

13. kardioanesteziologické dny

13. kardioanesteziologické vědecké dny s mezinárodní účastí, Pardubice 26.–27. 5. 2011

13. kardioanesteziologické vědecké dny s mezinárodní účastí proběhly letos o měsíc později než jiné roky – v posledním květnovém týdnu. Konaly se pod záštitou ČSARIM, ČAS, děkana 1. LF UK v Praze profesor MUDr. Tomáše Zimy, DrSc., MBA, a primátorky města Pardubice MUDr. Štěpánky Fraňkové. Již tradičním místem jejich konání byl pardubický Dům hudby. Zaregistrováno bylo více než 100 účastníků z řad lékařů a sester a součástí byly též prezentace 10 firem nabízejících medicínskou technologii a farmaka. Odborné příspěvky přednesli pozvaní přednášející z České republiky, vesměs na téma: krvácení v kardiologii, poruchy koagulace a účelná hemoterapie. Zazněly také přednášky tří vzácných zahraničních hostů: MUDr. Viery Žarnovické z NÚSCH v Bratislavě, prof. George Silvaye z Mount Sinai Hospital v New Yorku a dr. Andrewa Kleina z Papworth Hospital v Cambridge. Přednášky sesterské sekce nebyly tak úzce zaměřené. Soustředily se na novinky v kardioanestezii, péči o pacienty vyššího věku podstupující kardiologické operace a etiku v ošetrovatelství. Součástí kardioanesteziologických dnů byl také druhý ročník celodenního echokurzu pro kardiologické sestry a intenzivisty, zaměřeného, více než jiné podobné vzdělávací akce, na jícnovou echokardiografii, se kterou by se měli seznamovat právě anesteziologové pracující v českých kardiocentrech. Účastníci proto měli v praktické části kurzu – mimo transtorakální echo, hrudní ultrazvuk a nácvik kanylací pod ultrazvukovou kontrolou – možnost vyzkoušet též simulátor jícnové echokardiografie. Vzdělávací akci doprovodily i dva společenské večery – na radnici a na střelnici. Pořádající Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN v Praze hodlá tento, v zemích střední a východní Evropy, ojedinělý podnik analyzovat a do budoucna zavést změny, které přitáhnou ještě větší pozornost odborné veřejnosti.

MUDr. Jan Kunstýř, PhD., KARIM VFN
editor souhrnu přednášek

TEG a MEA v kardiologii

Šachl R.

KARIM VFN a 1. LF UK v Praze

Kardiologie se často potýká – stejně jako některé jiné operační obory – s peroperačním krvácením doprovázeným nebo přímo daným hypokoagulačním stavem. Tradičně

patří kardiologická pracoviště mezi největší odběratele transfuzních přípravků. V případě vzniku závažného peroperačního krvácení je pro správnou terapii zásadní odlišení chirurgického krvácení od hypokoagulačních stavů způsobených trombocytopenií či trombocytopatií, nedostatkem plazmatických faktorů, zbytkovým heparinem atd. Vždy proto byla snaha tyto stavy správně a co nejrychleji diagnostikovat a následně monitorovat. V přednášce je shrnuta historie tromboelastografie (TEG) a Multiplate (MEA – multi elektrodové agregometrie).

Od první prezentace v první polovině 20. století byla TEG nejprve téměř zapomenuta a pak znovu objevena až v 80. letech. Začaly se množit práce, které konfrontovaly TEG s konvenčním způsobem koagulační diagnostiky. Koagulační vyšetření plné krve v případě TEG umožňuje všem jejím složkám se plně uplatnit a exaktně měřitelné parametry odhalí příčinu nedostatečné tvorby nativního koagula. Řada autorů prokázala, že díky tomuto testu lze řídit peroperační substituci krevními deriváty. Metaanalýza Ronalda a Dunninga z roku 2005 o použití TEG v kardiologii potvrzuje platnost všech pozitiv, nicméně standardizace metody naráží na nehomogenost názorů hematologů. Těmi dosud nebyla metoda uznána jako referenční diagnostický test.

Multiplate umožňuje diferencovanou analýzu aktivace destiček a poskytuje informaci o globálním stavu destičkové funkce, stejně tak i o jejich inhibici. Hodí se jako monitor optimálního dávkování léků u pacientů s duální antiagregací po implantaci stentů. Metoda je schopna stanovit von Willebrandův syndrom, avšak je závislá do jisté míry i na počtu destiček a na hematokritu.

TEG v kombinaci s MEA se jeví v kardiologii jako vhodná cesta peroperační predikce krevních ztrát. Doba, kdy tyto diagnostické metody byly srovnávány s konvenčními testy zřejmě minula. Dnes jsou TEG a MEA nejen standardními doplňujícími vyšetřeními kliniků v praxi, ale často i jedinými pomocníky při rozhodování o strategii léčby v případě peroperačního krvácení.

Literatura

1. **Ronald, A., Dunning, J.** Can the use of Thromboelastography predict and decrease bleeding and blood and blood product requirements in adult patient undergoing cardiac surgery. *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.*, 2005, 4, p. 456–463.
2. **Moganasundram, S.** The relationship among Thromboelastography, hemostatic variables and bleeding after cardiopulmonary bypass in children. *Anesth. Analg.*, 2010, 110, p. 995–1002.
3. **Ranucci, M. et al.** Multiplate electrode Whole-blood aggregation and bleeding in Cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann. Thorac. Surg.*, 2011, 91, p. 123–130.

Vliv biokompatibilně potaženého setu pro mimotělní oběh na fibrinogen a D-dimery monitorovaného pomocí TEG-Funkční fibrinogen

Fluger I., Maderová K., Šimek M., Zezula R., Bruk V., Hájek R., Lonský V.

Klinika anesteziologie a resuscitace Fakultní nemocnice Olomouc

Úvod: Kontakt s nefyziologickým povrchem způsobuje nejen aktivaci systémové zánětlivé reakce, ale navzdory heparinizaci i aktivaci koagulačního a fibrinolytického systému. V naší studii jsme hodnotili vliv biokompatibilně potaženého povrchu mimotělního oběhu na hladinu a funkci fibrinogenu. **Metodika:** Do studie bylo zařazeno 60 pacientů, elektivně operovaných na mimotělním oběhu. Byli rozděleni do dvou skupin – s biokompatibilně potaženým okruhem mimotělního oběhu a bez této úpravy. Kromě standardních perioperačních odběrů (včetně Trc, INR, aPTT a DD) jsme určovali hladinu fibrinogenu standardní von Claussého metodou a novou metodou TEG-Funkční fibrinogen (Haemoscope corp. IL, USA). Odběry byly provedeny ve třech časech – před podáním heparinu a pak 2 hodiny a 2 dny pooperačně. **Výsledky:** V obou skupinách byly zaznamenány podobné změny fibrinogenu, funkčního fibrinogenu a D-dimerů. Po signifikantním poklesu hladiny i funkce fibrinogenu dochází 2. pooperační den ke zvýšení hladin nad hodnoty před operací. Nezaznamenali jsme žádnou změnu v koagulačních parametrech či ukazatelích fibrinolýzy.

Závěr: Tento typ biokompatibilní úpravy mimotělního oběhu nemá signifikantní efekt na sledované koagulační parametry a množství krevních ztrát.

Literatura

1. Deptula, J., Glogowski, K., Merrigan, K., Hanson, K., Felix, D., Hammel, J., Duncan, K. Evaluation of biocompatible cardiopulmonary bypass circuit use during pediatric open heart surgery. *J. Extra Corpor. Technol.*, 2006, 38, 1, p. 22–26.
2. Koh, S. C., Chew, C. Y., Viegas, O. A., Choo, M., Ratnam, S. S. Influence of circulating D-dimer levels on assays of fibrinogen. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 1994, 23, 6, p. 856–860.
3. Gunaydin, S., McCusker, K., Vijay, V., Isbir, S., Sari, T., Onur, M. A., Gurpinar, A., Sezgin, A., Sargon, M. F., Tezcaner, T., Zorlutuna, Y. Comparison of polymethoxyethylacrylate-coated circuits with leukocyte filtration and reduced heparinization protocol on heparin-bonded circuits in different risk cohorts. *Perfusion*, 2006, 21, 6, p. 329–42.
4. Carroll, R. C., Craft, R. M., Chavez, J., Snider, C. C., Kirby, R., Cohen, E. Measurement of functional fibrinogen levels using the Thrombelastograph. *J. Clin. Anesth.*, 2008, 20, p. 186–190.
5. Pappalardo, F., Della, Valle P., Crescenzi, G., Corno, C., Franco, A., Torracca, L., Alfieri, O., Galli, L., Zangrillo, A., D'Angelo, A. Phosphorylcholine coating may limit thrombin formation during high-risk cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Ann. Thorac. Surg.*, 2006, 81, 886–891.
6. Borowiec, J., Thelin, S., Bagge, L., Nilsson, L., Venge, P., Hansson, H. E. Heparin-coated circuits reduce activation of granulocytes during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1992, 104, p. 642–647.
7. Fosse, E., Moen, O., Johnson, E. et al. Reduced complement and granulocyte activation with heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 1994, 58, p. 472–477.

Rekombinantný aktivovaný faktor VII (rFVIIa) v kardiochirurgii – živý, či mŕtvý?

Žarnovická V., Olejárová I.

OAIM NÚSCH, Bratislava, Slovenská republika

Úvod

Rekombinantný aktivovaný faktor VII (rFVIIa – NovoSeven®) bol pôvodne vyvinutý pre pacientov s hemofiliou A alebo B s inhibítormi [1, 2] – prvýkrát bol úspešne použitý u pacienta s hemofiliou A pri ortopedickej operácii v marci 1988 [2]. Súhlas od FDA na liečbu týchto pacientov bol vydaný v roku 1999, v EU v r. 1996 a v r. 2000 v Japonsku [2]. Použitie rFVIIa u hemofilikov je teda tzv. on-label.

Dobré skúsenosti s jeho hemostatickým účinkom viedli k rozšíreniu jeho podávania u pacientov s masívnym, život ohrožujúcim krvácaním (v dôsledku traumy, rozsiahlych operačných výkonov alebo pôrodu) v tzv. off-label indikácii. Prvé úspešné podanie bolo pri strelnom poranení v r. 1999 [6]. Od tých čias evidujeme neustály nárast podaní rFVIIa [3], čo si vynútilo vypracovanie guidelines pre túto stále off-label indikáciu [3].

Mechanizmus účinku

rFVIIa pôsobí v mieste poškodenia tkaniva dvomi mechanizmami:

1. Viaže sa na tkanivový faktor (TF), ktorý je uvoľňovaný subendoteliálne v mieste poškodenia cievy, a tento komplex TF – rFVIIa potom aktivuje ďalšiu koagulačnú kaskádu cez faktor X.
2. Viaže sa na aktivované trombocyty, ktoré sa nachádzajú v mieste poranenia, čo tiež aktivuje faktor X.

Faktor Xa potom aktivuje protrombín (FII), čím vzniká trombín, ktorý premieňa fibrinogén na fibrín. Výsledkom podania vysokej dávky rFVIIa je výrazné zvýšenie hladiny FVIIa, čo vedie k rýchlejšej a väčšej tvorbe trombínu a následne fibrínu. Takto vytvorené zrazeniny sú pevnejšie a odolnejšie voči degradácii fibrinolytickými enzýmami [5].

Podávanie rFVIIa u nehemofilických pacientov

Od r. 1999 je rFVIIa podávaný pri masívnych, život ohrožujúcich krvácaniach aj u nehemofilických pacientov v tzv. off-label indikácii. S nárastom podania tohto lieku stúpa aj množstvo štúdií, ktoré skúmajú oprávnenosť indikácie, efektivitu a bezpečnosť liečby rFVIIa [1, 4, 5]. Aj keď všetky doterajšie štúdie konštatujú málo skúseností na vyvodenie presných záverov na úrovni EBM, vzhľadom na rozsah jeho používania vznikajú odporúčania (guidelines), ktoré nás vedú pri rozhodovaní kedy, komu a v akej dávke rFVIIa podať a tiež upozorňujú na možné komplikácie tejto liečby [3, 5].

Existujú tiež klinické registre podania rFVIIa (škandinávsky, taliansky), ktoré umožňujú ďalšiu analýzu. V strednej Európe ide o register UniSeven, kde sa od r. 2004 evidujú údaje z Českej republiky, Slovenska, Maďarska a Slovinska.

rFVIIa v kardiochirurgii

Excesívne perioperačné krvácanie je v kardiochirurgii veľkým problémom. Vyžaduje si masívnu transfúznú terapiu, prípadne chirurgickú revíziu, čo nepriaznivo ovplyvňuje morbiditu a mortalitu. Viac sú ohrození pacienti podstupujúci komplexný kardiochirurgický výkon, zvlášť v emergentnom režime [4]. Špecifikom kardiochirurgie je používanie mimotělného obehu krvi (CPB), ktoré iatrogénne navodí hypoko-

gulačný stav [5]. Obvyklým postupom v prípade masívneho krvácania je substitúcia krvi a koagulačných faktorov (čerstvá zmrazená plazma – FFP, fibrinogén, trombocyty) a až po vyčerpaní týchto postupov je možné uvažovať o podaní rFVIIa [1, 3, 4]. Ďalšou podmienkou je vylúčenie chirurgického zdroja krvácania [4]. Keďže rFVIIa pôsobí na pacientovu koagulačnú kaskádu, je nevyhnutné upraviť vnútorné prostredie pacienta tak, aby boli vytvorené optimálne podmienky na zrážanie krvi. Je teda dôležitá korekcia anémie, acidózy a hypotermie, ako aj substitúcia trombocytov, fibrinogénu a plazmy. Odporúča sa dosiahnuť u pacienta $\text{pH} \geq 7,2$, hematokrit $> 0,24$, trombocytov viac ako $50\,000 \cdot 10^9/\text{l}$ a fibrinogénu $0,5\text{--}1\text{ g/l}$ [3, 4, 5]. Ak aj za takýchto okolností pokračuje masívne krvácanie, je možné podať rFVIIa.

Absolútnou kontraindikáciou je infaustný stav pacienta, relatívnu anamnézu tromboembolickej príhody (plúcna embólia, infarkt myokardu, cerebrovaskulárna príhoda, trombóza hlbokého venózneho systému) v posledných šiestich mesiacoch a tiež hypersenzitivita na proteíny myši, škrečkov a boviné proteíny (vzhľadom na spôsob výroby rFVIIa) [3].

Za optimálnu dávku sa považuje $90\text{ }\mu\text{g/kg}$ s prípadným opakovaním, ak sa po 30–60 minútach nedostaví hemostatický efekt [1, 4].

Tromboembolické nežiaduce účinky po podaní rFVIIa

Predpokladá sa, že rFVIIa pôsobí lokálne v mieste poškodenia. Pri použití mimotelového obehu krvi však môže dôjsť k produkcii tkanivového faktora (TF) neutrofilmi a monocytmi po stimulácii prozápalových cytokínov [1], a tak môže vzniknúť neželaná trombóza. Ďalším producentom TF je instabilný aterosklerotický koronárny plát – pri naviazaní rFVIIa na tento TF môže dôjsť k oklúzii koronárnej artérie a k infarktu myokardu [3]. Je však veľmi ťažké jednoznačne prisúdiť tieto tromboembolické príhody použitiu rFVIIa, keďže rFVIIa sa podáva ako „rescue therapy“ po predchádzajúcej hemostatickej liečbe v populácii pacientov, ktorí sú zvlášť riziková z pohľadu tromboembolických príhod [1]. Incidencia kolíše od 1 do 11 % [1, 3, 4]. Vyššia incidencia respiračných a renálnych zlyhaní u týchto pacientov súvisí zrejme s polytransfúznou terapiou a nie so samotným rFVIIa [4].

Súbor pacientov

Na našom pracovisku podávame rFVIIa od roku 2006. Zatiaľ sme ho podali 49 pacientom (35 mužom, 14 ženám), 14 priamo na operačnej sále. Šiestim pacientom sme rFVIIa podali opakovane a dvom trikrát. U štyroch pacientov sme nedosiahli želaný hemostatický efekt – dvom sme podali druhú dávku rFVIIa s dobrým efektom, u dvoch pokračoval hemoragický šok, na ktorý títo pacienti zomreli ešte pred prípadným opakovaním dávky rFVIIa. Ostatné opakované podania rFVIIa súviseli s dočasným efektom lieku. Priemerná dávka bola $90\text{ }\mu\text{g/kg}$ hmotnosti pacienta. Nezaznamenali sme žiadne úmrtie v súvislosti s liečbou rFVIIa. Išlo však o veľmi rizikovú skupinu pacientov – u 13 to bola reoperácia, 11 boli emergentne operovaní pre disekujúcu aneurizmu aorty Stanford A, 4 boli operovaní pre infekčnú endokarditídu, 8 pacientom sme implantovali LVAD, 5 podstúpili HTx (pričom u troch z nich to bola reoperácia – explantácia LVAD s následnou HTx). Zomreli štrnásti, u dvoch to

bola mors in tabula – príčinou bolo cirkulačné zlyhanie na podklade hemoragického, prípadne septického šoku (úmrtia do 1 týždňa) alebo MOF (úmrtia do 30. dňa, prípadne neskôr).

U dvoch pacientov sa vyskytla tromboembolická príhoda – periférneho arteriálneho systému a NCMP. Boli to však pacienti s disekujúcou aneurizmom aorty Stanford A, čo sa okrem rFVIIa tiež mohlo podieľať na vzniku týchto komplikácií.

Hemostatický efekt rFVIIa, ktorý sme dosiahli, sa prejavil v signifikantnom poklese potreby substitúcie erytrocytov, čerstvej zmrazenej plazmy, trombocytov, fibrinogénu, ako aj v normalizácii INR a aPTT.

Záver

V poslednom desaťročí sa rozšírili naše možnosti hemostatickej liečby u pacientov s masívnym, život ohrozujúcim krvácaním (ŽOK) o rekombinantný faktor VIIa. Ide o tzv. off-label indikáciu u nehemofilických pacientov. So zväčšujúcimi sa skúsenosťami s týmto prípravkom stúpa aj množstvo štúdií, ktorých závery nám pomáhajú orientovať sa v problematike správnej indikácie a dávkovania rFVIIa [1, 4, 5]. Na ich podklade sú vypracované guidelines, ktoré v praxi používame [3] – v Českej republike aj na Slovensku vznikli národné verzie odporúčaní liečby ŽOK. Priamy monitoring účinku rFVIIa nemáme k dispozícii – hemostatický efekt je evidentný či už vizuálne (v prípadne podania priamo na operačnej sále), alebo na základe menších krvných strát do drénov, čo vyústi do menšej potreby transfúznej terapie.

Rekombinantný faktor VIIa sa tak stal našou poslednou nádejou v prípade, že zlyhávajú všetky konvenčné hemostatické postupy.

Literatúra

1. Warren, O., Mandal, K., Hadjianastassiou, V., Knowlton, L., Panesar, S., Kokotsakis, J., Darzi, A., Athanasiou, T. Recombinant Activated Factor VII in Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Ann. Thorac. Surg.*, 2007, 83, p. 707–714.
2. Hedner, U., Lee, C. A. First 20 Years with recombinant FVIIa (NovoSeven). *Haemophilia*, 2011, 17, e172–e182.
3. Vincent, J. L., Rossaint, R., Riou, B., Ozier, Y., Zideman, D., Spahn, D. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding – a European perspective. <http://ccforum.com/content/10/4/R120/>.
4. Bowman, L. J., Uber, W. E., Stroud, M. R., Chrisriansen, L. R., Lazarchick, J., Crumbley, A. J., Kratz, J. M., Toole, J. M., Crawford, F. A., Jr, Ikonomidis, J. S. Use of Recombinant Activated Factor VII Concentrate to Control Postoperative Hemorrhage in Complex Cardiovascular Surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2008, 85, p. 1669–1677.
5. Logan, A. C., Goodnough, L. T. Recombinant Factor VIIa: An Assessment of Evidence Regarding Its Efficacy and Safety in The Off-Label Setting. *Am. Soc. Hematology*, 2010, p. 153–159.
6. Kenet, G., Walden, R., Eldad, A., Martinowitz, U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet*, 1999, 354, 1879.

Říha H.^{1,2}, Kotulák T.^{1,2}, Netuka I.³, Pindák M.¹, Kramář P.¹, Syrovátka P.¹, Říhová L.¹, Dorazilová Z.⁴, Pirk J.³

¹Klinika anesteziologie a resuscitace, Kardiocentrum IKEM, Praha; ²KARIM 1. LF UK, Praha; ³Klinika kardiovaskulární chirurgie, Kardiocentrum IKEM, Praha; ⁴Klinika kardiologie, Kardiocentrum IKEM, Praha

Pacienti po implantaci mechanických srdečních podpor (mechanical circulatory support, MCS) vyžadují – z důvodu kontaktu krve s nebiologickým povrchem – antikoagulační léčbu, aby nedocházelo k tvorbě trombů s rizikem dysfunkce krevní pumpy a embolických komplikací. Mezi běžně používané MCS v současnosti v ČR patří aktivní podpůrné systémy pro srdeční komory (ventricular assist devices, VAD) a veno-arteriální konfigurace systému pro extrakorporální oxygenaci (V-A ECMO).

Každý výrobce VAD zařízení definuje antikoagulační režim pro svůj systém, tedy cílové hodnoty koagulačních parametrů (např. INR, aPTT), a zároveň rámcový způsob jejich dosažení (např. heparinizace s postupným dosažením určitého aPTT poměru s následnou warfarinizací k cílové hodnotě INR).

Velkou výhodou moderních VAD zařízení generujících nepulzatilní průtok (např. Levitronix® CentriMag® nebo HeartMate II® LVAD) je velmi malá trombogenicita, která dovoluje zahájit antikoagulaci s časovým odstupem (hodiny, dny) od implantace [1, 2]. To umožňuje adekvátní management eventuálního krvácení časné po implantaci VAD systému (často se jedná o reoperaci). Podobně za některých okolností v průběhu podpory VAD zařízením, např. při krvácení z gastrointestinálního traktu [3] nebo při nutnosti provést chirurgický výkon (typicky cholecystektomii, appendektomii apod.), je nutné antikoagulaci po nezbytně nutnou dobu snížit, eventuálně úplně přerušit [4].

Cílové koagulační parametry pro VAD systémy, které používáme v Kardiocentru IKEM, jsou: Thoratec® PVAD – INR 3,0; HeartMate II® LVAD – INR 2,0–2,5; Levitronix® CentriMag® – aPTT poměr 2,0. Antikoagulační protokol zahajujeme v momentě malých krevních ztrát z mediastinálních drénů (< 50 ml po dobu několika hodin), a typicky zahrnuje postupnou heparinizaci s přechodem na warfarin, a prolongované ponechání mediastinálních drénů in situ (dny). Významnější krvácení do mediastinálních drénů si může vynutit operační revizi. U dlouhodobých VAD systémů implantovaných na našem pracovišti semielektivně/elektivně v indikaci most k transplantaci srdce jsme úspěšně snížili počet revízi pro krvácení a srdeční tamponádu systematickým používáním dočasného uzávěru sternotomické rány s rouškami, kdy je po 18–24 hodinách elektivně provedena revize operační rány s definitivní suturou [5].

S používáním VAD systémů jsou neoddelitelně spojeny tromboembolické komplikace, které mohou velmi závažným způsobem ovlivnit další osud pacienta. Jejich zdrojem nemusí být pouze VAD systém jako takový, ale důležité jsou i faktory na straně pacienta, mezi které patří např. přítomnost genetických mutací, které podmiňují trombofilní stavy [6], malpozice vtokové kanyly se stázou krve v hrotu levé komory (u pacientů, kteří mají výrazně dilatovanou levou komoru v případě dilatační kardiomyopatie), což může znamenat nutnost operační revize s úpravou polohy kanyly, nebo fibri-

lace síní. Naše zkušenosti s HeartMate II® LVAD ukazují, že v případě problémů s čerpadlem (pokles krevního výdeje čerpadlem, vzestup spotřeby elektrické energie, pulzatilní arteriální křivka namísto nepulzatilní apod.) je jedním z prvních kroků vyloučení trombu u vtokové kanyly v hrotu levé komory nebo ve vlastním VAD systému, což nemusí být jednoduché [7]. Prvním terapeutickým opatřením je antikoagulace heparinem s vyšším aPTT poměrem (až 3,0); diagnostický přínos má transezofageální echokardiografické vyšetření [8] a CT angiografie s aplikací kontrastní látky. V případě přetrvávajících problémů s funkcí pumpy může být nezbytná výměna čerpadla – v našem souboru 61 pacientů s HeartMate II® LVAD byla indikována výměna pumpy pro trombus v čerpadle pouze jednou.

Literatura

1. John, R., Kamdar, F., Liao, K. et al. Low thromboembolic risk for patients with the Heartmate II left ventricular assist device. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2008, 136, p. 1318–23.
2. Slaughter, M. S., Naka, Y., John, R. et al. Post-operative heparin may not be required for transitioning patients with a HeartMate II left ventricular assist system to long-term warfarin therapy. *J. Heart Lung Transplant.*, 2010, 29, p. 616–624.
3. Netuka, I., Szárszoi, O., Malý, J. et al. Comprehensive management of severe intestinal bleeding in a patient supported for 94 days by the biventricular Levitronix CentriMag system. *Heart Surg. Forum*, 2010, 13, E409–410.
4. Říha, H., Netuka, I., Kotulák, T. et al. Anesthesia management of a patient with a ventricular assist device for noncardiac surgery. *Semin Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2010, 14, p. 29–31.
5. Říha, H., Kotulák, T., Netuka, I. et al. Intenzivní péče o pacienty po implantaci mechanických srdečních podpor. *Cor Vasa*, 2011, 53, p. 94–98.
6. Szárszoi, O., Pirk, J., Malý, J. et al. Implantace mechanické srdeční podpory HeartMate II u pacientů s leidskou mutací [abstrakt]. *Cor Vasa*, 2010, 52, 673 p.
7. Bhamidipati, C. M., Ailawadi, G., Bergin, J., Kern, J. A. Early thrombus in a HeartMate II left ventricular assist device: a potential cause of hemolysis and diagnostic dilemma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2010, 140, e7–8.
8. Marek, T., Dorazilová, Z., Straka, F., Netuka, I., Pirk, J., Skalický, I. Role echokardiografie v péči o pacienty s mechanickou srdeční podporou HeartMate II. *Cor Vasa*, 2011, 53, p. 55–59.

Kardiochirurgie v éře po aprotininu

Vaněk T., Špegár J.

Kardiochirurgická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

V roce 2007 byl aprotinin, na základě výsledků studií Karkoutiho et al. [1], Mangana et al. [2] a Fergussona et al. [3] stažen z lékového trhu v USA, následně i v Evropě a postupně v dalších státech celého světa. Z antifibrinolytik pro užití v kardiochirurgii zůstala k dispozici pouze skupina syntetických analogů lysinu – tranexamová kyselina (4-aminometylcyklohexan-1-karboxilová kyselina) a kyselina epsilon-aminokapronová. Mechanismus antifibrinolytického působení těchto látek spočívá v tom, že obsazují vazebná místa pro lysin na molekulách plasminogenu a vzniklé komplexy, které přetrvávají i po přeměně plasminogenu na plasmin, blokuji navázání na fibrin a tím jeho lýzu.

V České republice je registrovaná a dostupná pouze kyselina tranexamová (Exacyl, Sanofi Winthrop Industrie, Francie), kyselina epsilon-aminokapronová je užívána převážně v USA (95% center). Efektivita a bezpečnost tranexamové kyseliny jsou nadále zkoumány a pečlivě vyhodnocovány [4]. Zdá se, že v porovnání s aprotininem je účinnost tranexamové kyseliny na redukci krevních ztrát o něco nižší. Aplikace tranexamové kyseliny nezvyšuje pooperační rizika vzniku infarktu myokardu a vzrůstu celkové mortality, avšak ve středu pozornosti je otázka možného (avšak dosud nepotvrzeného) nárůstu incidence pooperačních neurologických komplikací. Používané dávkování tranexamové kyseliny je – podle literárních údajů – velmi různé: úvodní dávka 1–10 g i. v., kontinuální přívod 200–1000 mg/hod., dávka přidaná do náplně mimotělního oběhu 500–2500 mg.

Nejčastější aplikační cestou je systémové, intravenózní podávání, avšak je prokázána i účinnost lokální/topické aplikace (do osrdečnickové dutiny před uzavěrem sternotomické rány) [5].

Na našem pracovišti jsme uskutečnili prospektivní, randomizovanou, dvojité slepou studii LOST (Local and Systemic application of Tranexamic acid in heart valve surgery), která měla za cíl zjistit možnou augmentaci systémového podání tranexamové kyseliny (1 g před kožním řezem, kontinuálně 400 mg/hod.) pomocí lokální/topické aplikace u pacientů, kteří podstoupili kardiokirurgický výkon na srdečních chlopních. Do studie bylo zařazeno 100 pacientů, kteří byli randomizováni do 2 skupin (A, n = 49; B, n = 51). Před uzavěrem sternotomie byl pacientům do osrdečnickové dutiny aplikován studijní roztok (skupina A: 250 ml fyziologického roztoku + 2,5 g tranexamové kyseliny, placebová skupina B: 250 ml fyziologického roztoku). Kumulativní krevní ztráty za 4 hodiny po operaci (geometrické průměry [95% intervaly spolehlivosti]) byly 86,1 [56,1, 132,2] ml ve skupině A a 135,4 [94,3, 194,4] ml ve skupině B, test shody geometrických průměrů $p = 0,107$, test shody rozptylů $p = 0,059$. Za 8 hodin po operaci byly krevní ztráty ve skupině A 199,4 [153,4, 259,2] ml a ve skupině B 261,7 [205,1, 334,0] ml, $p = 0,130$, respektive $p = 0,050$. Za 24 hodin po operaci byly krevní ztráty ve skupině A 504,2 [436,0, 583,0] ml a ve skupině B 569,7 [476,0, 681,7] ml, $p = 0,293$, respektive $p = 0,014$. Evidentní rozdíly v pooperačních krevních ztrátách tedy nedosáhly statistické významnosti, avšak variabilita krevních ztrát byla ve skupině B (placebo) 24 hodin po operaci signifikantně vyšší. Počet pacientů, kterým byla pooperačně podána čerstvá zmrazená plazma, byl signifikantně nižší ve skupině A (A, n = 21, B, n = 36, $p = 0,008$).

Podpořeno Kardiiovaskulárním výzkumným záměrem Univerzity Karlovy v Praze č. MSM0021620817.

Literatura

1. Karkouti, K., Beattie, W. S., Dattilo, K. M. et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion*, 2006, 46, p. 327–338.
2. Mangano, D. T., Tudor, I. C., Dietzel, C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, p. 353–365.
3. Fergusson, D. A., Hebert, P. C., Mazer, C. D. et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, p. 2319–2331.
4. Ngaage, D. L., Bland, J. M. Lessons from aprotinin: is the routine use and inconsistent dosing of tranexamic acid prudent?

Meta-analysis of randomized and large matched observational studies. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2010, 37, p. 1375–1383.

5. Abrishami, A., Chung, F., Wong, J. Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Anaesth.*, 2009, 56, p. 202–212.

Alternativní antikoagulace u pacientů podstupujících kardiokirurgický výkon bez možnosti použití heparinu

Rulišek J.

KARIM VFN a 1. LF UK, Praha

Nefrakcionovaný heparin (UFH) je celosvětově nejpoužívanějším farmakem pro antikoagulaci na mimotělním oběhu. Je dobře říditelný, má široce dostupné bedside monitorování účinku pomocí ACT (activated clotting time), rychlý nástup, rychle působící a široce dostupné antidotum protamin sulfát a konečně je levný.

Ačkoliv UHF má dobrý bezpečnostní profil, může – u části pacientů – mít jeho podání za následek pokles počtu trombocytů. Tento jev může být zprostředkován jak neimunitní cestou [heparinem indukovaná trombocytopenie typu I (HIT I)], tak cestou imunitní [heparinem indukovaná trombocytopenie typu II (HIT II)]. HIT I je benigní proces, kde dostatečným terapeutickým krokem je vysazení heparinu. HIT II je závažný, prokoagulační stav, v kardiokirurgii diskriminující pacienty od podání UHF. Jedná se o imunitně zprostředkovanou reakci organismu, pomocí IgG protilátek proti komplexu heparin-destičkový faktor 4 (PF 4), který v konečné fázi vede k degranulaci trombocytů, jejich poklesu a nastartování intravazální koagulace. Riziko trombotické příhody u pacientů s HIT II-trombotickým syndromem je 30–75%. Klinické stanovení diagnózy spočívá v průkazu HIT II protilátek a poklesu destiček alespoň o 50 % ve srovnání s výchozí hladinou.

U pacientů s aktivní HIT II (nyní pozitivní protilátky) je třeba použít alternativní antikoagulans. V současnosti je dostupných několik alternativ. Jsou to jednak přímé blokátory trombinu (argatroban, lepirudin, bivalirudin), látky ze skupiny nízkomolekulárních heparinů – blokující aktivovaný faktor X (danaparoid) a kombinace UHF+inhibitory trombocytů. Aktuálně jsou pak publikovány další práce, kde jsou protilátky aktivně odstraňovány pomocí plazmaferézy (jen kazuistiky).

Danaparoid je směs nízkomolekulárních glykosaminoglykanů, jehož hlavní antikoagulační účinek spočívá v blokádě aktivovaného faktoru X (Xa). K monitorování účinku je zapotřebí stanovení hladiny anti Xa. Největší prospektivní studie byla publikována Carrierem et al. u operací bez mimotělního oběhu (off-pump), kde lze jeho užití doporučit. U výkonů na mimotělním oběhu (on-pump) není doporučen jako lék první linie pro dlouhý poločas účinku a vysoké pooperační krevní ztráty.

Argatroban byl úspěšně použit jak u on-pump výkonů, tak u off-pump výkonů. Byly však publikovány jen malé soubory kazuistik a není známo jeho ideální dávkování. Nemá antidotum a v jednotlivých kazuistikách přetrvával jeho účinek řadu hodin po ukončení výkonu. Není doporučen jako antikoagulans první linie.

Lepirudin je přímý blokátor trombinu, nemá antidotum, je eliminován ledvinami (lze tedy špatně odhadnout délku účinnosti).

ku a pacientů s renální dysfunkcí) a jeho poločas je 80 minut. K monitorování účinku je nutné použít – ne vždy dobře dostupné – monitorování ecarinového času (ECT). Není doporučen jako lék první linie. Na našem pracovišti jsme několikrát úspěšně lepirudin použili, nicméně jsme zaznamenali signifikantně vyšší krevní ztráty.

Bivalirudin je nejlépe prozkoumané antikoagulans jak pro on-pump výkony ve studii EVOLUTION-ON, tak pro off-pump výkony ve studii EVOLUTION-OFF. Nemá antidotum, má krátký poločas (cca 20 min). V těchto studiích byly zaznamenány srovnatelné krevní ztráty ve srovnání s UFH. Lze ho tedy bezpečně použít jako antikoagulans první linie a je obecně v této indikaci nejvíce doporučován. Je eliminován v největší míře plazmatickými proteázami, ledvinami jen přibližně z 20 %, není tedy kontraindikován u pacientů s renální dysfunkcí. Monitorování účinku je za pomoci ECT. V současnosti se k nám nedovází.

Kombinace UFH + epoprostenol je další alternativou, kterou lze doporučit jako volbu první linie. Epoprostenol blokuje vazbu UFH-PF4-HITIIAB na trombocyty a tím brání jejich degranulaci. Epoprostenolem je třeba „pokrýt“ celé období, kdy UFH cirkuluje v oběhu, tedy jeho infuzi zahájit před podáním heparinu a ukončit až po podání protaminu. V publikovaných studiích nebyly zaznamenány vyšší pooperační krevní ztráty než u UFH. Na našem pracovišti máme výbornou zkušenost s tímto postupem.

Životnost HIT II protilátke je limitovaná. Udává se mezi 50–80 dny. Při rozhodování o tom, jaký způsob antikoagulace použít, je třeba znát aktuální aktivitu HIT II protilátke (nejlépe ve funkčních testech – serotonin release assay). Nejsou-li prokázány, pak je metodou první volby UFH. Lze ho

však použít jen pro období mimotělního oběhu a striktně se vyvarovat jeho užití před výkonem a po něm.

Literatura

1. Heparin induced thrombocytopenia: Recognition Treatment and Prevention: The Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, 2004, 126, p. 311–337.
2. Furukawa, K., Ohteki, H., Hirahara, K. et al. The use of argatroban as an anticoagulant for cardiopulmonary bypass in cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2001, 122, p. 1255–1256.
3. Carrier, M., Robitaille, D., Perault, L. P. et al. Heparin versus danaparoid in off-pump coronary bypass grafting: Results of prospective randomized clinical trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2003, 125, p. 325–329.
4. 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, p. 686–692.
5. Warkentin, T. E., Kelton, J. G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, p. 1286–1292.
6. Aouifi, A., Blanc, P., Piriou, V. et al. Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in patients with type II heparin induced thrombocytopenia. *Ann. Thorac. Surg.*, 2001, 71, p. 678–683.
7. Dyke, C. M., Smedira, N. G., Koster, A., Aronson, S., McCarthy, H. L., Kirshner, R., Lincoff, A. M., Spiess, B. D. A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: The EVOLUTION-ON study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2006, 131, p. 533–539.



ENTERÁLNÍ A PARENTERÁLNÍ VÝŽIVA

MUDr. Jaromír Křemen, MUDr. Eva Kotlíková, PhDr. Štěpán Svachna a kolektiv

Edice Aeskulap
Divize Medical Services, Mladá fronta, a.s.

Obor klinické výživy byl dlouhou dobu považován za okrajovou součást vnitřního lékařství. S nárůstem počtu náročných a urgentních operačních výkonů i závažných interních onemocnění vyžadujících intenzivní péči, však začíná být nutnost dobrého nutričního stavu (jak pooperačního, tak i předoperačního) pocítována mnohem palčivěji. Proto dnes nachází klinická výživa své místo napříč všemi obory, a to jak nechirurgickými, tak chirurgickými.

Tato poprvé komplexně pojatá postgraduální učebnice + recenze. Zvláštní postavení má pak klinická výživa v oboru intenzivní péče a neméně důležitá je též nutriční péče v pediatrii, již je v předkládané publikaci věnována zvláštní kapitola.

ISBN 978-80-204-2070-1, formát B 5, 156 x 232mm, 134 stran, vazba pevná, doporučená cena 290 Kč
Kategorie – Medicína Specializace – Vnitřní lékařství, Pediatrie, Intenzivní péče, Chirurgie, Onkologie, Geriatrie, Gastroenterologie, Ortopedie, Urgentní medicína, Ostatní

Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli