercelulárních mezer a porušení povrchu endotelu. Produkce vazokonstrikčních a protrombotických mediátorů má za výsledek trombogenní intimu se zvýšenou permeabilitou.

K aktivaci dalších komponent zánětu dochází při přetrvávání inzultu. Aktivuje se endotel, mononukleáry i produkce cytokinů (TNF- α a IL-1 β). Na aktivovaných monocytech jsou exprimovány adhezivní receptory a tkáňový faktor (spuštění chronického hemokoagulačního rozvratu). Endotel aktivovaný prozáněťovými cytokiny produkuje adhezivní receptory, dochází k expresi tkáňového faktoru a reorganizaci endoteliálního cytoskeletonu. Chemotakticky koncentrované neutrofilů se aktivují na poškozené intimě (reakce potencující hypoxii). Dochází k rozvoji intersticiálního edému a mikrotrombotizace. Edém hydrostaticky komprimuje lymfatickou drenáž i cévní řečiště. Přejít tkáňových buněk na anaerobní metabolismus (snížení pH na optimum pro hydrolytické enzymy uvolňované neutrofilů a destičkami). Výsledkem je hypoxie a dysfunkce orgánů (95, 96, 97).

Výskyt SIRS při operacích s MO lze snížit:

- krátkou dobou MO (< 90 minut),
- krátkou dobou klampáže aorty (< 60 minut),
- použitím potahovaných setů pro MO,

- podáním farmakologické dávky kortikosteroidů před zahájením MO,
- použitím leukocytárního filtru v systému MO,
- při předpokladu dlouhé doby MO a komplikovaného pooperačního průběhu časnou enterální výživou (možné omezení přestupu endotoxinu přes střevní bariéru),
- operováním bez MO.

Diagnostická kritéria SIRS

Konsenzuálně vytvořená diagnostická kritéria SIRS nemají výpovědní hodnotu o dynamice a závažnosti SIRS z hlediska poškození a smrti organismu.

5. Heparinová rezistence v kardiochirurgii

V populaci existuje poměrně četná skupina nemocných, kteří na podání heparinu nereagují adekvátní antikoagulační odpovědí. Pro tyto stavy byl zvolen název heparinová rezistence (HR). Frekvence heparinové rezistence se udává kolem 22%. K této hodnotě dospěl Staples a spol. v prospektivní studii do které bylo zahrnuto 4280 nemocných před operací srdce v MO (98, 99).

V posledních letech se neustále zvyšuje počet polymorbidních pacientů vyššího věku, kteří potřebují operační výkon. Stoupá také počet nemocných, kterým je předoperačně po různě dlouhou dobu podáván heparin pro kritický nález na koronárním řečišti, nebo pro předoperační fibrilaci síní. Z výše uvedených údajů tak vyplývá, že rizikové faktory se u našich pacientů vyskytují stále častěji a proto se budeme s heparinovou rezistencí při operacích v mimotělním oběhu setkávat také stále častěji.

Heparinová rezistence je definována jako:

- potřeba vyšší dávky heparinu než 35 000 U/24 hod k prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového srážecího času (aPTT) do terapeutického rozmezí (1,5 – 2 násobek normálních hodnot) (54),

- jestliže po dávce 3 mg/kg nepřesáhne hodnota ACT 400 s (100),
- pokud po dávce 5 mg/kg nedosáhne ACT hodnoty 480 s jedná se také o heparinovou rezistenci (98).

Faktorů, které jsou udávány jako vyvolávající příčiny vedoucí k vzniku heparinové rezistence je mnoho:

- zvýšení hladiny faktoru VIII a fibrinogenu,
- zvýšení destičkového faktoru 4 (PF 4),
- trombocytóza,
- snížení AT,
- gravidita,
- předoperační léčba heparinem,
- nefrotický syndrom,
- diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC),
- sepse,
- rozsáhlý trombus (venózní, plicní, nitrosrdeční),
- heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT),
- některé léky (kortikoidy, aprotinin, nitroglycerin),
- orální kontraceptiva,
- věk nemocných.

Faktory způsobující HR se mohou vzájemně kombinovat.

Faktor VIII – fyziologické hodnoty: 0,60 – 1,50 IU/ml. Faktor VIII je plazmatický glykoprotein o molekulové hmotnosti 330 kDa. Zvýšená koncentrace faktoru VIII byla zjištěna u pacientů s žilní trombózou v 25 %. Zvýšené koncentrace faktoru VIII může způsobit také těhotenství a užívání perorálních kontraceptiv. U velkých chirurgických výkonů

je zvýšené riziko tromboembolie způsobeno aktivací koagulace, stázou, sníženou fibrinolýzou a poškozením endotelu (101).

Fibrinogen – fyziologické hodnoty: 2,0 – 4,0 g/l. Zvýšená hodnota fibrinogenu se může vyskytnout u nádorových onemocnění, gravidity, stresu a u autoimunitních chorob.

Destičkový faktor 4 (PF 4) – fyziologické hodnoty: 2mg/l. PF 4 je uvolňovaný z alfa granulí při aktivaci trombocytů.

Trombocyty – fyziologické hodnoty: $150 - 400 \cdot 10^9/l$. Trombocyty jsou bezjaderné buňky, vznikající v kostní dřeni odštěpováním cytoplazmy megakaryocytů. V inaktivním stavu mají diskovitý tvar s průměrem 2 – 4 μm . V aktivním stavu je jejich tvar nepravidelný. Asi dvě třetiny trombocytů z celkového počtu jsou zadržovány ve slezině a třetina cirkuluje v krvi. Doba přežívání trombocytu po jeho vyplavení z kostní dřene je 9 – 12 dnů.

Cytoplazma trombocytů obsahuje tři typy granulí: delta granule – obsahují ADP, ATP, Ca, serotonin; alfa granule – obsahují PF 4, PDGF, vWF, FV, fibrinogen; gama granule - jsou totožné s liposomy.

Trombocyty mají v hemostáze několik funkcí:

- jsou součástí primární hemostázy, podílejí se na tvorbě bílého trombu,
- jejich povrch je místem interakcí koagulačních faktorů,
- jsou zdrojem různých látek účastnících se hemostázy a její regulace,
- jsou schopné přímo aktivovat faktory IX a XI.

Trombocytóza je stav se zvýšeným počtem krevních destiček v periferní krvi. Při trombocytóze dochází k sekundárnímu zvýšení počtu trombocytů na hodnoty $400 - 600 \cdot 10^9/l$. Může se vyskytnout při infekčních a zánětlivých onemocněních, po splenektomii, při krvácení, přechodně při fyzické námaze a při nádorových onemocněních. Po odstranění příčiny dochází většinou k normalizaci počtu trombocytů (102). U trombocytémie jde o trvalé zvýšení počtu trombocytů, většinou na hodnoty $600 \cdot 10^9/l$ a více. Stav je způsobený

myeloproliferativním procesem v kostní dřeni. Vyskytuje se u chronické myeloidní leukémie, pravé polycytémie, esenciální trombocytémie a u celulární fáze idiopatické myelofibrózy (103).

Trombocyty mají vliv na vznik heparinové rezistence při počtu $\geq 300 \cdot 10^9/l$, jak je v práci uvedeno.

Antitrombin –fyziologické hodnoty: 80 – 120 %. Antitrombin je glykoprotein syntetizovaný v játrech a endotelových buňkách. Je nejsilnějším přirozeným inhibítoem koagulace. Inhibuje koagulační proteázy – faktor Xa a faktory: XIa, XIIa, plazmin a kalikrein. Pro funkci AT je nezbytné vytvoření komplexu s heparine.

Předoperační léčba heparinem je uváděna jako další faktor, který má vliv na vznik heparinové rezistence. Stejně ovlivňuje vznik heparinové rezistence předoperační léčba UHF, jako LMWH. S podáváním heparinu před operací se setkáváme stále častěji vzhledem k polymorbiditě pacientů. Heparin je před operací podáván např. u pacientů s nestabilní angínou pectoris a u pacientů s fibrilací síní.

DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace je získaným syndromem komplexní poruchy krevního srážení provázejícím vždy druhotně jiné základní onemocnění, či jiný patologický stav (104). Jen několik procent nemocných má klinicky manifestní DIC před operací. Avšak téměř 40% má zvýšenou hladinu fibrinogen-fibrinových degradačních produktů jako projev aktivace koagulace. Přesný mechanismus rozvoje DIC u těchto stavů není znám, předpokládá se však, že hlavním vyvolávajícím mechanismem aktivace hemostázy je obnažení subendotelu.

Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT)

HIT I. typ – objevuje se při léčbě heparinem za 3-5 dnů. Je způsobena hyperagregabilitou trombocytů vyvolanou heparinem a není klinicky závažná. K terapii stačí vysazení heparinu, popřípadě podání trombocytů.

HIT II. typu – je velmi závažnou komplikací léčby heparinem. Příčinou je tvorba protilátek, nejčastěji třídy IgG, proti komplexu heparin-trombocytární faktor 4. Aktivované trombocyty se váží na tento komplex a současně je aktivována tvorba trombinu, která vede k vytvoření hyperkoagulačního stavu. Následně vznikají arteriální a žilní trombózy. HIT II. typu se objevuje mezi 5. – 21. dnem léčby heparinem. Počet trombocytů klesá pod $20 - 150 \cdot 10^9/l$, nebo pod 30 - 50 % počáteční hodnoty. HIT II. typu se může objevit až u 0,4 % nemocných užívajících heparin. Je méně častá u nemocných léčených LMWH. V případě výskytu HIT II. typu jsme nuceni použít přímé inhibitory trombinu o kterých je pojednáno v této práci dále (105).

Z výše uvedeného vyplývá, že vznik heparinové rezistence je multifaktoriální problém.

6. Cíle práce

1. Zjistit skutečnou frekvenci výskytu heparinové rezistence v populaci nemocných přicházejících na kardiochirurgickou operaci.
2. Zjistit vztah mezi předoperační hodnotou antitrombinu a rezistencí na heparin.
3. Zjistit jaká je závislost mezi předoperační léčbou heparinem a vznikem heparinové rezistence.
4. Stanovit výskyt heparinové rezistence s počtem trombocytů $300 \cdot 10^9/l$ a více
- 5 Zjistit závislost výskytu heparinové rezistence na věku.
6. Sledovat kombinace všech rizikových faktorů

7. Metodika

7.1. Soubor nemocných

Náš soubor nemocných tvořilo celkem 624 pacientů, z toho 214 bylo žen a 410 mužů. Průměrný věk všech našich pacientů byl 65 let. Průměrný věk žen byl 67 let a mužů 64 roky.

V práci jsme prospektivně sledovali výskyt heparinové rezistence u pacientů plánovaných k operaci v mimotělním oběhu, bez ohledu na typ výkonu. Pacienti byli zařazováni do studie v pořadí v jakém přicházeli k operaci. K zařazení do studie byl nutný informovaný souhlas pacienta. Sběr dat probíhal 3 roky (2006-2008). Ze statistických metod se testovala hypotéza nezávislosti v kontingenční tabulce vůči alternativě závislosti. Použit byl χ^2 test nezávislosti. Dále byl použit Fisherův přesný test a test rozdílu relativní četnosti. U každého nemocného jsme při přijetí, kromě standardních vyšetření, vyšetřili i antitrombin. Hodnoty ACT jsme sledovali v následujících intervalech: před podáním heparinu, po podání heparinu, po spuštění mimotělního oběhu, po podání protaminu a 1 hodinu po skončení MO. Kromě běžných demografických, předoperačních, peroperačních a pooperačních dat jsme u všech nemocných sledovali čtyři faktory, které jsou v literatuře, kromě jiných, považovány za možné příčiny výskytu heparinové rezistence: věk - 65 let a více, počet trombocytů - předoperačně $300 \cdot 10^9/l$ a vyšší, předoperační podávání různých druhů heparinu, sérová koncentrace AT ≤ 60 % a kombinaci všech faktorů.

Ve statistické části práce byly postupně testovány jednotlivé námi sledované rizikové faktory a jejich kombinace ve vztahu ke zjištěnému výskytu heparinové rezistence. Základní charakteristiky skupin pacientů uvádí tabulka (tab. 1).

Tab. 1: charakteristika pacientů

	Celkem	Ženy	Muži
Počet	n = 624	n = 214	n = 410
Průměrný věk	65 ± 9 let	67 ± 8 let	64 ± 9 let
Heparin před op.	203	64	139
AT ≤ 60 %	43	15	28
Trombocyty ≥ 300 · 10 ⁹ /l	61	35	26
Věk ≥ 65 let	363	147	216

7.2. Stanovení AT

Metodika stanovení AT: testovaná plazma je v přítomnosti heparinu inkubována při 37° C s přebytkem aktivovaného faktoru Xa. Antitrombin přítomný ve vyšetřovaném vzorku tvoří s heparinem a faktorem Xa trimerní komplex. Zbytkový faktor Xa reaguje se substrátem a uvolňuje z něj žlutě zbarvený chromofor (p-nitroanilin). Intenzita zbarvení je nepřímo úměrná koncentraci (funkční aktivitě) antitrombinu v plazmě a je detekována spektrofotometricky při 405 nm.

Reagencia: Biophen AT (LRT) – CE, výrobce Hyphen BioMed, Francie.

7.3. Heparin a výpočet množství AT

U všech pacientů byl používán Heparin Léčiva injekční roztok v balení 10ml (50 000 IU). Heparin byl aplikován v úvodní dávce 3mg/kg. V případě, že ACT nedosáhlo požadované výše 480 s byl přidán heparin do celkové dávky 5mg/kg. Pokud ani poté nebylo dosaženo požadované hodnoty ACT byl podán antitrombin podle vzorce:

$$\text{Množství antitrombinu (IU)} = \text{hmotnost (kg)} \times (100 - \text{AT} (\%))$$

7.4. Vedení anestézie

Všichni pacienti podstupující kardiochirurgický výkon absolvují předoperační anesteziologickou vizitu, jejímž cílem je získání a posouzení všech anamnestických údajů, výsledků, konzultací a laboratorních vyšetření, dále navržení plánu perioperační péče a seznámení pacienta s anestézií.

Pacientům byly podány při úvodu do anestézie intravenózně sufentanyl v dávce 1 µg/kg (Sufenta, Janssen Pharmaceutica N.V., Belgie), propofol v dávce 1 mg/kg (Propofol 1%, FreseniusKabi Deutschland GmbH, SRN), svalové relaxans cisatracurium v dávce 0,1 mg kg⁻¹ (Nimbex, GSK, Itálie).

Anestézie u našich operovaných byla udržována intravenózně aplikovaným sufentanylem (0,5 µg/kg/hod) a propofolem (1 mg/kg/hod), dostatečná myorelaxace zajištěna cisatracuriem (0,04 mg/kg/hod) v dávkách zajišťujících adekvátní anestézii, myorelaxaci a hemodynamickou stabilitu v průběhu operace. Isoflurane (Forane, Abbot Laboratories, Velká Británie; 0,7-0,8 %) byl inhalován spolu s kyslíkem a vzduchem.

Standardní monitorování během operace zahrnuje EKG, invazivně měřený krevní tlak, centrální žilní tlak, teplotu, diurézu, pulzní oxymetrii, kapnometrii. Perioperačně je prováděna i analýza krevních plynů, krevního obrazu a heparinizace. Dle stavu pacienta se monitorování rozšiřuje o plicnicový katétr a jícnovou echokardiografii.

7.5. Vedení mimotělního oběhu

Mimotělní oběh byl veden způsobem „alpha-stat“. Jedná se o způsob vedení MO, kdy se hodnoty pH a CO₂ se udržují ve fyziologickém rozmezí pro teplotu 37 °C a není prováděna korekce na aktuální teplotu pacienta.

Náplň MO: Manitol 10% 1g/kg

Voluven 500ml

Na HCO₃ 8,4% 1ml/kg

Ringerfundin

Heparin 5000j

Náplň je počítána podle váhy pacienta. Celková náplň MO činí 1500-1700ml v závislosti na délce hadicového systému. Celkové množství Ringerfundinu závisí na hmotnosti pacienta a slouží k doplnění celkového objemu náplně MO.

Do náplně byly použity: Manitol 10%, Ardeapharma a.s., Ševětín, Česká republika.

Ringerfundin B.Braun, Melsungen AG, Německo.

NaHCO₃ 8,4% B.Braun, Melsungen AG, Německo.

Voluven, Fresenius KABI, Bad Homburg, Německo.

Heparin Léčiva injekční roztok 10ml (50 000 IU), Česká
Republika.

K vyvázání heparinu na konci operace byl použit: Protamin, Valeant Pharmaceuticals
Germany GMBH, Eschborn, Německo.

K ochraně myokardu byla používána intermitentní antegrádní studená krevní kardioplegie.

V našem případě byl použit kardioplegický roztok St. Thomas Hospital (Sol. Thomas,

Ardeapharma a.s., Ševětín, Česká republika). Koncentrace kalia se v podávaném

kardioplegickém roztoku byla 36 mmol/l. Korigováno bylo také pH, které se pohybovalo

v rozmezí 7,6 – 7,8. Ke korekci byl použit NaHCO₃ 8,4% B.Braun, Melsungen AG,

Německo.

Na úvod byl podáván kardioplegický roztok A s vyšším obsahem kalia – 36 mmol/l. Pokud bylo potřeba opakované podání kardioplegie po 20 minutách byl použit roztok B s poloviční koncentrací kalia.

K vedení mimotělního oběhu byly použity oxygenátory: SAFE MAXI (*Jostra-Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Německo*), ošetřený biokompatibilním povrchem Safeline[®] a Dideco Avant 903 (*Sorin Group Company, Mirandola, Itálie*) Phosphorylcholin[®] hemokompatibilní povrch.

7.6. Použité statistické metody

Použité metody : program NCSS 2007, Statistica

- χ^2 test nezávislosti v kontingenční tabulce,
- Fisherův přesný test,
- test rozdílu relativní četnosti (one proportion test).

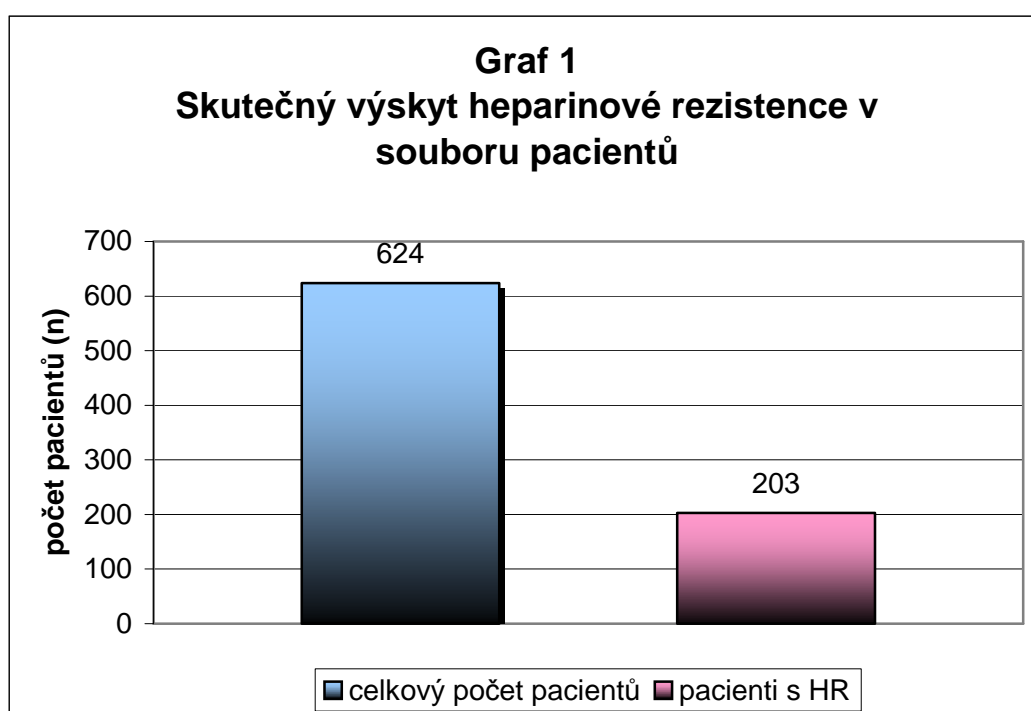
8. Výsledky studie

Analyzovány byly údaje, které patří k potenciálním příčinám HR. V naší práci jsme hodnotili: skutečný výskyt HR u pacientů operovaných v MO, vliv předoperační hladiny AT na HR, vliv předoperační léčby heparinem na HR, vliv počtu trombocytů na HR a kombinaci všech faktorů.

8.1. Skutečný výskyt heparinové rezistence

V naší studii jsme chtěli stanovit skutečný výskyt heparinové rezistence v populaci nemocných před kardiochirurgickou operací s použitím mimotělního oběhu. Předpokládaný výskyt heparinové rezistence měl podle literárních údajů činit 22 (56). V našem souboru se heparinová rezistence vyskytla u 203 pacientů z celkového počtu 624, což je 32,5 % (graf 1).

U těchto pacientů nebyly rozlišeny jednotlivé rizikové faktory, které se na vzniku heparinové rezistence podílejí. Šlo o stanovení celkového výskytu heparinové rezistence. Byl proveden test shody relativní četnosti s 22 %. Test shody relativní četnosti byl zamítnut – $p < 0,001$. Z toho vyplývá, že procento výskytu heparinové rezistence se v našem souboru statisticky významně lišilo od předpokládaných 22 %. Bylo tedy výrazně vyšší než předpoklad.

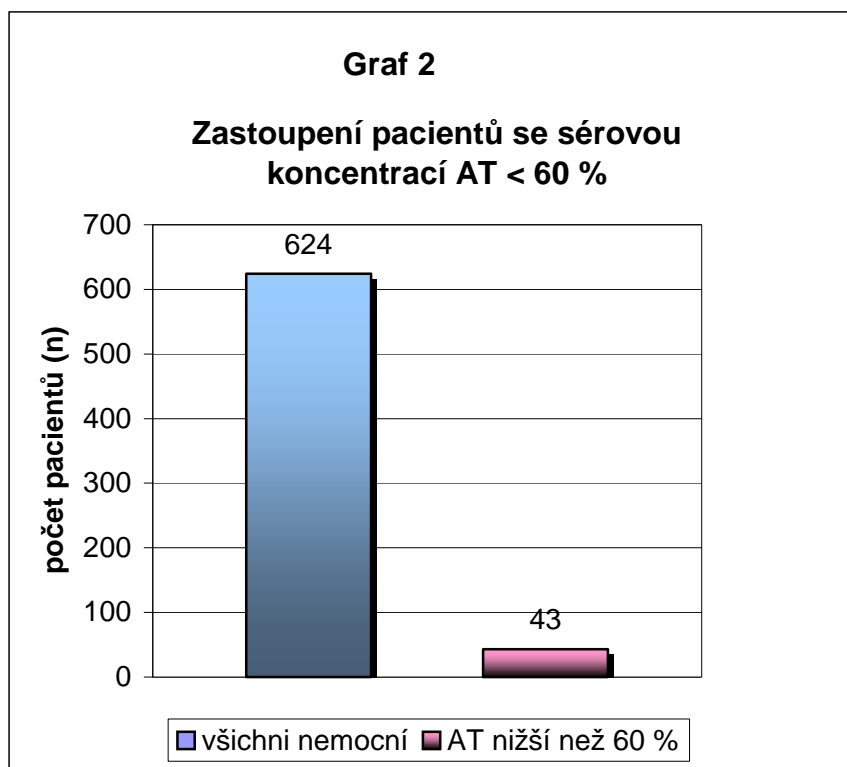


8.2. Vliv předoperační hladiny antitrombinu na výskyt heparinové rezistence

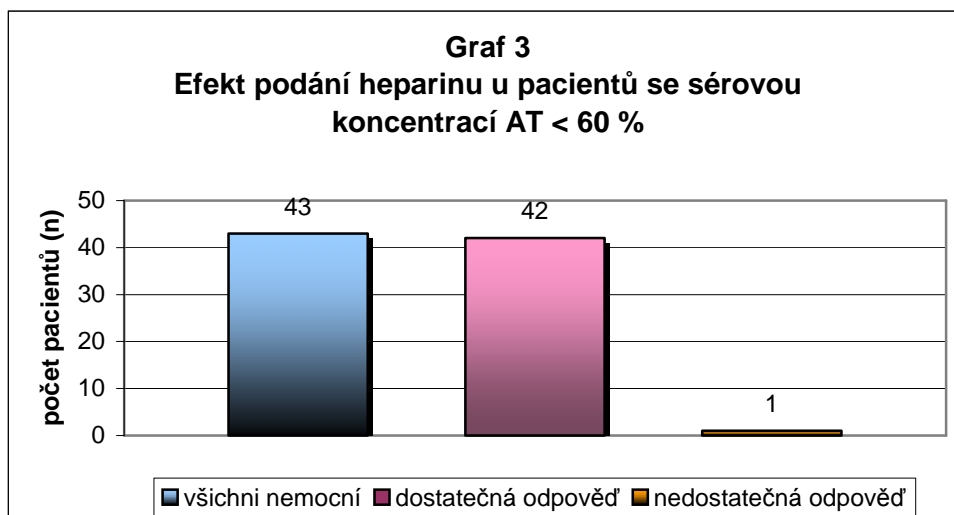
V našem souboru mělo z celkového počtu 624 pacientů 43 hladinu AT nižší než 60 %, což činilo 6,9 % (graf 2). Ve skupině pacientů kde byl AT nižší než 60 % se HR vyskytla u 35 pacientů, což činilo 81 %.

Testovala se hypotéza nezávislosti vůči alternativě závislosti. Byl použit Fisherův přesný test.

Pro antitrombin byla zamítnuta hypotéza nezávislosti heparinové rezistence na sérové koncentraci antitrombinu $\leq 60\%$ ($p < 0,001$). Znamená to, že sérová koncentrace AT $\leq 60\%$ statisticky významně zvyšuje riziko HR.



Z celkového počtu 624 našich pacientů byl podán AT u 43, což činilo 6,9 %. U pacientů kde byl AT podán šlo o různé kombinace námi sledovaných rizikových faktorů. U čtyř pacientů se nevyskytl žádný rizikový faktor. U 42 nemocných dosáhlo ACT požadované hodnoty 480 s a více (graf 3). U jednoho pacienta ani po opakovaném podání AT ke vzestupu ACT na požadovanou hodnotu nedošlo, ACT dosáhlo maximálně 462 s.



Z tohoto důvodu byla operace provedena jako revaskularizace off pump, při které je dostatečné ACT 300 s a více, protože není použit MO.

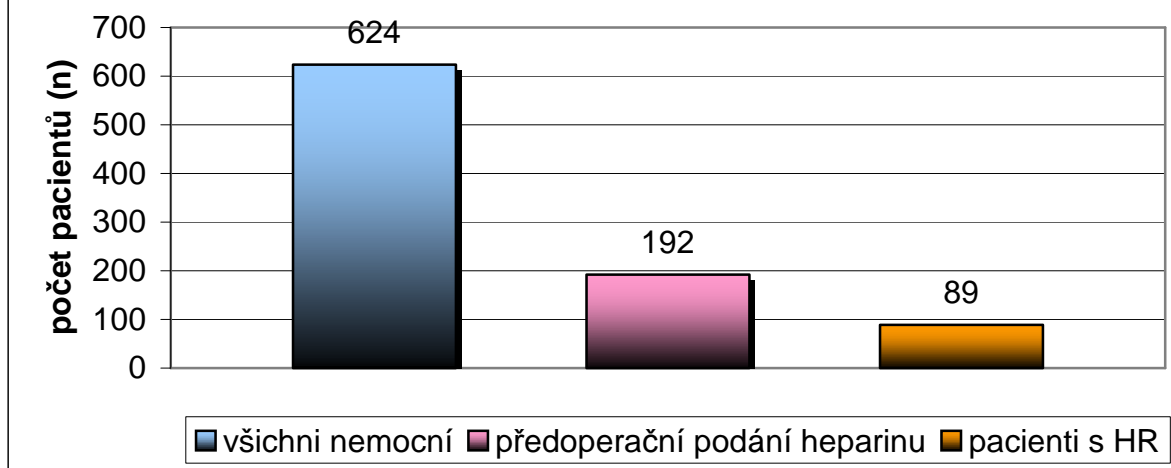
U 160 pacientů z celkového počtu 624 byl přidán heparin k dosažení ACT minimálně 480 s bez podání AT. Množství podaného heparinu dosáhlo až 8 mg/kg.

8.3. Vliv předoperační léčby heparinem na výskyt heparinové rezistence

Heparin byl předoperačně podán celkem u 192 pacientů, což činilo 30,8 % z celkového počtu 624 pacientů (graf 4).

Testovala se hypotéza nezávislosti vůči alternativě závislosti. Byl použit χ^2 test nezávislosti. Pro podání heparinu před operací v MO se hypotéza nezávislosti zamítá ($p < 0,001$), to znamená, že podání heparinu před operací statisticky významně zvyšuje riziko vzniku heparinové rezistence. Ve skupině pacientů, kterým byl předoperačně podán heparin se HR vyskytla u 89 nemocných, což činilo 46,4 %.

Graf 4
Zastoupení pacientů zajištěných předoperačně heparinem a pacientů s HR

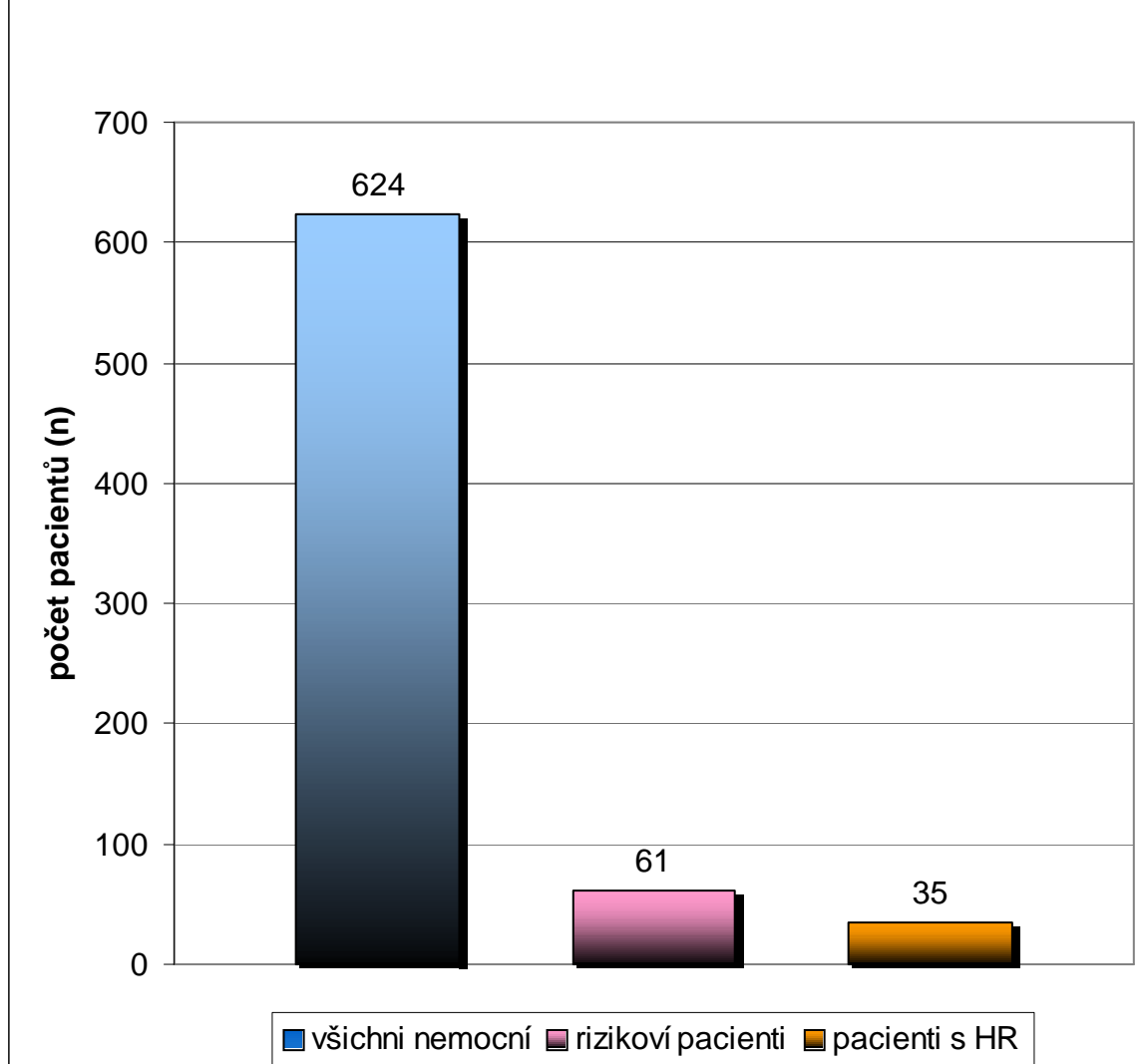


8.4. Výskyt heparinové rezistence u pacientů s počtem trombocytů $300 \cdot 10^9/l$ a více

Testovala se hypotéza nezávislosti vůči alternativě závislosti. Byl použit χ^2 test nezávislosti. Hypotéza nezávislosti se zamítá pro počet trombocytů vyšší, nebo rovnající se $300 \cdot 10^9/l$ ($p=0,000027$). Počet trombocytů vyšší, nebo roven $300 \cdot 10^9/l$ je statisticky významný pro vznik HR.

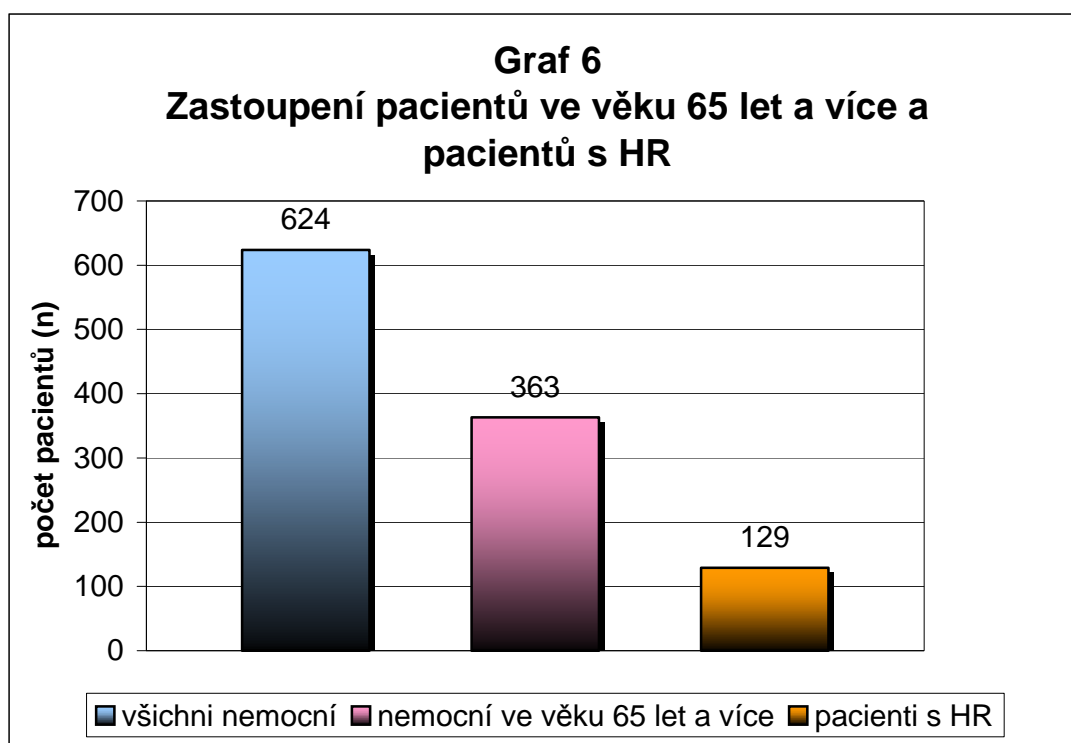
Celkový počet pacientů s počtem trombocytů vyšším, nebo rovným $300 \cdot 10^9/l$ byl 61, což bylo 9,8 % (graf 5). Ze skupiny pacientů, kteří měli předoperačně počet trombocytů vyšší, nebo roven $300 \cdot 10^9/l$ se HR vyskytla u 35 nemocných, což činilo 57,4 %.

Graf 5
Zastoupení pacientů s počtem tromocytů
vyšším, nebo rovným $300 \cdot 10^9/l$



8.5. Výskyt heparinové rezistence u pacientů ve věku 65 let a více

Celkový počet pacientů ve věku 65 let a více činil v naší skupině 363, což z celkového počtu tvořilo 58,2 %. Pro věk se hypotéza závislosti zamítá ($p=0,0391$). Znamená to, že v našem souboru heparinová rezistence není závislá na věku 65 let a více, resp. je na hranici statistické významnosti (graf 6). Ve skupině pacientů starších 65 let se HR vyskytla ve 129 případech, což činilo 35,5 %.



8.6. Kombinace účinku všech rizikových faktorů na výskyt heparinové rezistence

S kombinací všech rizikových faktorů dochází k potenciaci rizika výskytu heparinové rezistence až na 90%. V naší práci nebyly splněny podmínky k statistickému vyhodnocení všech rizikových faktorů.

9. Diskuze

9.1. Užití heparinu

Vedení MO je vysoce odborná činnost, která při pochybení může mít z následků poškození zdraví nebo ztrátu života operovaného pacienta. Dostatečná úroveň heparinizace je pro správnou funkci MO nezbytná. Pokud je úroveň heparinizace nedostatečná, může dojít po styku krve s umělým povrchem systému MO ke tvorbě trombů a k sekundární fibrinolýze.

Proto je klíčovým krokem podání heparinu a následná kontrola ACT s prodloužením na minimálně 480 s.

V souvislosti s použitím MO doposud v současné klinické praxi neexistuje alternativní antikoagulační prostředek, který by byl rutinně použitelný. Je známa celá řada antikoagulancií, která byla v souvislosti s MO testována na zvířecím modelu. Některá z nich byla použita ojediněle i v klinice u nemocných, u kterých nemohl být z různých důvodů použit heparin. Jedná se ale pouze o několik celosvětově popsanych kasuistik (106, 107, 108, 109).

Obvyklé doporučené dávkování heparinu se pro účely zajištění dostatečné antikoagulace během MO pohybuje mezi 2-3 mg/kg (200-300 IU/kg). Senzitivita k heparinu je u nemocných různá. Kromě jiného je jeho účinek závislý i na koncentraci AT v plazmě. Normální koncentrace AT je 80 – 120 % (220 – 390mg/l).

Při monitorování antikoagulační terapie je používáno mnoho testů – čas srážlivosti, rekalcifikační čas, trombinový čas s nadbytkem trombinu, PTT – parciální tromboplastinový čas, poslední dobou nejčastěji aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas), stanovení anti Xa či ACT. Stanovení hladiny heparinu se běžně nepoužívá.

K monitorování efektu heparinu není ACT nejvhodnější metodou, přesnější je monitorování dosažené inhibice F Xa. U ACT může vyšší rezistence ovlivnit také hladina F VIII, která může být zvýšena. To je eliminováno při sledování výše inhibice F Xa. Toto vyšetření je však v klinické praxi prakticky nepoužitelné vzhledem k časové náročnosti, protože výsledek je potřebné znát během několika minut, abychom mohli v reálném čase korigovat aktuální úroveň heparinizace během operace v MO.

Ke kontrole účinku heparinu se v kardiouchirurgii proto stále používá ACT test. Nestanovuje hladinu heparinu, ale čas při kterém dojde ke koagulaci vzorku. To nám umožňuje v reálném čase reagovat při nedostatečném ACT. Metoda je také známa pod

názvem Hemochron[®], podle jména nejrozšířenějšího přístroje (výrobce *International Technidyne Corp.(ITC), Edison,NJ,USA*). K dispozici jsou ještě přístroje Hepcon/HMS instrument (*Medtronic Perfusion Systems, Minneapolis, MN, USA*) a některé další. Hodnota normálního ACT se uvádí v rozmezí 90 - 120 sekund. Existují ovšem určité rozdíly mezi přístroji jednotlivých výrobců a tak se v současné době stále častěji hledají jiné způsoby přesnějšího sledování úrovně antikoagulace. Doposud se však podobně jednoduchý a rychlý test jako ACT nepodařilo do klinické praxe zavést.

Pokud se hodnota ACT pohybuje pod hranicí 480 s může dojít k tvorbě mikrotrombů a postupnému uzávěru oxygenátoru, při masivní trombóze dojde k okamžitému uzávěru oxygenátoru, což může mít za následek úmrtí pacienta. Z tohoto důvodu je doporučeno monitorovat tlak v tepenné lince mimotělního oběhu před oxygenátorem. Jeho vzestup signalizuje nějaký problém: nesprávná pozice arteriální kanyly, špatně umístěná příčná svorka na aortě, malý průměr arteriální kanyly, disekce aortální stěny, blokáda arteriálního filtru nebo oxygenátoru.

Ve shodě s dalšími studiemi jsme prokázali statisticky významný výskyt heparinové rezistence u pacientů, kterým byl předoperačně podáván heparin (110, 111). Mnozí autoři upozorňují na možnost poklesu sérové koncentrace AT v důsledku předoperačního podávání heparinu, což může být jeden z mechanismů vzniku HR u těchto nemocných. V naší studii jsme sice prokázali statisticky významnou závislost mezi nízkou sérovou koncentrací AT a vznikem HR, ale neprokázali jsme korelaci mezi předoperačně podávaným heparinem a poklesem sérové koncentrace AT (112).

Potvrdili jsme také, že i další rizikový faktor - počet trombocytů před operací vyšší než $300 \cdot 10^9/l$ - statisticky významně zvyšuje riziko výskytu HR. Možné vysvětlení je následující: během aktivace trombocytů je uvolňován destičkový faktor 4 (PF4), který je

schopný heparin neutralizovat. Vysoký počet trombocytů má tedy za následek uvolnění nadměrného množství PF4, což vede k daleko intenzivnější neutralizaci heparinu.

Heparinová rezistence je úzce spojena s otázkou adekvátní úrovně antikoagulace během MO, která je pro jeho správnou funkci naprosto zásadní. Udává se, že selhání oxygenátoru v důsledku jeho trombózy patří mezi nejčastější nežádoucí příhody během MO. Pokud se tato nebezpečná komplikace vyskytne, skončí úmrtím ve 33 % případů a těžce je trvale poškozeno zdraví u dalších 7 % nemocných.

Poměrně značná pozornost je v současnosti věnována fenoménu, který je popisován jako abnormálně vysoký tlakový gradient na vstupu do oxygenátoru, jenž může být také důvodem k jeho okamžité výměně. Tento problém se začal manifestovat se zaváděním vysoce výkonných oxygenátorů, jež mají zároveň nízký plicní objem (pod 300 ml). Aby bylo možno splnit tyto podmínky, musí výrobce oxygenátoru jednak snížit celkový povrch kapilár a výměníku tepla a zároveň zúžit prostor mezi jednotlivými vlákny a tím docílit co nejmenšího objemu náplně. Prostor mezi dutými vlákny pro průtok krve oxygenátorem je tak zmenšen. Jakákoliv další redukce potom způsobí překážku v toku krve, což se projeví vzestupem tlaku před oxygenátorem. Bylo prokázáno, že se tento problém může vyskytnout u všech v současnosti používaných oxygenátorů s nízkou náplní. I když jsou za hlavní příčinu těchto komplikací považovány shluky fibrinu a trombocytů adherujících na povrchu kapilár okamžitě po spuštění MO, jakýkoliv stupeň neadekvátní heparinizace může v kombinaci s popsaným fenoménem způsobit okamžitou trombózu oxygenátoru se všemi důsledky. Prevencí tohoto stavu může být mimo dostatečné heparinizace použití systémů, které jsou ošetřeny některým z hemokompatibilních povrchů (113).

10. Závěry

1. Naše studie potvrdila vysoký výskyt HR (32,5 %) u nemocných, kteří jsou v současnosti indikováni k operaci v MO. Na vysokém výskytu se podílí častá předoperační léčba heparinem.
2. Stejně tak se potvrdil statisticky významný výskyt heparinové rezistence u pacientů s počtem trombocytů $300 \cdot 10^9/l$ a vyšším a u pacientů se sérovou koncentrací antitrombinu 60 % a méně ($p < 0,001$).
3. HR se v našem souboru proti předpokladu 22 % vyskytla v 32,5 %, což je statisticky významný rozdíl ($p < 0,001$).
4. Naopak závislost HR na věku pacientů 65 let a více, nedosáhla statistické významnosti ($p = 0,391$).
5. Z našich zkušeností vyplývá, že po podání AT je vysoká pravděpodobnost dosažení dostatečné hodnoty ACT pro spuštění MO. U našich pacientů bylo dosaženo dostatečné hodnoty ACT v 97,7 % .
6. Musíme vzít v úvahu, že s HR se můžeme setkat u každého třetího nemocného.

Použitá literatura

1. Lonský, V. : Mímotělní oběh v klinické praxi. Praha, Grada Publishing, 2004: 19.
2. Kay, P.H. Techniques in Extracorporeal Circulation. Third Edition. Oxford, Butterworth-Heinemann Ltd, 1992, Section 3, Design and principles of the extracorporeal circuit: 33-41.
3. Brukhonenko, S.S. Artificial circulation of the whole body of a dog with arrested heart. Trudi Nauchnogo Khimiko-Pharm Inst, 1928; 20: 44-72.
4. Brukhonenko, S.S., Tchechulin, S.I. Experiments on isolation of dog's head. Trudi Nauchnogo Khimiko-Pharm Inst, 1928; 20: 7-43.
5. Konstantinov, I.E., Alexi-Meskishvili, V., Segei, S.B. The Development of the First Heart-Lung Machine for Total Body Perfusion. Ann Thorac Surg, 2000; 69: 962-966.
6. Kay, P.H. Techniques in Extracorporeal Circulation. Third Edition. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd, 1992, Section 1, Historical aspects: 1-7.
7. Gibbon, J.H., Jr. The maintenance of life during experimental occlusion of the pulmonary artery followed by survival. Surg. Gynecol Obstet, 1939; 69: 602.
8. Kirklin, J.W., Barratt-Boyes, B.G. Cardiac surgery, Second edition, 1. London: Curchill Livingstone Inc. 1993, Chapter 2, Hypothermia, circulatory arrest, and cardiopulmonary bypass: 61-127.
9. Kirklin, J.W., Dushane, J.W., Patrick, R.T., et al. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator systém: report of eight cases. Mayo Clin Proc, 1955; 30: 201.
10. Gravlee, G.P., Davis, R.F., Utley, J.R., et al. Cardiopulmonary Bypass. Principles and Practice. 1st ed., Baltimore, Maryland, USA: Williams & Wilkins 1993. Section 1, Historical Development of Cardiopulmonary Bypass: 1-26.

11. Björk, V.O. Brain perfusion in dogs with artificially oxygenated blood. *Acta Chir Scand*, 1948; 96 (suppl): 137.
12. Senning, A. Ventricular fibrillation during extracorporeal circulation: Used as a method to prevent air-embolism and to facilitate intracardiac operations. *Acta Chir Scand*, 1952; 17 (suppl): 1.
13. Crafoord, C., Norberg, B., Senning, A. Clinical studies in extra-corporeal circulation with a heart-lung machine. *Acta Chir Scand*, 1957; 112: 200.
14. Von Schroeder, W. Über die Bildungsstätte des Harnstoffs. *Arch Path Pharm*, 1882; 15: 364-402.
15. Von Frey, M.V., Gruber, M. Untersuchungen über den Stoffwechsel isolierter Organe: Ein Respirations-Apparat für isolierte Organe. *Arch F Physiol*, 1885; 9: 519-532.
16. Nysten, P.H. *Recherche de Physiologie et de Chimie Pathologique, pour faire suite a celles de Bichat sur la Vie et la Mort*. Paris: J Brosson, 1911.
17. Bourne, G., Smith, R.G. The value of intravenous and intraperitoneal administration of oxygen. *Am J Physiol*, 1927; 82: 328-334.
18. Abeatici, S., Laugeri, V., Denunno, T. Sulle possibilità di ossigenazione ematica attraverso membrane porose mediante soluzione di perossido di idrogeno. *Minerva Chirurgica*, 1959; 13: 860-868.
19. Amberson, W.R., Jennings, J.J., Rhode, C.M. Clinical experience with haemoglobin-saline solutions. *J. Appl. Physiol*, 1949; 1: 469-489.
20. Singh, I. Intravenous injection with the animal under ordinary and increased atmospheric pressure. *J Physiol*, 1953; 84: 315-322.
21. Singh, I. Life without breathing. *Arch Inter Pharm*, 1960; 129: 239-243.
22. Lillehei, C.W., Cohen, M., Warden, H.E., et al. The direct-vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled cross-circulation. *Surgery*, 1955; 38: 11-29.

23. Mustard, V.T., Thomson JA. Clinical experience with the artificial heart lung preparation. *J Can Med Assoc*, 1957; 76: 265-269.
24. Miller, B.J. The development of heart lung machines. *Surg Gynecol Obstet*, 1982; 154: 403-414.
25. DeBakey, M.E. Simple continuous flow blood transfusion instrument. *N Orleans Med Surg J*, 1934; 87: 386.
26. Dále, H.H., Schuster, E.H.J. Double perfusion pump. *J Physiol*, 1928; 64: 356.
27. Rafferty, E.H., Kletschki, H.D., Wynyard, M., et al. Artificial heart, I: application of nonpulsatile force-vortex principle. *Minn Med*, 1968; 51: 11-16.
28. Saxton, G.A., Andrews, C.B. An ideal heart pump with hydrodynamic characteristics analogous to the mammalian heart. *ASAIO Trans*, 1960; 6: 288-291.
29. Kletschka, H.D., Rafferty, E.H., Olsen, D.A., et al. Artificial heart, III: development of efficient atraumatic blood pump: a review of the literature concerning in vitro testing of blood pumps for hemolysis. *Minn Med*, 1975; 58: 756-781.
30. Mandl, J.P. Comparison of emboli production between a constrained force vortex pump and a roller pump. *Am SECT Proc*, 1977; 7-31.
31. Berki, Z., Gürbüz, A., Isik, Ö., et al. Cardiopulmonary bypass using centrifugal pump. *Vasc Surg*, 1992; 26: 123-134.
32. Hoerr, H.R., Kraemer, M.F., Williams, J.L., et al. In vitro comparison of the blood handling by the constrained vortex and twin roller blood pumps. *J Extra-Corpor Technol*, 1987; 19: 316-320.
33. Jakob, H.G., Hafner, G., Theleman, C., et al. Routine extracorporeal circulation with a centrifugal or roller pump. *ASAIO Trans*, 1991; 37: 487-489.

34. Moen, O., Fosse, E., Bräten, J., et al. Differences in blood activation related to roller/centrifugal pumps and heparin-coated/uncoated surfaces in a cardiopulmonary bypass model circuit. *Perfusion*, 1996; 11: 113-123.
35. Moen, O., Fosse, E., Dregelid, E., et al. Centrifugal pump and heparin coating improves cardiopulmonary bypass biocompatibility. *Ann Thorac Surg*, 1996; 62: 1134-1140.
36. Wheeldon, D.R., Bethune, D.W., Gill, R.D. Vortex pumping for routine cardiac surgery: a comparative study. *Perfusion*, 1990; 5: 135-143.
37. Yau, T. The effect of warm heart surgery on postoperative bleeding. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992; 103: 1155-1163.
38. Baile, E.M., Ling, I.T., Heyworth, J.R., et al. Bronchopulmonary anastomotic and noncoronary collateral blood flow in humans during cardiopulmonary bypass. *Chest*, 1985; 87: 749-754.
39. Uretzky, G., Landsburg, G., Cohn, D., et al. Analysis of microembolic particles originating in extracorporeal circuits. *Perfusion*, 1987; 2: 9-17.
40. Gravlee, G.P., Davis, R.F., Utley, J.R., et al. *Cardiopulmonary Bypass. Principles and Practice*. 1st ed., Baltimore, Maryland, USA: Williams & Wilkins 1993, Section 3, *Cardiopulmonary Bypass Circuit and Cannulation Techniques*: 55-91.
41. Schima, H., Müller, M.R., Papantois, D., et al. Minimisation of hemolysis in centrifugal blood pumps: influence of different geometries. *Int J Artif Organs*, 1993; 16: 521-529.
42. Gibbon, J.H. Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of pulmonary artery. *Arch Chir*, 1937; 34: 1105-1131.
43. Clark, L.C., Gollan, F., Gupta, V.B. The oxygenation of blood by gas dispersion, *Science*, 1950; III: 85-87.

44. Lilehei, C.V., De Wall, R.A., Read, R.C., et al. Direct vision intracardiac surgery in man using a simple, disposable artificial oxygenator. *Dis Chest*, 1956; 29: 1-8.
45. Rygg, I.H., Kyvsgaard, E. A disposable polyethylene oxygenator system applied in the heart/lung machine. *Acta Chir Scand*, 1956; 112: 433-437.
46. Kolff, W.J., Berk, M.T. Jr. Artificial kidney: a dialyser with a great area. *Acta Med Scand*, 1944; 117: 121.
47. Kolff, W.J., Blazer, R.R. Artificial coil lung. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1955; 1: 39.
48. Allen, J.G. *Extracorporeal Circulation* Springfield: Charles C Thomas, 1958, The membrane oxygenator: 81-100.
49. Bramson, M.L., Osborn, J.J., Main, F.B. A new disposable membrane oxygenator with integral heat exchanger. *J Thoracic Cardiovasc Surg*, 1965; 50: 391-400.
50. Bodell, B.R., Heas, J.M., Head, L.R. A capillary membrane oxygenator. *J Thoracic Cardiovasc Surg*, 1963; 46: 639-650.
51. Wagner, R. *Kardioanestezie a perioperační péče v kardiouchirurgii*, Praha, Grada Publishing, 2009: 175-176.
52. Handin, R.I. Disorders of coagulation and thrombosis. In : *Harrison's principles of internal medicine*, 16th ed., New York, McGraw –Hillm, 2005: 680-686.
53. Konkle, B.A, Schaffer, A.I: Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis and cardiovascular disease. In: *Braunwald E: Braunwald's heart diseases*, 7th ed.. Philadelphia, Elsevier, 2005: 2067-2079.
54. Vojáček, J., Malý, M. *Arteriální a žilní trombóza v klinické praxi*, Praha, Grada Publishing, 2004: 53-68.
55. Hájek, R. *Trombelastografie jako standard monitorování hemostázy v kardiouchirurgii*. Masarykova univerzita v Brně, Disertační práce, 2006: 7-8.

56. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol*, 1916; 41: 250-257.
57. Dulíček, P., Malý, J., Pecka, M. a kol. *Lék. Zpr.* 2003; 48 (1-2): 72-73.
58. Wagner, R. *Kardioanestezie a perioperační péče v kardiochirurgii*. Praha, Grada Publishing 2009: 176.
59. Fareed, J., Callas, D., Hoppensteadt, D.A., et al. Antithrombin agents as anticoagulants and antithrombotics: Implications in drug development. *Semin Hematol*, 1999; 36 (Suppl. 1): 42-56.
60. Beholz, S., Grubitzsch, S., Berbmann, B. Anticoagulation in extracorporeal circulation using recombinant hirudin: a case report. *Perfusion*, 2000; 15: 257-260.
61. Fernandes, P., Mayer, R., MacDonald, J.L., et al. Use danaparoid sodium (Organan®) as an alternative to heparin sodium during cardiopulmonary bypass: a clinical evaluation of six cases. *Perfusion*, 2000; 15: 531-539.
62. Di Nisio, M., Middeldorp, S., Büller, H.R. Direct Trombin Inhibitors. *NEJM*, 2005; 353, 10: 1028–1040. Brukhonenko, S.S. Artificial circulation of the whole body of a dog with arrested heart. *Trudi Nauchnogo Khimiko-Pharm Inst*, 1928; 20: 44-72.
63. Heit, J.A. Direct trombin Inhibitors. In WEITZ, J.I., et al. *Thrombophilia and new anticoagulant drugs*. *Hematology*, 2004; 1: 431–438.
64. Kikelj, D. Peptidomimetic trombin inhibitors. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2004; 33: 487–491.
65. Geerts, W. Factor Xa inhibitors. *Hematology*, 2004, American Society of Hematology Education Program Book: 428–431.
66. Weitz, J.I., Hirsch, J., Samama, M.M. New anticoagulant drugs. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, 2004; 126: 265–286.

67. Persist Investigators. A novel long-acting synthetic factor Xa inhibitor (SanOrg34006) to replace warfarin for secondary prevention in deep vein thrombosis: a phase II evaluation. *J Thromb Haemost*, 2004; 2: 47–53.
68. Fareed, J., Hoppensteadt, D.A., Bick, R.L. Management of thrombotic and cardiovascular disorders in the new millennium. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis*, 2003; 9(2): 101-108.
69. McLean, J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol*, 1916; 41: 250-257.
70. Dulíček, P., Malý, J., Pecka, M. a kol. *Lék. Zpr.* 2003; 48 (1-2): 72-73.
71. Gunaydin, S. Emerging technologies in biocompatible surface modifying additives: Quest for physiologic cardiopulmonary bypass. *Curr Med Chem* 2004; 2: 187-196.
72. Tang, L., Eaton, J.W. Fibrin(ogen) mediates acute inflammatory responses to biomaterials. *J Exp Med* 1993; 178: 2147-2156.
73. Ovrum, E., Tangen, G., Oystese, R. et al. Heparin-coated circuits (Duraflo II) with reduced versus full anticoagulation during coronary artery bypass surgery. *J Card Surg* 2003; 18: 140-146.
74. Johnell, M., Elgue, G., Larsson, R. et al. Coagulation, fibrinolysis, and cell activation in patients and shed mediastinal blood during coronary artery bypass grafting with a new heparin-coated surface. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 321-332.
75. Hsu, L.CH. Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits: current status. *Perfusion* 2001; 16: 417-428.
76. Lappegård, K.T., Fung, M., Bergseth, G. et al. Artificial surface-induced cytokine synthesis: effect of heparin coating and complement inhibition. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 38-45.

77. Defraigne, J.O., Pincemail, J., Larbuisson, R. et al. Cytokine release and neutrophil activation are not prevented by heparin-coated circuits and aprotinin administration. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1084-1091.
78. McCarthy, P.M., Yared, J.P., Foster, R.C. et al. A prospective randomized trial of Duraflo II heparincoated circuits in cardiac reoperations. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 111268-1273.
79. Johnell, M., Larsson, R., Siegbahn, A. The influence of different heparin surface concentrations and antithrombin-binding capacity on inflammation and coagulation. *Biomaterials* 2002, 36: 351-357.
80. Fukutomi, M., Kobayashi, S., Niwaya, K. et al. Changes in platelet, granulocyte and complement activation during cardiopulmonary bypass using heparin-coated equipment. *Artif Org* 1996; 20: 767-776.
81. Gu, Y.J., van Oeveren, W., van der Kamp, K.W.H.J. et al. Heparin-coating of extracorporeal circuits inhibits contact activation during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 221-225.
82. Aldea, G.S. Heparin-bonded circuits decrease thromboembolic complications and improve outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Sem Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 3: 9-16.
83. O'Gara, P.J., Natarajan, V., Lilly, K. et al. Clinical outcomes of on-pump coronary bypass using heparin-bonded circuits and reduced anti-coagulation compare favorably with off-pump approach. *Perfusion* 2002; 17: 91-94.
84. Hazama, S., Eishi, K., Yamachika, S. et al. Inflammatory response after coronary revascularization: off-pump versus on-pump (heparin-coated circuits and poly2methoxyethylacrylate-coated circuits). *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 10: 90-96.

85. Schulze, C.J., Han, L., Ghorpade, N. et al. Phosphorylcholine-coated circuits improve preservation of platelet count and reduce expression of proinflammatory cytokines in CABG: A prospective randomized Trial. *J Card Surg* 2009; 24: 363-368.
86. Lorusso, R., De Cicco, G., Totaro, P., et al. Effects of phosphorylcholine coating on extracorporeal circulation management and postoperative outcome: a double-blind randomized study. *Interac Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 8: 7-11.
87. Marcoux, J., Sohn, N., McNair, E. et al. Outcomes comparison of 5 coated cardiopulmonary bypass circuits versus an uncoated control group of patients undergoing cardiac surgery. *Perfusion* 2009; 5: 307-315.
88. Ranucci, M., Balduini, A., Ditta, A. et al. A Systematic Review of Biocompatible Cardiopulmonary Bypass Circuits and Clinical Outcome. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1311-1319.
89. Hájek, R. Trombelastografie jako standard monitorování hemostázy v kardiologii. Masarykova univerzita v Brně, Disertační práce, 2006: 15.
90. Hájek, R. Trombelastografie jako standard monitorování hemostázy v kardiologii. Masarykova univerzita v Brně, Disertační práce, 2006: 16-18.
91. Spiess, B.D. Coagulation dysfunction after cardiopulmonary bypass. In: Williams JP., ed. *Postoperative management of the cardiac surgical patients*. New York: Churchill Livingstone 1996: 221-225.
92. Brtko, M., Lonský, V., Kuneš, P. a kol. Postperfuzní syndrom po operaci v mimotělním oběhu. *Acta Medica (Hradec Králové)*, 1999; 42: 13-16.
93. Wagner, R. *Kardioanestezie a perioperační péče v kardiologii*, Praha, Grada Publishing 2009: 163-164.
94. Hornick, P., George, A. Blood contact activation: pathophysiological effects nad therapeutic approaches. *Perfusion*, 1996; 11: 3-19.

95. Kuneš, P., Žáček, P., Lonský, V., et al. Reperfuční poškození v kardiochirurgii, IV. Část. Mimosřelňnı oběh a celková zánětlivá odpověď organismu. *CorVasa*, 1997; 39: 6, 340-348.
96. Royston, D. Systemic inflammatory responses to surgery with cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 1996; 11: 177-189.
97. Janota, J. Syndrom systémové zánětové odpovědi organismu a Syndrom multiorgánové dysfunkce [online]. Dostupné na www: http://patf.lf1.cuni.cz/stumat/sirs_mods.pdf.
98. Staples, M.H., Dunton, R.F., Karlson, K.J., et al. Heparin resistance after preoperative heparin therapy on intraaortic balloon pumping. *Ann Thorac Surg*, 1994; 57: 1211-16.
99. Lonský, V. Mimosřelňnı oběh v klinické praxi, Praha, Grada Publishing, 2004: 125-126.
100. Cloyd, G., D'Ambra, M., Akins, C. Diminished anticoagulant response to heparin in patients coronary artery bypass grafting. *I Thorac Cardiovasc Surg*, 1987; 94: 535-538.
101. Chlumský, J. a kol. Antikoagulační léčba. Praha, Grada Publishing, 2005: 37.
102. Kubisz, P. a kol. Hematolůgia a transfuziolůgia. Praha, Grada Publishing, 2006: 160 – 161.
103. Kubisz, P. a kol. Hematolůgia a transfuziolůgia. Praha, Grada Publishing 2006: 175.
104. Penka, M., Bulřková, A., Matýřková, J., Zavřelová, J. Diseminovaná intravaskulární koagulace. Praha, Grada publishing, 2003: 21.
105. Chlumský, J. a kol. Antikoagulační léčba. Praha, Grada Publishing 2005: 19-20.
106. Wilhelm, M.J., Schmid, CH., Kececioglu, D. et al. Cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia using Org 10172. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 20-924.

107. Fernandes, P., Mayer, R., MacDonald, J.L. et al. Use of danaparoid sodium (Orgaran ®) as an alternative to heparin sodium during cardiopulmonary bypass: a clinical evaluation of six cases. *Perfusion* 2000; 15: 531-539.
108. Veale, J.J., McCarthy, H.M., Palmer, G. et al. Use of Bivalirudin as an anticoagulant during cardiopulmonary bypass. *JECT* 2005; 37: 296-302.
109. Smedira, N.G., Dyke, C.M., Koster, A. et al. Anticoagulation with bivalirudin for off-pump coronary artery bypass grafting: The results of the evolution-off study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 686-692.
110. Ranucci, M., Conti, D. A guideline nomogram to control intraoperative haemodilution in cardiac surgery. *Perfusion*, 1994; 9: 65-69.
111. Ranucci, M., Isgrň, G., Cazzaniga, A. et al. Predictors for heparin resistance in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Perfusion*, 1999; 14: 437-442.
112. Chan, T., Hwang, N.CH., Lim, CH.H. A statistical analysis of factors predisposing patients to heparin resistance. *Perfusion* 2006; 21: 99-103.
113. Brzek, V., Lonský, V., Jiška, S., a kol. Heparinová rezistence a její výskyt u nemocných operovaných v mimotělním oběhu. *CorVasa* 2009; 51: 567-571.

Seznam přednášek a publikací autora

Publikace

1. **Brzek, V.**, Lonský, V., Jiška, S. a kol. Vliv předoperačního podání heparinu na vznik heparinové rezistence. *Rozhl. Chir.*, 2009; 88: 103-105.
2. **Brzek, V.**, Lonský, V., Jiška, S. a kol. Heparinová rezistence a její výskyt u nemocných operovaných v mimotělním oběhu. *CorVasa*, 2009; 51: 567-571.
3. Svitek, V., Lonský, V., Mandak, J., Krejsek, J., Kolackova, M., **Brzek, V.**, Kubicek, J., Volt, M., Bartos, M., Harrer, J. No clear clinical benefit of using mini-invasive extracorporeal circulation in coronary artery bypass grafting in low-risk patients. *Perfusion*, 2009; 24: 389-395. **IF: 0,667.**
4. **Brzek, V.**, Lonský, V., Jiška, S., Žáček, P., Černožský, D., Solař, M., Hroch, T., Krajina, A. Neobvykle komplikovaný průběh katetrizačního vyšetření. *Interv Akut Kardiol*, 2004; 3: 131-133.
5. Raupach, J., Lojík, M., Krajina, A., Dominik, J., **Brzek, V.**, Polanský, P. Endovaskulární léčba disekce aorty typu B: kazuistické sdělení neobvyklé komplikace. *Čes Radiol*, 2002; 56: 184-187.
6. **Brzek, V.**, Dominik, J., Šimek, J., Procházka, E. Výsledky otevřené valvotomie pro kongenitální stenózu aortální chlopně. *Rozhl Chir*, 1997; 76: 173-175.
7. **Brzek, V.**, Dominik, J. Reoperace Starcovy-Edwardsovy chlopně po 22 letech. *CorVasa*, 1997; 39: 61-62.
8. **Brzek, V.**, Procházka, E., Šiměk, J., Brzek, V.sen., Dominik, J. Výsledky perikardektomie v léčbě konstriktivní perikarditidy. *Rozhl Chir*, 1996; 75: 11-14.

Abstrakta

1. **Brzek, V.**, Lonský, V., Mandáček, J., Žáček, P., Harrer, J., Dominik, J. Úplná revaskularizace myokardu bez použití mimotělního oběhu – první výsledky. In: Sborník přednášek. V.Kardiochirurgické dny, Milovy, HK CREDIT spol.s.r.o, Devět skal, 2.-4.11.2000. ISBN 80-902753-1-1.
2. Kubíček, J., Lonský, V., Volt, M., Mandáček, J., **Brzek, V.**, Nováková, D., Valentová, P., Bímová, J. Co bychom také měli vědět o současném mimotělním oběhu. In 8. Společná schodza slovenských a českých perfuziologov, Stará Lesná, Hotel Academia, 28.-30. 4. 2003. Sborník Abstrakt. Hradec Králové: ECC servis spol. s.r.o., 2003: 12. ISBN 80-903000-4-9.

3. **Brzek, V.,** Lonský, V., Jiška, S. a et.al.: Neobvykle komplikovaný průběh katetrizačního vyšetření. *Intervenční a akutní kardiologie, suppl. A.* 2003: 2, A3. Abstrakta z 2 konference pracovní skupiny akutní kardiologie České kardiologické společnosti, ISSN 1213-807X.
4. **Brzek, V.,** Lonský, V., Jiška, S., Žáček, P., Černohorský, D., Solař, M., Hroch, T., Krajina, A. Neobvykle komplikovaný průběh katetrizačního vyšetření. *Interv Akut Kardiol.* 2004; 3: 131-133, ISSN 1213-807X.
5. **Brzek, V.,** Harrer, J., Lonský, V., Mand'ák, J. Možnost rychlého napojení proximální anastomozy u urgentních revaskularizací myokardu. *Intervenční a akutní kardiologie, suppl. C.* 2004; 2: C8. Abstrakta z 3. konference pracovní skupiny akutní kardiologie České kardiologické společnosti, ISSN 1213-807X.
6. Lonský, V., Mand'ák, J., Tuna, M., **Brzek, V.,** Dvořák, P., Dědek, T., Harrer, J. Pneumoperikard - vzácná, ale potenciálně život ohrožující komplikace tupého poranění hrudníku In: *Intervenční a akutní kardiologie*, 2005;4, suppl. A: 14-15.
7. **Brzek, V.,** Lonský, V., Jiška, S., Volt, M., Kubíček, J. Heparinová rezistence u pacientů nad 65 let (In: *Nejčastější onemocnění ve stáří: strategie v terapii, diagnostice a následné péči*) K REPRO, Hradec Králové, 2006: 17.
8. Lonský, V., **Brzek, V.,** Mand'ák, J. Použití iontových roztoků při ochraně myokardu během kardiochirurgické operace (In: *Zpět k základům - voda, ionty, vnitřní prostředí*), Ardeapharma a.s., Ševětín, 2006; 42-43.
9. **Brzek, V.,** Lonský, V., Volt, M., Jiška, S., Kubíček, J. Heparin resistance – first results. X. vědecká konference (LF a FNUK Hradec Králové), 24.1.2006; 21.
10. **Brzek, V.,** Lonský, V., Volt, M., Jiška, S., Kubíček, J. Heparin resistance – first results. *Acta Medica* 2006; 49: 135.
11. **Brzek, V.,** Lonský, V., Jiška, S. Heparinová rezistence u pacientů operovaných v mimotělním oběhu. VIII. Kardioanesteziologické vědecké dny s mezinárodní účastí. 4.-6.května 2006; 12-13.
12. **Brzek, V.,** Lonský, V., Jiška, S., Bímová, S., Nováková, D., Matoulková, P. et al. Heparinová rezistence. 11. společná konference českých a slovenských perfuziologů. 11.-13.května 2006;26.
13. **Brzek, V.,** Lonský, V., Jiška, S., Volt, M., Kubíček, J. Heparinová rezistence u pacientů nad 65 let. 12. celostátní gerontologický kongres. 15.-17.listopadu 2006; 17.
14. Lonský, V., Mand'ák, J., **Brzek, V.,** Kubíček, J., Valek, R., Volt, M et al. Do centrifugal pump, heparin coated system and leucodepletion during elective coronary surgery really influence the overall clinical outcome in the elderly patients? (preliminary result). *Cardiac Surgery Care* 2006. 15.-16.12. 2006; 71-73.

15. **Brzek, V.**, Lonský, V., Jiška, S., Volt, M., Kubíček, J. 10th International Congress of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia with Industrial Exhibits. August 27.-30. 2006;18.
16. **Brzek, V.**, Lonský, V., Jiška, S., Volt, M., Kubíček, J., Nováková, D. et al. Heparinová rezistence u pacientů operovaných v mimotělním oběhu. II. sjezd České společnosti kardiovaskulární chirurgie, 30. listopadu-1. prosince 2006; 17.
17. **Brzek, V.**, Lonský, V., Šimkovič, D., Haman, L. Je punkce perikardu rizikový výkon? CorVasa. 2007, vol. 49, /Suppl./ 4. s. 13, ISSN 0010-8650.
18. **Brzek, V.**, Lonský, V., Pojar, M. Hojení rozsáhlých ran. In XI Harrachovské chirurgické dny, Harrachov, Hotel FIT FUN, 31.5.-1.6. 2007. Sborník Abstrakt. Hradec Králové: ECC servis spol. s.r.o., 2007: 7. ISBN 80-86857-11-5.
19. **Brzek, V.**, Lonský, V., Jiška, J., Kubíček, J., Volt, M., Nováková, D., Bímová, J., Valentová, P. Vliv nepatinové rezistence na pooperační ztráty u pacientů operovaných v mimotělním oběhu. Sborník přednášek. XIV Národní kongres ČSARIM, Praha, Hotel TOP, 19.-21.9.2007: 48 ISBN 978-807262-510-9.
20. **Brzek, V.**, Lonský, V., Jiška, S., Volt, M., Kubíček, J. The incidence of heparin resistance in patients operated with the use of extracorporeal circulation. XI. Vědecká konference (LF a FNUK Hradec Králové), 23.1. 2007.
21. **Brzek, V.**, Lonský, V., Jiška, S., Volt, M., Kubíček, J. The incidence of heparin resistance in patient operated with the use of extracorporeal circulation. Acta Medica 2007; 50: 64-65.
22. **Brzek, V.**, Lonský, V., Jiška, S., Kubíček, J., Volt, M., Nováková, D. et al. Vliv heparinové rezistence na pooperační ztráty u pacientů operovaných v mimotělním oběhu. 5. konference pracovní skupiny akutní kardiologie České kardiologické společnosti. Intervenční a akutní kardiologie, Supplementum C, 2007; 6: 5-6.
23. **Brzek, V.**, Lonský, V., Jiška, S., Kubíček, J., Volt, M., Nováková, D. et al. Vliv heparinové rezistence na pooperační ztráty u pacientů operovaných v mimotělním oběhu. XIV. Národní kongres ČSARIM, 2007: 48.
24. Lonsky, V., **Brzek, V.**, Jiska, S., Volt, M., Kubicek, J., Novakova, D. et al. The incidence of heparin resistance in patient operated with the use of extracorporeal circulation. 12th European Congres on Extracorporeal Circulation Technology, 2007: 14.
25. **Brzek, V.**, Lonsky, V., Jiska, S., Volt, M., Kubicek, J. The incidence of heparin resistance in patients operated with the use of extracorporeal circulation. XII. Vědecká konference (LF a FNUK Hradec Králové), 22.1.2008.
26. **Brzek, V.**, Lonsky, V., Jiska, S., Volt, M., Kubicek, J. The incidence of heparin resistance in patients operated with the use of extracorporeal circulation. Acta Medica 2008; 51: 68.

27. Lonsky, V., **Brzek, V.**, Jiska, S., Kubicek, J., Nováková, D., Valentová, P. et al. Heparinová rezistence. 6. konference pracovní skupiny akutní kardiologie České kardiologické společnosti. Intervenční a akutní kardiologie, 4.-6. prosince 2008, Supplementum C, 2008; 7: 9.
28. **Brzek, V.**, Lonsky, V., Jiska, S., Kubicek, J., Nováková, D., Valentová, P. et al. Heparinová rezistence. III. Sjezd České společnosti kardiovaskulární chirurgie, 6.-7. listopadu 2008; 37.
29. **Brzek, V.**, Lonsky, V., Jiska, S., Kubicek, J., Nováková, D., Valentová, P. et al. Heparinová rezistence. Cor et vasa 2008; 50: K 217.
30. **Brzek, V.**, Lonsky, V., Jiska, S., Volt, M., Kubicek, J. The incidence of heparin resistance in patients operated with the use of extracorporeal circulation. XIII. Vědecká konference (LF a FNUK Hradec Králové), 21.1.2009.
31. **Brzek, V.**, Lonský, V. Akutní řešení komplikací po PTCA. Intervenční a akutní kardiologie 2009; 8(Suppl.B): 7.

Přednášky a postery

1. **Brzek, V.**, Lonský, V., Jiška, S. Heparinová rezistence u pacientů operovaných v mimotělním oběhu. VIII. Kardioanesteziologické vědecké dny s mezinárodní účastí. 4.-6.května, 2006: Pardubice, Czech Republic (přednáška).
2. **Brzek, V.**, Lonský, V., Jiška, S., Bímová, S., Nováková, D., Matoulková, P. et al. Heparinová rezistence. 11. společná konference českých a slovenských perfuziologů. 11.-13. května 2006: Darová, Czech Republic (přednáška).
3. **Brzek, V.**, Lonský, V., Jiška, S., Volt, M., Kubíček, J. Heparinová rezistence u pacientů nad 65 let. 12. celostátní gerontologický kongres. 15.-17. listopadu 2006: Hradec Králové, Czech Republic (přednáška).
4. **Lonsky, V.**, Mandak, J., Brzek, V., Kubicek, J., Valek, R., Volt, M. et al. Do centrifugal pump, heparin coated system and leucodepletion during elective coronary surgery really influence the overall clinical outcome in the elderly patients? (preliminary result). Cardiac Surgery Care 2006. 15.-16.12. 2006: Lubeck, Germany (poster).
5. **Brzek, V.**, Lonský, V., Jiška, S., Volt, M., Kubíček, J. 10th International Congress of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia with Industrial Exhibits. August 27.-30. 2006: Praha, Czech Republic (poster).
6. **Brzek, V.**, Lonský, V., Jiška, S., Volt, M., Kubíček, J. Heparinová rezistence u pacientů operovaných v mimotělním oběhu. 13. kongres ČSARIM, 13.-15.9.2006: Plzeň, Czech Republic (přednáška).

7. **Brzek, V., Lonský, V., Jiška, S., Volt, M., Kubíček, J., Nováková, D. et al.** Heparinová rezistence u pacientů operovaných v mimotělním oběhu. II. sjezd České společnosti kardiovaskulární chirurgie, 30. listopadu-1. prosince 2006: Brno, Czech Republic (přednáška).
8. **Brzek, V., Lonský, V., Jiška, S., Kubíček, J., Volt, M., Nováková, D. et al.** Vliv heparinové rezistence na pooperační ztráty u pacientů operovaných v mimotělním oběhu. 5. konference pracovní skupiny akutní kardiologie České kardiologické společnosti, 6.-8. prosince 2007: Karlovy Vary, Czech Republic (poster).
9. **Brzek, V., Lonský, V., Jiška, S., Kubíček, J., Volt, M., Nováková, D. et al.** Vliv heparinové rezistence na pooperační ztráty u pacientů operovaných v mimotělním oběhu. XIV. Národní kongres ČSARIM, 19.-21. září 2007: Praha, Czech Republic (poster).
10. **Lonsky, V., Brzek, V., Jiska, S., Volt, M., Kubicek, J., Novakova, D. et al.** The incidence of heparin resistance in patient operated with the use of extracorporeal circulation. 12th European Congres on Extracorporeal Circulation Technology, June 6th - 9th, 2007: Kyiv, Ukraine (přednáška).
11. **Brzek, V., Lonský, V.** Akutní řešení komplikací po PTCA. 7. konference Pracovní skupiny Akutní kardiologie České kardiologické společnosti, 3.-5. prosince 2009: Karlovy Vary.
12. **Brzek, V., Lonsky, V., Jiska, S., Kubicek, J., Nováková, D., Valentová, P. et al.** Heparinová rezistence. 6. konference pracovní skupiny akutní kardiologie České kardiologické společnosti, 4.-6. prosince 2008: Karlovy Vary, Czech republic (poster).
13. **Brzek, V., Lonsky, V., Jiska, S., Kubicek, J., Nováková, D., Valentová, P. et al.** Heparinová rezistence. III. Sjezd České společnosti kardiovaskulární chirurgie, 6.-7. listopadu 2008: Brno, Czech Republic (přednáška).

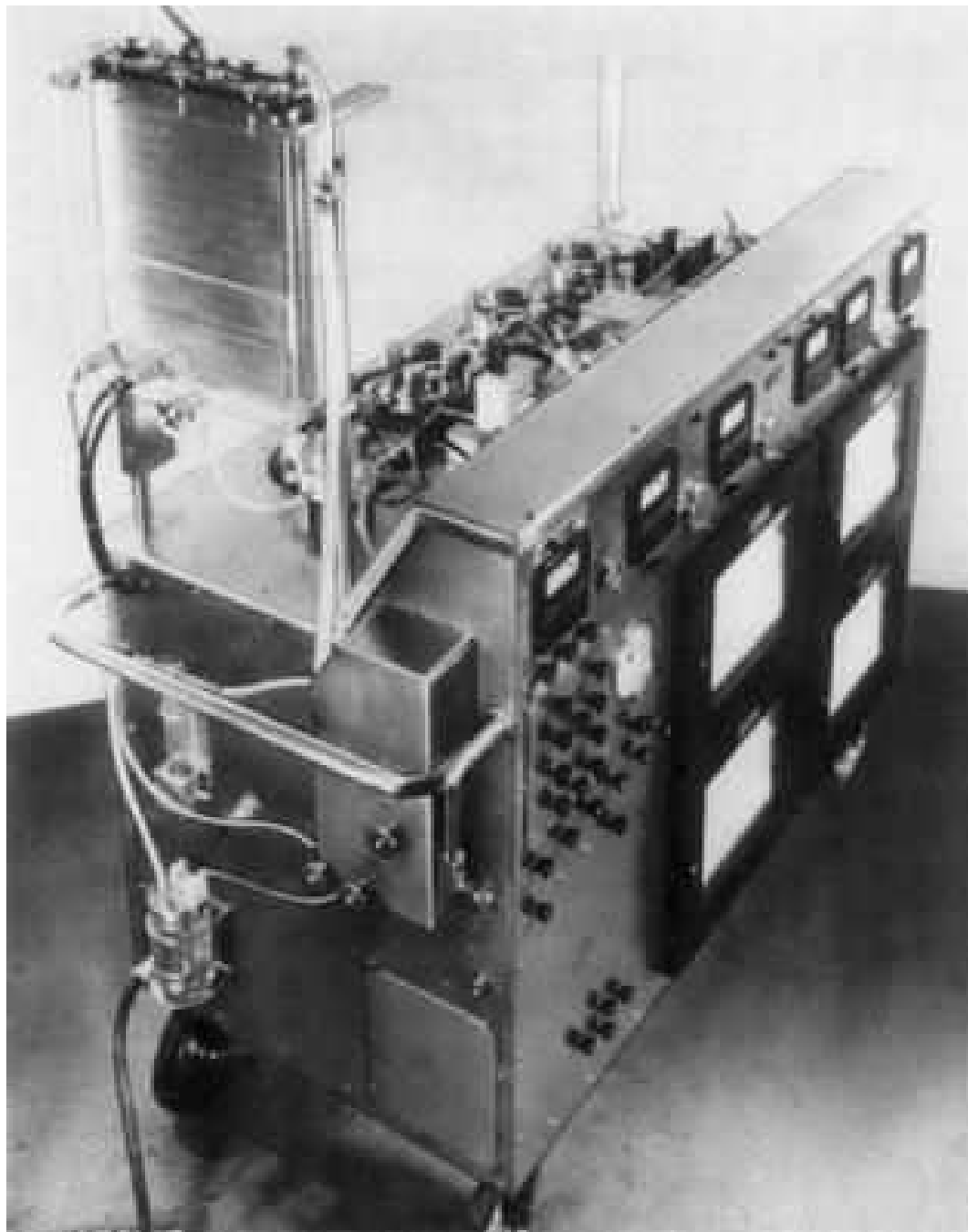
MEZINÁRODNÍ OCENĚNÍ PRÁCE

Na dvanáctém evropském kongresu o technologii mimotělního oběhu získala přednáška s výsledky grantové studie ocenění jako *Nejlepší přednáška 12. evropského kongresu*.

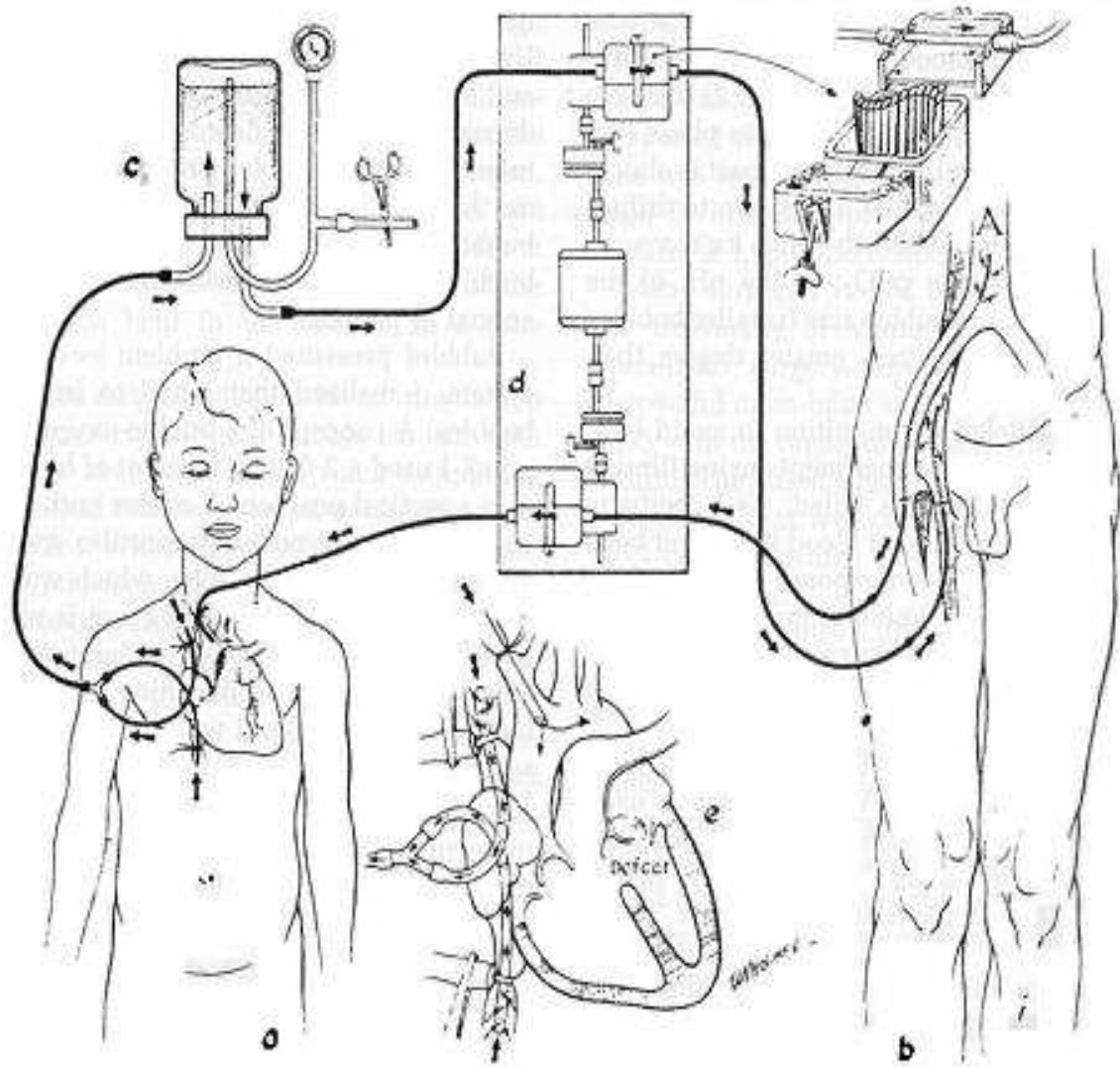


Obrazová část

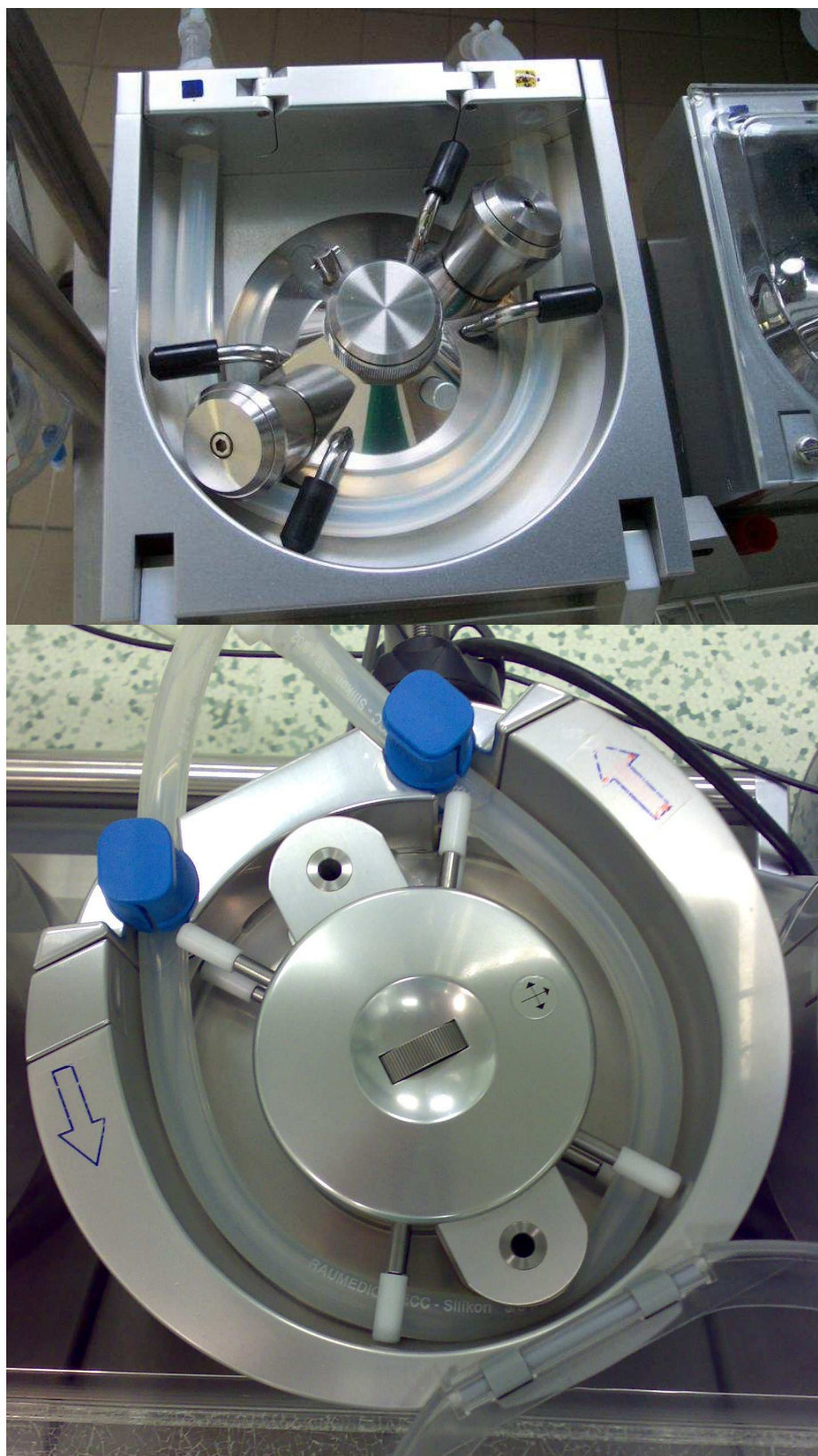
Obrázek 1 Původní mřížkový Gibbonův oxygenátor



Obrázek 2 Zkřížená cirkulace dle C.Waltona Lilleheie
Upraveno podle: Gravlee, G.P., Davis, R.F., Utley, J.R., et al. Cardiopulmonary Bypass.
Principles and Practice. 1st ed., Baltimore, Maryland, USA: Williams & Wilkins 1993.
Section 1, Historical Development of Cardiopulmonary Bypass: 1-26.



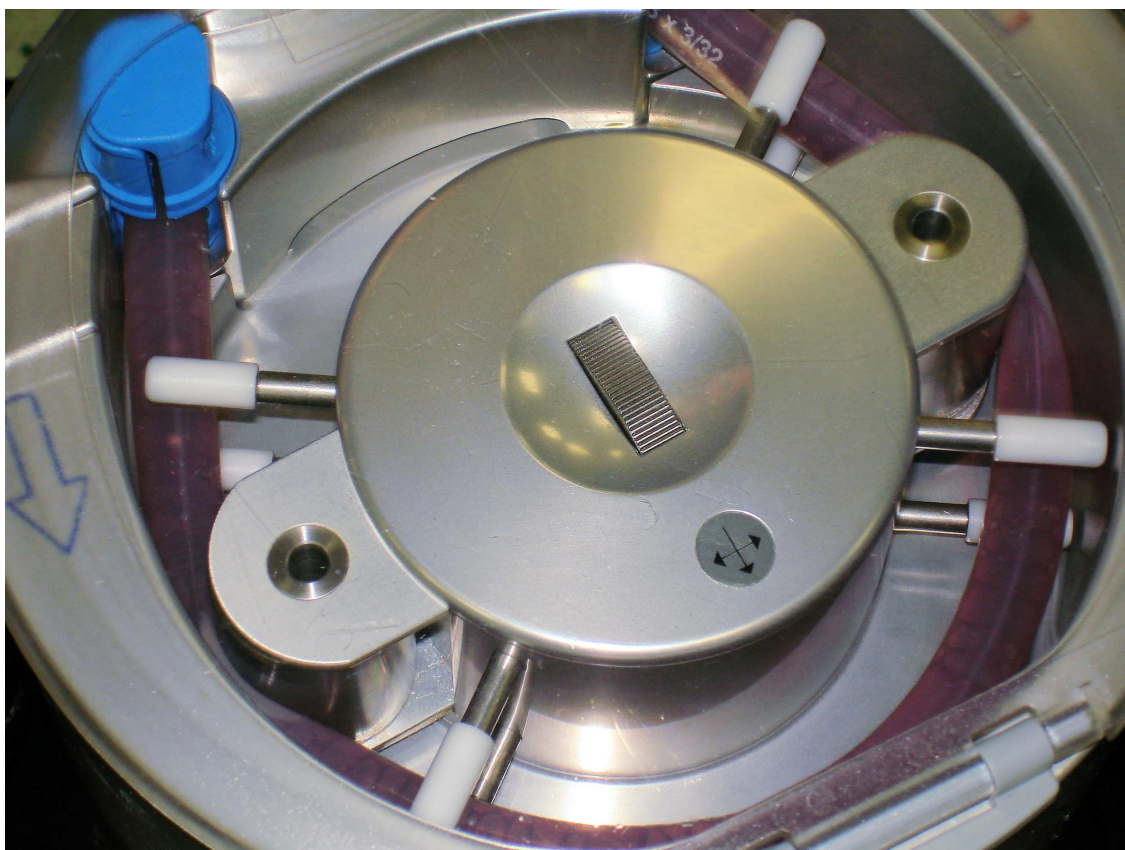
Obrázek 3 Dva typy rotačních válečkových čerpadel



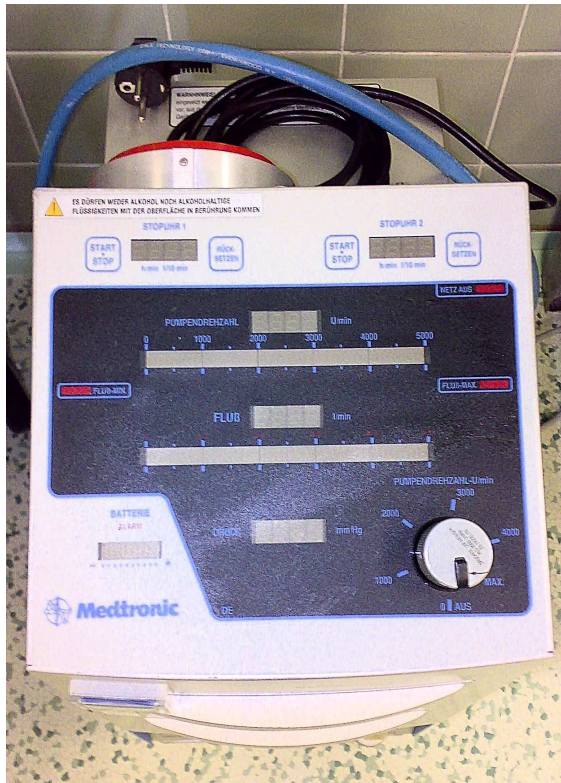
Obrázek 4 Schéma regulace přítlaku válečků rotoru



Obrázek 5 Rotační válečkové čerpadlo s vloženou silikonovou hadicí naplněnou krví



Obrázek 6 Centrifugální čerpadlo Biomedicus: výměnná hlava a řídicí jednotka



Obrázek 7 Schéma působení odstředivé síly na krev v čerpadle



Obrázek 8 Centrifugální radiální čerpadlo (Stöckert Spin): pohonná a řídicí jednotka.



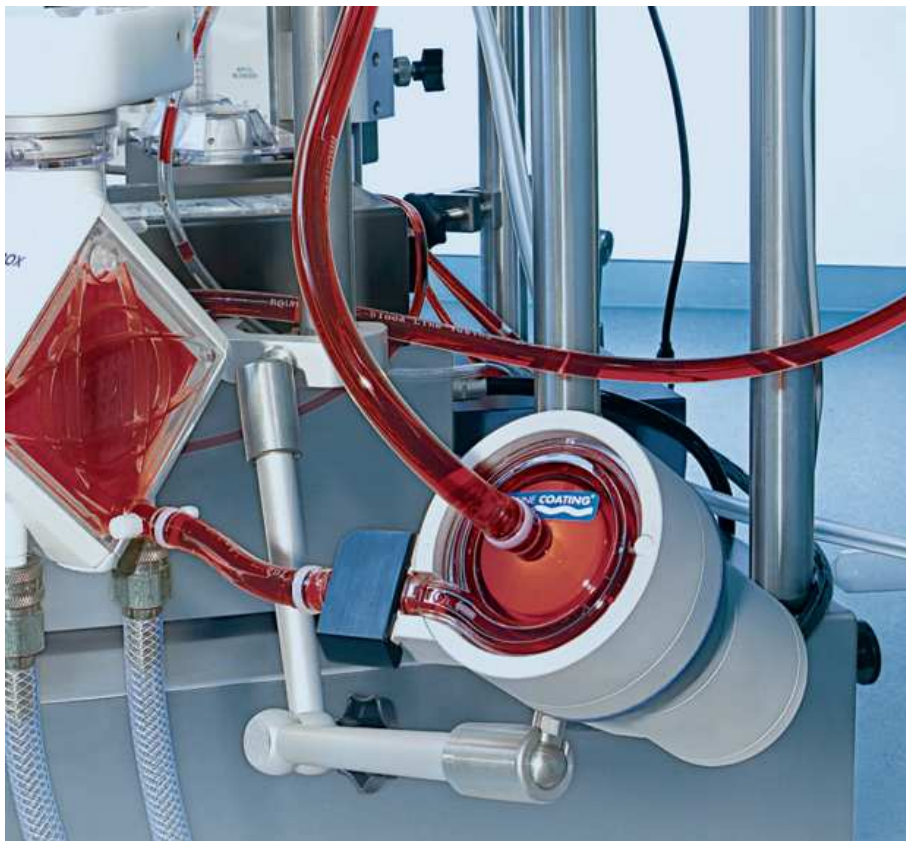
Obrázek 9 Výměnné čerpadlo a schéma znázorňující funkci lopatek v čerpadle



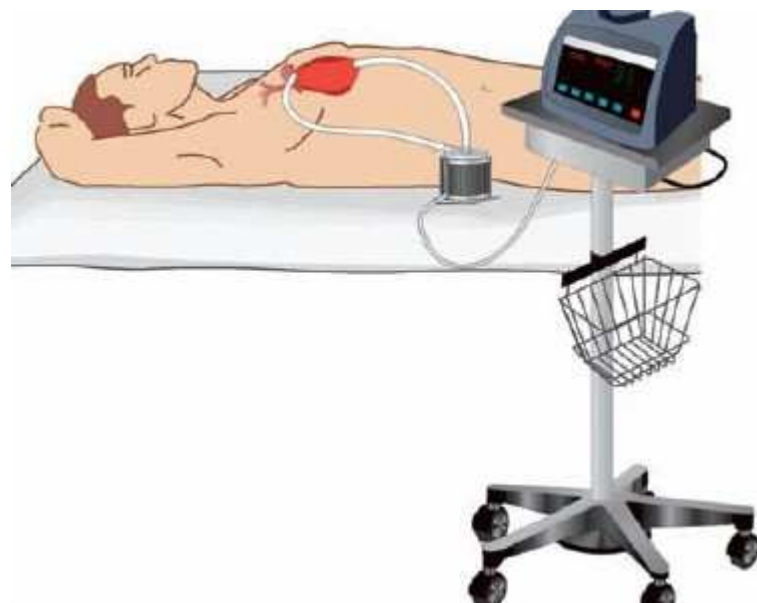
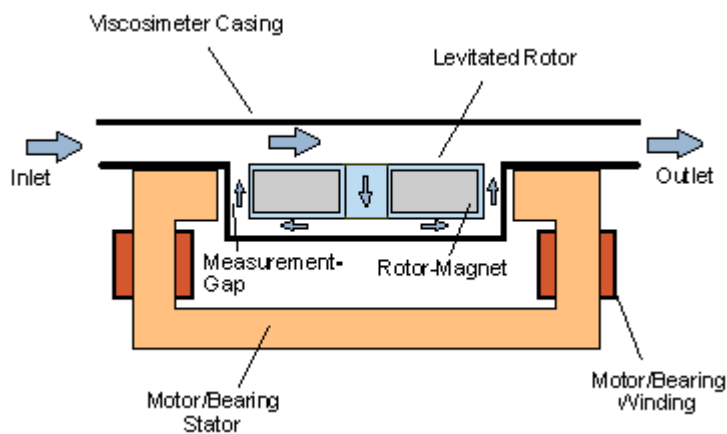
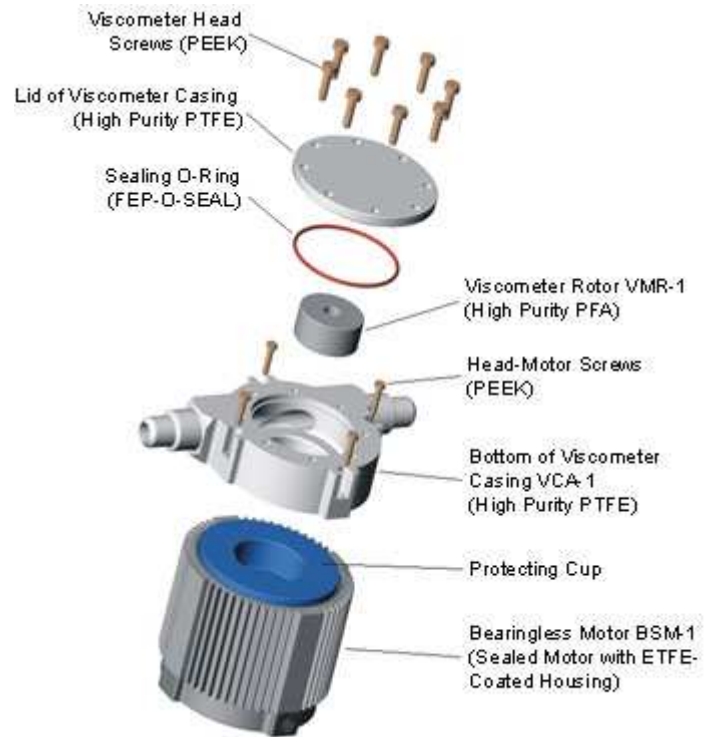
Obrázek 10 Centrifugální čerpadlo Rotaflow



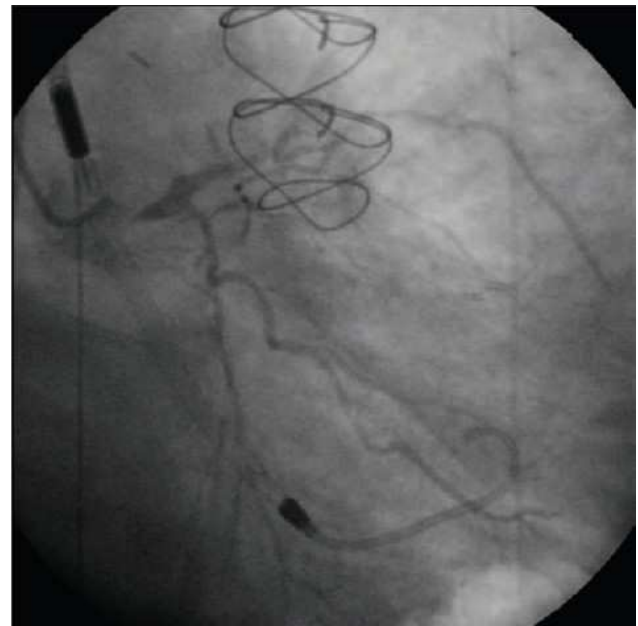
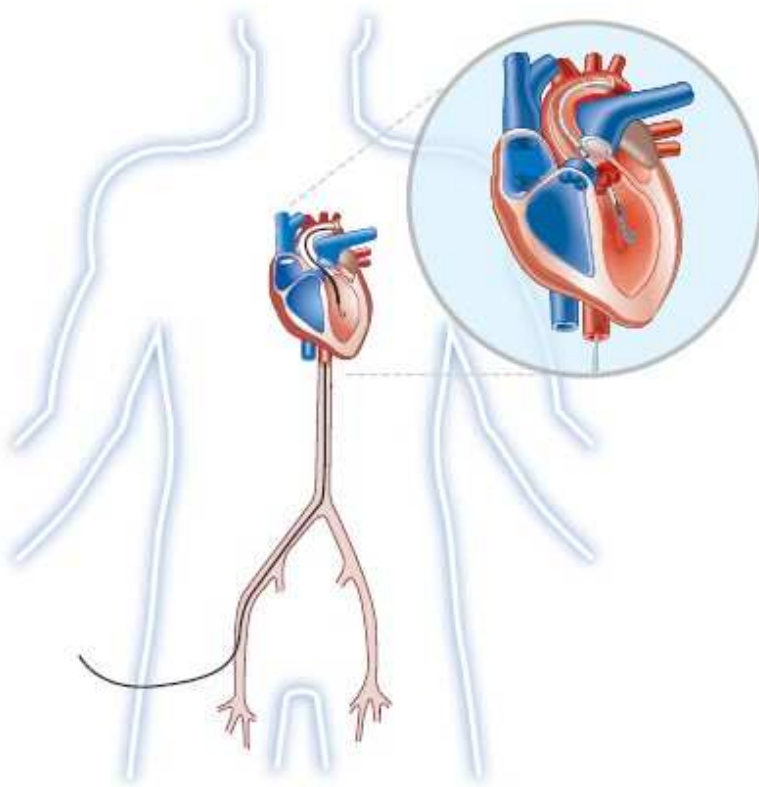
Obrázek 11 Napojení čerpadla Rotaflow v systému MO



Obrázek 12 Příklad Levitronix s čerpadlem, složení, řez čerpadlem a schéma zapojení pacienta na lůžku



Obrázek 13 Impella – schéma zavedení a RTG snímek zavedení pumpy



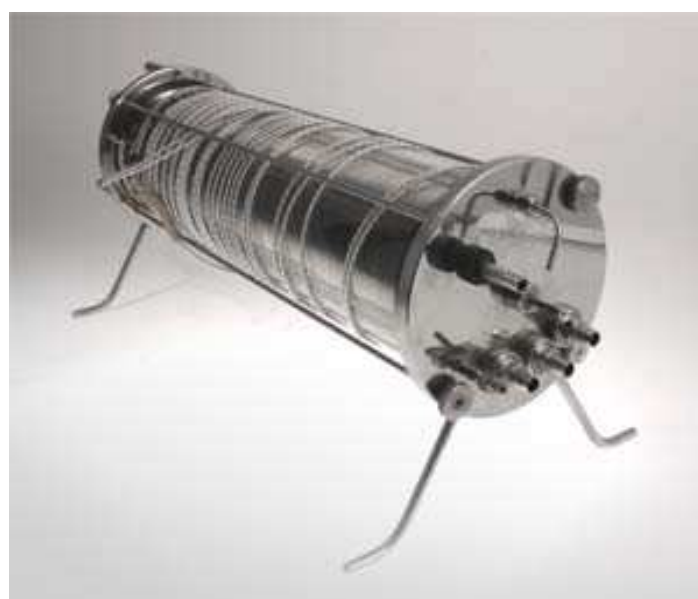
Obrázek 14 Detail pumpy



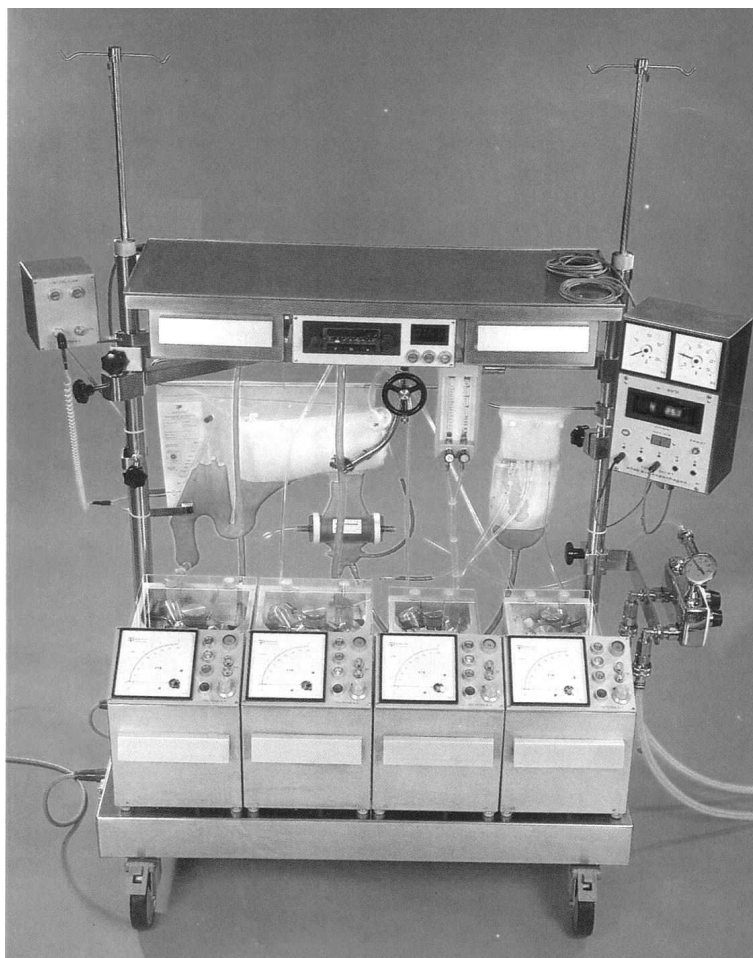
Obrázek 15 Příklad pro mimotělní oběh American Optical 1969



Obrázek 16 Diskový oxygenátor Kay-Cross 1951



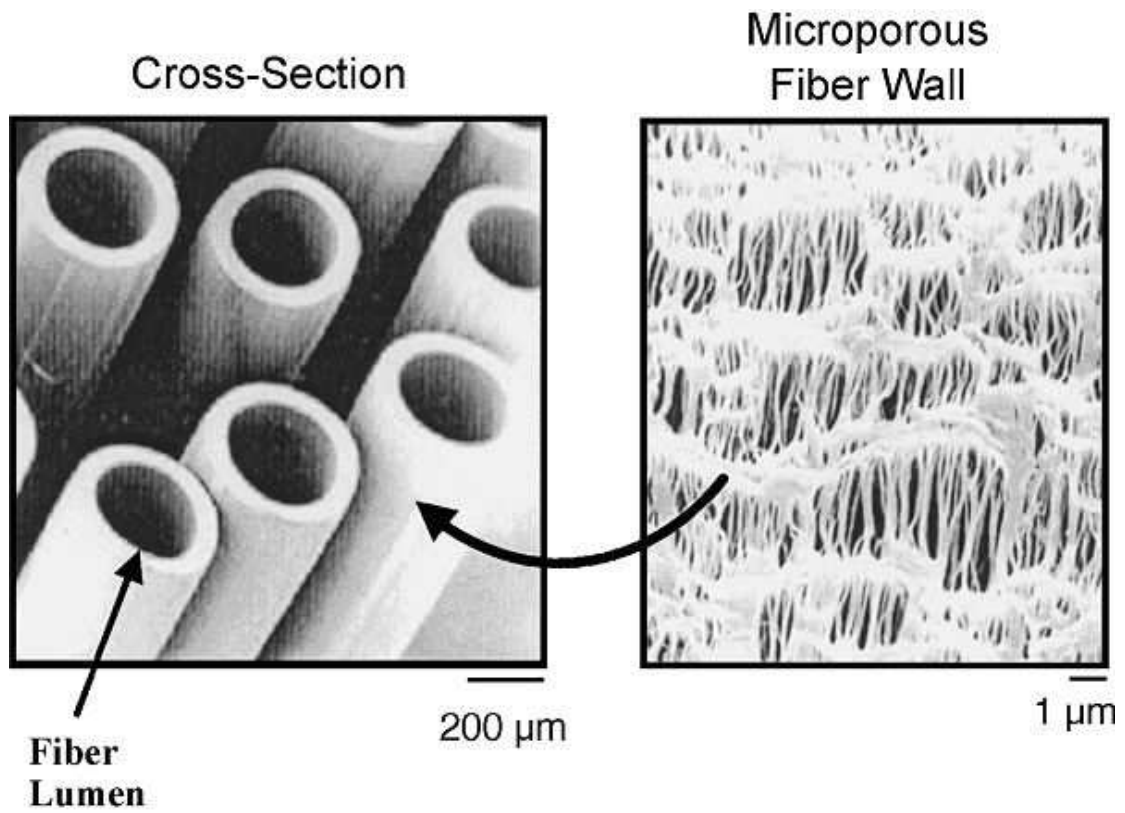
Obrázek 17 Bublinový oxygenátor napojený na mimotělním oběhu a naplněný



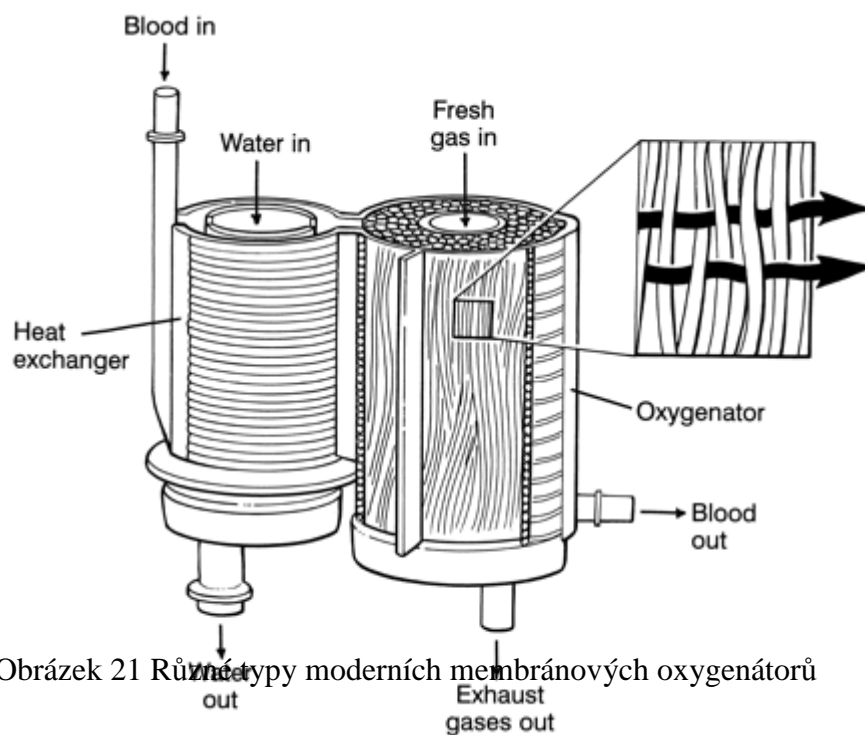
Obrázek 18 Bublinový oxygenátor Shiley



Obrázek 19 Průřez částí membránového oxygenátoru



Obrázek 20 Schéma membránového oxygenátoru



Obrázek 21 Různé typy moderních membránových oxygenátorů

Obrázek 21 Různé typy moderních membránových oxygenátorů

D903 Avant - Dideco



Quadrox-I Adult - Maquet



Affinity NT - Medtronic



Primo₂x Adult oxygenator - Sorin



Obrázek 22 Hemochron 401 – přístroj pro stanovení ACT



Obrázek 23 Detail kyvety, která se vkládá se vzorkem krve do přístroje Hemochron

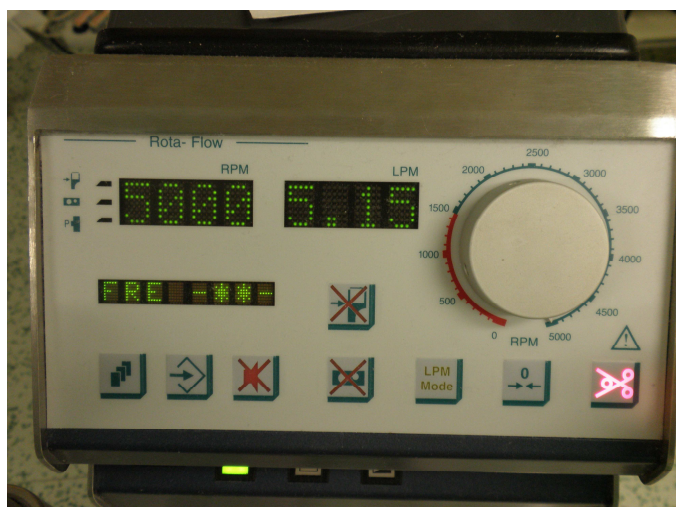


Obrázek 24 ECMO s oxygenátorem Quadrox Plus firmy Maquet napojené na pacienta

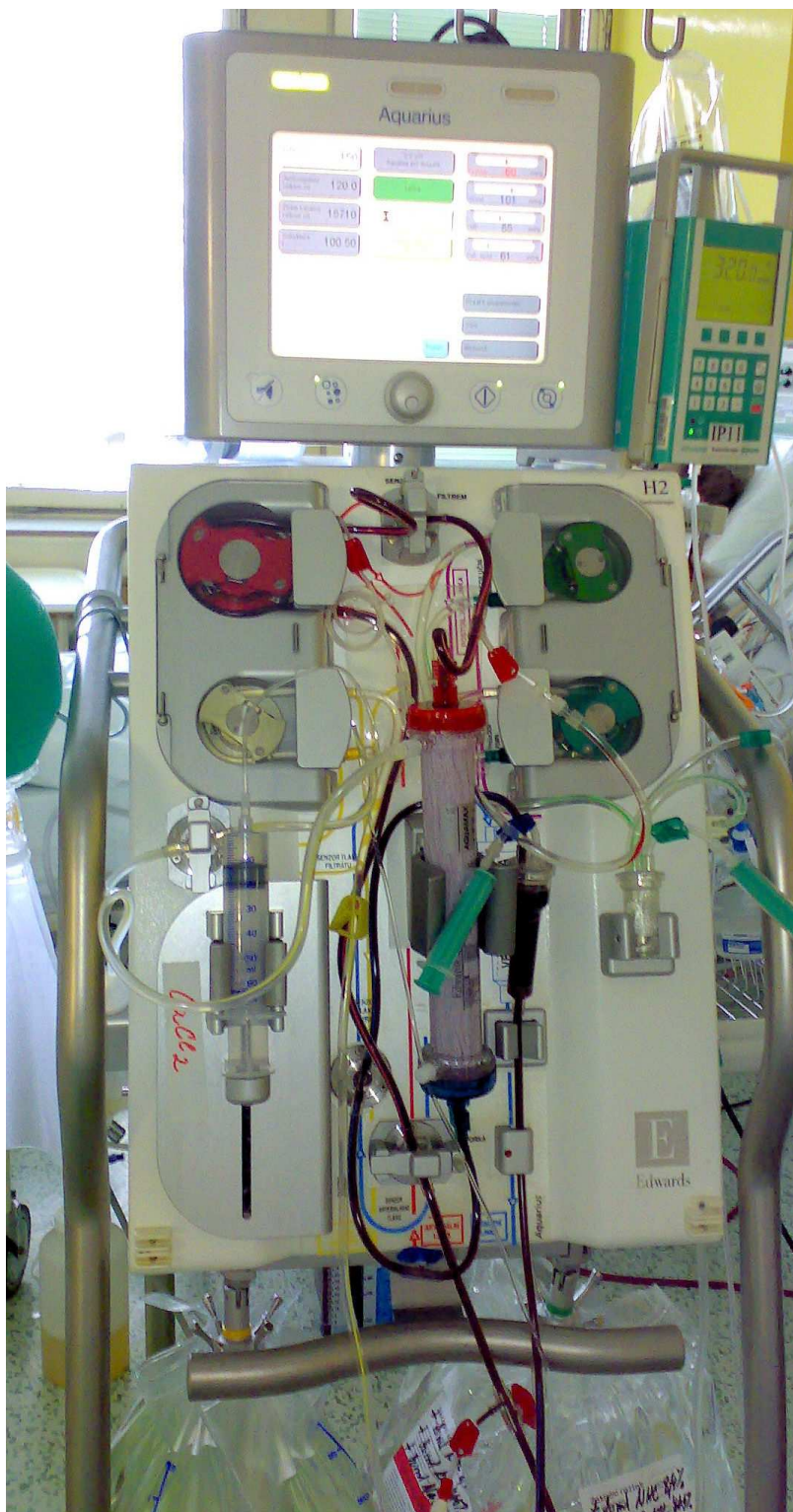


Obrázek 24 a Ovládací panel čerpadla

Obrázek 24 b Detail centrifugálního čerpadla



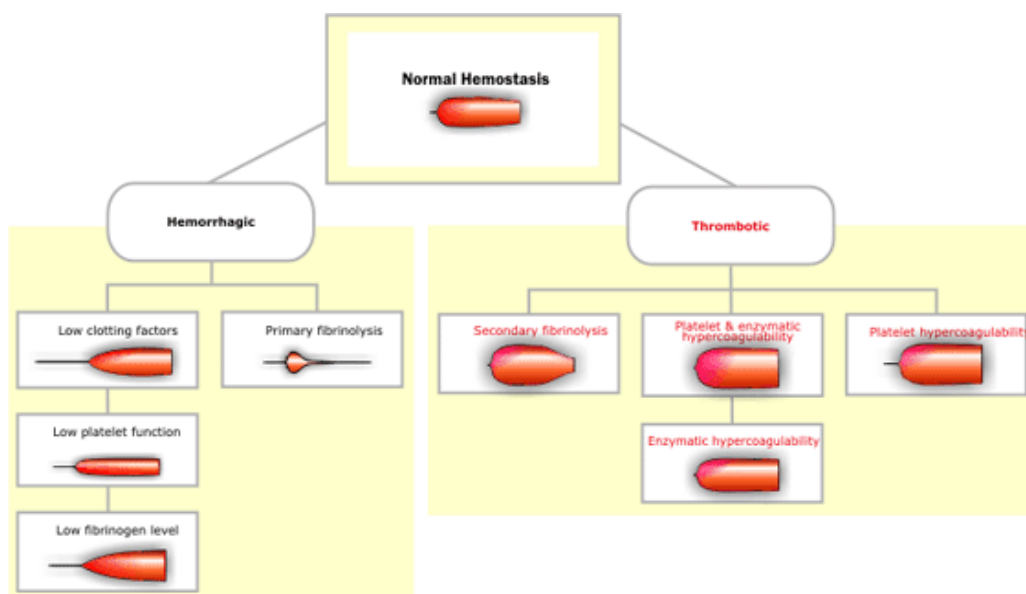
Obrázek 25 Hemodialýza napojená na pacienta



Obrázek 26 Thromboelastograph – TEG[®] 5000(Haemoscope Corporation, Skokie, IL, USA)

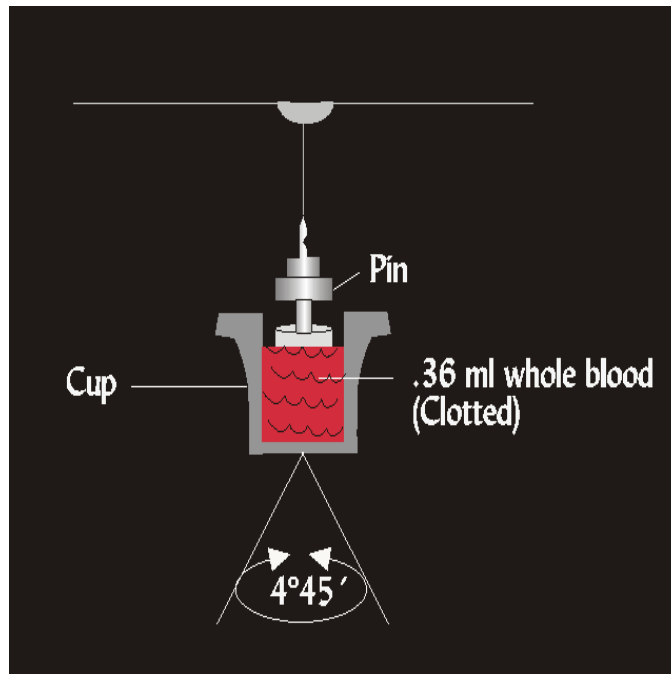


Schématické znázornění výsledných křivek thrombelastogramu

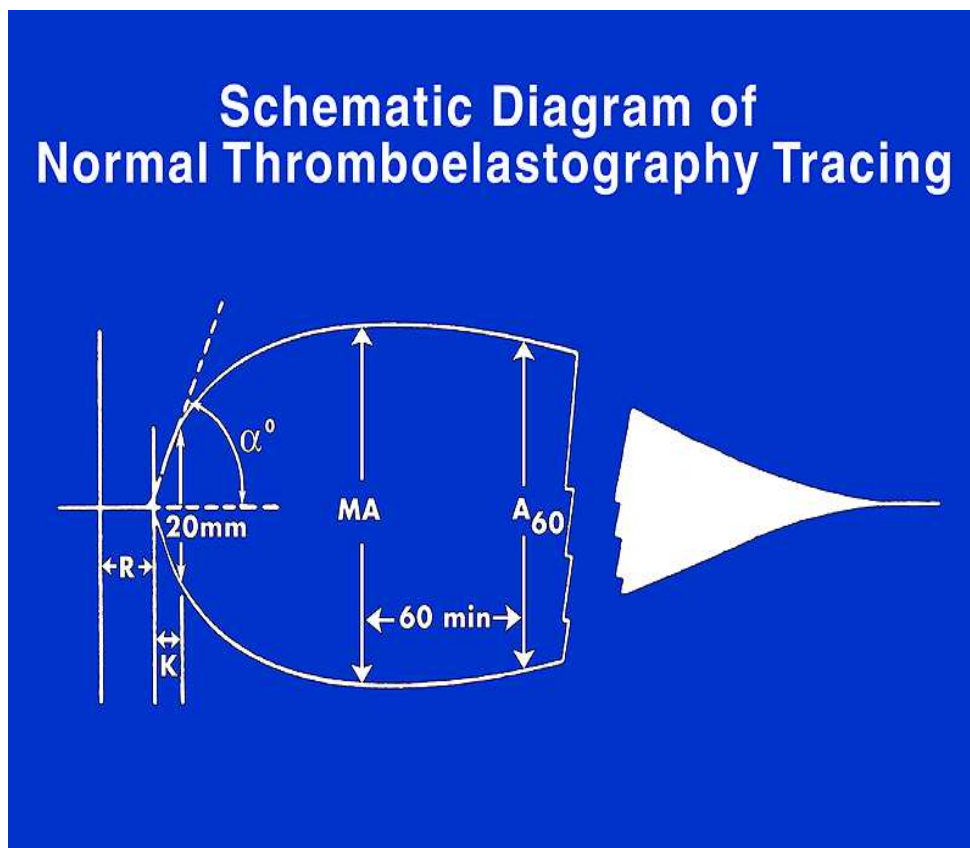


Obrázek 27 Princip tromboelastografu

Měřicí trn (Pin) je ponořen v rotující nádobce (cup) obsahující 0,36 ml plné krve. Vznik fibrinových vláken mění smykové napětí převáděné měřicím hrotem na torzní drát.



Obrázek 28 Schéma tromboelastografické křivky



Obrázek 29 Tvary tromboelastografické křivky u různých poruch hemostázy

