Heparinová rezistence a její výskyt u nemocných operovaných v mimotělním oběhu

Vladimír Brzek, Vladimír Lonský*, Stanislav Jiška**, Jaroslav Kubíček, Martin Volt, Dana Nováková, Pavla Valentová, Jaroslava Bímová

Kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové,

*Kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc,

**Chirurgická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové, Česká republika

Brzek V, Lonský V, Jiška S, et al. **Heparinová rezistence a její výskyt u nemocných operovaných v mimotělním oběhu.** *Cor Vasa* 2009;51(9):567–571.

Cíl: Stanovit skutečný výskyt heparinové rezistence u pacientů před kardiologickou operací. Zjistit, zda je závislost mezi předoperační léčbou heparinem a výskytem heparinové rezistence. Dále zjistit, zda je závislost mezi počtem trombocytů, koncentrací antitrombinu, věkem pacientů a heparinovou rezistencí.

Soubor pacientů a metodika: Během tří let jsme postupně zahrnuli do prospektivní studie celkem 624 pacientů před operací v mimotělním oběhu. U pacientů jsme sledovali hodnoty ACT (activated clotting time) před operací a během operace. U všech nemocných jsme sledovali čtyři faktory, které jsou v literatuře považovány za možné příčiny výskytu heparinové rezistence: věk ≥ 65 let, počet trombocytů předoperačně $\geq 300 \times 10^9/l$, předoperační podávání různých druhů heparinů, koncentrace antitrombinu ≤ 60 % a kombinace všech faktorů. Pokud dávka heparinu ≥ 5 mg/kg nevyvolala antikoagulační odpověď ≥ 480 s podle ACT, pak jsme pacienty zařadili do skupiny heparin-rezistentních. K vyhodnocení našich výsledků byl použit test shody relativní četnosti a χ^2 test nezávislosti.

Výsledky: V našem souboru se heparinová rezistence vyskytla u 203 z 624 pacientů, tj. u 32,5 %. Výskyt heparinové rezistence se statisticky významně lišil od předpokládaných 22 %. Z celkového počtu 624 pacientů bylo 363 (58,2 %) starších 65 let. Hypotéza závislosti na věku ≥ 65 let se zamítá ($p = 0,0391$), resp. je na hranici statistické významnosti. Pro počet trombocytů před operací vyšší než $300 \times 10^9/l$ byla testována hypotéza nezávislosti vůči alternativě závislosti. Hypotéza nezávislosti byla zamítnuta ($p = 0,000027$). Před operací byl heparin podán 181 pacientům (29 %). Byla testována hypotéza závislosti vůči alternativě závislosti. Hypotéza nezávislosti byla zamítnuta ($p < 0,001$). Pro koncentraci antitrombinu ≤ 60 % před operací se testovala hypotéza nezávislosti vůči alternativě závislosti. Pro antitrombin byla zamítnuta hypotéza nezávislosti heparinové rezistence na koncentraci antitrombinu ACT ≤ 60 % ($p < 0,001$).

Závěr: Výsledky naší práce potvrdily statisticky významně vyšší výskyt heparinové rezistence, než byl předpoklad. Výsledky potvrdily také statisticky významnou závislost výskytu heparinové rezistence na rizikových faktorech, které jsme sledovali kromě věku pacientů, který byl na hranici statistické významnosti.

Klíčová slova: Heparinová rezistence – Heparin – Antitrombin – ACT – Mimotělní oběh – Trombocyty

Brzek V, Lonský V, Jiška S, et al. **Heparin resistance and its incidence in patients undergoing on-pump surgery.** *Cor Vasa* 2009;51(9): 567–571.

Aim: To determine the real incidence of heparin resistance in patients scheduled for a cardiac surgical procedure. To determine whether there is an association between preoperative treatment with heparin and the incidence of heparin resistance. Also, to establish whether there is an association between platelet count, patients' age, and heparin resistance.

Patients and methods: A total of 624 patients scheduled for on-pump surgery were included into a prospective study over a period of three years. Preoperative and intraoperative activated clotting time (ACT) values were recorded. Additionally, four factors referred to in the relevant literature as potential causes of developing heparin resistance were monitored in all patients: age ≥ 65 years, preoperative platelet count $\geq 300 \times 10^9/l$, preoperative administration of various types of heparin, antithrombin concentration $\leq 60\%$, and a combination of all. Patients were considered heparin-resistant if a heparin dose ≥ 5 mg/kg had not produced an anticoagulation response with ACT ≥ 480 s. Our data were evaluated using the test of agreement of relative frequency and the χ^2 test.

Results: In our group, heparin resistance was detected in 203 of the 624 patients (32.5%). The incidence of heparin resistance differed significantly from the anticipated 22%. Among the 624 patients, 363 (58.2%) were older than 65 years. The hypothesis of age-dependence ≥ 65 years is rejected ($p = 0.0391$) or is of borderline statistical significance. Regarding preoperative platelet count higher than

Práce byla realizována s podporou grantu č. 1A/8590-4 IGA MZ ČR.

300 × 10⁹/l, the hypothesis of independence was tested as opposed to the hypothesis of dependence. The hypothesis of independence was rejected ($p = 0.000027$). Before surgery, heparin was administered to 181 patients (29%). The hypothesis of dependence was tested as opposed to the alternative hypothesis of independence. The independence hypothesis was rejected ($p < 0.001$). Regarding preoperative antithrombin levels ≤ 60%, the hypothesis of independence was tested as opposed to the alternative hypothesis of independence. The hypothesis of independence of heparin resistance on antithrombin levels ≤ 60% was rejected ($p < 0.001$).

Conclusion: Results of our study have confirmed an incidence of heparin resistance significantly higher than anticipated. Furthermore, our results have confirmed the incidence of heparin resistance to depend significantly on the tested risk factors, except for patients' age, which was of borderline statistical significance.

Key words: Heparin resistance – Heparin – Antithrombin – ACT – Extracorporeal circulation – Platelets

Adresa: MUDr. Vladimír Brzek, Kardiologická klinika, FN Hradec Králové a LF UK, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, Česká republika, e-mail: vbrzek@seznam.cz

Úvod

Chirurgická léčba srdečních onemocnění operacemi, prováděnými za použití mimotělního oběhu (MO), patří dnes k rutinním léčebným metodám. Poprvé byl MO úspěšně použit před více než 55 lety v USA – 6. května 1953.⁽¹⁾ I přes trvale se zlepšující operační postupy, technické vybavení, peroperační a pooperační péči, však tyto operace stále představují pro nemocné určité riziko, které vyplývá z náročnosti výkonu i z celkového předoperačního stavu operovaného.

I když systém MO prošel v uplynulých dekáдах celou řadou vylepšení, stále postrádá nesmáčivou endotelovou výstelku. V okamžiku kontaktu krve s tímto syntetickým povrchem tak nastává aktivace proteinových i buněčných složek krve. Subklinická forma těchto změn je známa jako tzv. systémová zánětlivá reakce (SIRS), někdy se také nazývá postperfúzní syndrom.⁽²⁾ Kromě toho dochází také k okamžité aktivaci srážecích mechanismů krve. Z tohoto důvodu je nezbytné, aby byl nemocný před zahájením MO dostatečně heparinizován. Úroveň heparinizace je i v současné době v kardiologii stále nejčastěji kontrolována pomocí tzv. ACT testu.⁽⁴⁻⁶⁾ Za dostatečnou hodnotu je podle různých doporučení považována hodnota ACT mezi 400–500 s a více. Tato hodnota je dána požadavky výrobců oxygenátorů. Podle většiny výrobců je to dostatečná hodnota k tomu, aby nedošlo k trombotickému uzávěru oxygenátoru.

V populaci ale existuje poměrně četná skupina nemocných, kteří na podání heparinu nereagují adekvátní anti-koagulační odpovědí. Pro tyto stavy byl zvolen název heparinová rezistence. Heparinová rezistence je definována jako potřeba vyšších než obvyklých dávek heparinu k tomu, aby bylo dosaženo požadované úrovně antikoagulace. Za heparinovou rezistenci je v souvislosti s použitím MO považován podle Cloyda a spol. stav, kdy po dávce heparinu 3 mg/kg nepřesáhne hodnota ACT 400 s.⁽⁶⁾ Tento stav se v populaci vyskytuje přibližně u 30 % operovaných. Staples a spol. vymezují heparinovou rezistenci hodnotami ACT < 480 s po podání heparinu v dávce 5 mg/kg.⁽¹⁾ Frekvence takto definovaného stavu se uvádí kolem 22 %.⁽⁸⁾

V posledních letech se neustále zvyšuje počet polymorbidních pacientů vyššího věku, u kterých je nutný operační výkon. Stoupá také počet pacientů, kterým je předoperačně po různě dlouhou dobu podáván heparin pro kritický nález na koronárním řečišti nebo pro předoperační fibrilaci síní. Z výše uvedených údajů vyplývá, že se riziko-

vé faktory ovlivňující heparinovou rezistenci vyskytují u našich pacientů stále častěji, a proto se budeme setkávat stále častěji i s heparinovou rezistencí.

Materiál a metodika

V naší práci jsme prospektivně sledovali výskyt heparinové rezistence u pacientů plánovaných k operaci v mimotělním oběhu bez ohledu na typ výkonu. Sběr údajů probíhal tři roky (2006–2008). U každého nemocného jsme při přijetí vyšetřili počet trombocytů. Hodnoty ACT jsme sledovali v následujících intervalech: před podáním heparinu, po podání heparinu, po spuštění mimotělního oběhu, po podání protaminu a jednu hodinu po skončení MO. U všech nemocných jsme, kromě běžných demografických, předoperačních, peroperačních a pooperačních údajů, sledovali čtyři faktory, které jsou v literatuře považovány za možné příčiny výskytu heparinové rezistence: věk ≥ 65 let, počet trombocytů předoperačně ≥ 300 × 10⁹/l, předoperační podávání různých druhů heparinu, koncentrace antitrombinu (AT) ≤ 60 % a kombinace všech faktorů.⁽⁸⁾

Ve statistické části práce jsme postupně testovali jednotlivé rizikové faktory a jejich kombinace ve vztahu ke zjištěnému výskytu heparinové rezistence.

Testovala se hypotéza nezávislosti (případně, zda heparinová rezistence nesouvisí s rozložením dalších parametrů) v kontingenční tabulce vůči alternativě závislosti; byl použit χ^2 test nezávislosti.

Dále byla sledována souvislost přítomnosti více rizikových faktorů s heparinovou rezistencí. Testovala se hypotéza nezávislosti v kontingenční tabulce vůči alternativě závislosti; byl použit χ^2 test nezávislosti (bohužel jen informativně, protože není splněn předpoklad minimální očekávané četnosti alespoň pět). Hodnoty byly na hladině statistické významnosti: $p < 0,001$.

Ve studii jsme používali ke stanovení aktivovaného srážecího času (ACT) přístroj Hemochron 401 (International Technidyne, Edison, NJ, USA).

Za dostatečnou úroveň heparinizace jsme považovali hodnotu ACT ≥ 480 s. Tato hodnota byla dána požadavky výrobců oxygenátorů, které jsme používali. Mimotělní oběh byl veden způsobem „alpha-stat“.⁽⁶⁾

U všech pacientů byl používán Heparin (Léčiva), injekční roztok v balení 10 ml (50 000 IU).

Obrázek 1 Rozdělení pacientů podle věku

1 – celkový počet, 2 – ≥ 65 let

Metodika stanovení AT: testovaná plazma je v přítomnosti heparinu inkubována při 37 °C s přebytkem aktivovaného faktoru X. 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. Reagens: Biophen AT (LRT) – CE, výrobce Hyphen BioMed (Neuville, Francie). Heparin byl aplikován v úvodní dávce 3 mg/kg. V případě, že ACT nedosáhl požadované výše 480 s, byl přidán heparin do celkové dávky 5 mg/kg. Pokud ani poté nebylo dosaženo požadované hodnoty ACT, byl podán AT podle vzorce:

množství antitrombinu (IU) = hmotnost (kg) × (100–AT [%])

Používali jsme oxygenátory: SAFE MAXI (Jostra-Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Německo), ošetřený povrchem Safeline® a Dideco Avant 903 (Sorin Group Company, Mirandola, Itálie), Phosphorylcholin® hemokompatibilní povrch.

Výsledky

Do souboru bylo zahrnuto celkem 624 pacientů, kteří byli na Kardiochirurgické klinice v Hradci Králové operováni

Obrázek 2 Věkové spektrum operovaných pacientů

Obrázek 3 Kombinace rizikových faktorů heparinové rezistence

v letech 2006–2008 pro srdeční onemocnění za použití MO. Pacienty jsme rozdělili pouze podle věku na mladší než 65 let a starší než 65 let (viz obrázek 1).

Analyzovány byly údaje, které patří k potenciálním příčinám heparinové rezistence tak, jak jsou uváděny v literatuře.⁽⁷⁾

Věk ≥ 65 let – z celkového počtu 624 pacientů bylo 363 (58,2 %) pacientů starších než 65 let, tedy více než polovina. Hypotéza závislosti na věku ≥ 65 let se zamítá ($p = 0,0391$); to znamená, že v našem souboru heparinová rezistence není závislá na věku ≥ 65 let, resp. je na hranici statistické významnosti (obrázek 2).

Počet trombocytů před operací ≥ $300 \times 10^9/l$ – testovala se hypotéza nezávislosti vůči alternativě závislosti. Byl použit χ^2 test nezávislosti. Hypotéza nezávislosti se zamítá ($p = 0,000027$); to znamená, že počet trombocytů před operací ≥ $300 \times 10^9/l$ je statisticky významný pro vznik heparinové rezistence.

Podání heparinu před operací – celkem byl předoperačně podán heparin u 181 pacientům, což činilo 30,8 % z celkového počtu. Testovala se hypotéza nezávislosti vůči alternativě závislosti. Byl použit χ^2 test nezávislosti. Pro podání heparinu před operací v mimotělním oběhu se hypotéza nezávislosti zamítá ($p < 0,001$); to znamená, že podání heparinu před operací statisticky významně zvyšuje riziko vzniku heparinové rezistence.

Koncentrace antitrombinu ≤ 60 % před operací – testovala se hypotéza nezávislosti vůči alternativě závislosti. Byl použit χ^2 test nezávislosti. Pro antitrombin byla zamítnuta hypotéza nezávislosti heparinové rezistence na koncentraci antitrombinu ≤ 60 % ($p < 0,001$); to znamená, že koncentrace antitrombinu ≤ 60 % statisticky významně zvyšuje riziko heparinové rezistence.

Předpokládaný výskyt heparinové rezistence byl 22 %.⁽¹⁾ V našem souboru se heparinová rezistence vyskytla u 203 z 624 pacientů, což je 32,5 %. Byl proveden test shody relativní četnosti s 22 %. Ten byl zamítnut: $p < 0,001$. Z toho plyne, že procento výskytu heparinové rezistence se v našem souboru statisticky významně lišilo od 22 %. Výskyt heparinové rezistence byl tedy výrazně vyšší než předpoklad. Heparinová rezistence bez rizikových faktorů se vyskytla v pěti případech z 624 (0,8 %)(viz obrázek 3).

Diskuse

K prevenci trombózy a sekundární fibrinolýzy v systému mimotělního oběhu poté, co se krev dostane do kontaktu s umělým povrchem systému, používáme heparin. Historie používání heparinu sahá do poloviny 20. let dvacátého století.^(10,11) Nefrakcionovaný heparin (UFH) byl poprvé izolován v roce 1922. Je přirozeným glykosaminoglykanem, který se získává ze zvířecích sliznic a jiných tkání na něj bohatých (hovězí plíce nebo vepřové sliznice). Je tvořen heterogenní směsí sulfonových polysacharidů a jako glykosaminoglykan se skládá z řetězců, v nichž se střídají disacharidy.⁽¹⁹⁾ Jeho průměrná molekulová hmotnost se pohybuje od 5 000 do 30 000 D, s průměrnou hmotností 12 000 D. V klinické praxi se stále hodně používá.

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 (inhibitor tkáňového faktoru) 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 nízkomolekulární hepariny – LMWH. Inhibice F IIa však vyžaduje navíc minimální délku řetězce o 18 sacharidech, aby mohl být vytvořen komplex heparin – antitrombin – F IIa.⁽¹⁹⁾ 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 fibronektin, vitronektin, destičkový faktor 4 a von Willebrandův faktor. Tak je dále omezováno množství heparinu, které je schopné vázat se s antitrombinem; tím se snižuje jeho antikoagulační účinek. Venózní trombembolismus (VTE) je provázen vzestupem bílkovin rané fáze, které pak soutěží s antitrombinem o vazbu s UFH – vitronektinem, HRG (histidin rich glycoprotein) a PF4 (destičkový faktor 4). Při kongenitálním deficitu antitrombinu, kdy hodnoty jsou při akutní VTE < 50 %, a mohou vést k tzv. „heparinové rezistenci“, je nutné antitrombin nahradit. K udržení účinné plazmatické koncentrace je v klinické praxi nutná trvalá infuze nebo opakované podávání heparinu. Heparin se metabolizuje v játrech a vylučuje ledvinami.

V souvislosti s použitím MO doposud v současné klinické praxi neexistuje alternativní antikoagulační prostředek, který by byl rutinně použitelný místo heparinu. Je známa celá řada antikoagulancií, která byla v souvislosti s MO testována na zvířecím modelu. Některá z nich byla použita ojedinele i v klinice u nemocných, u kterých nemohl být z různých důvodů použit heparin. Jedná se ale pouze o několik celosvětově popsanych kasuistik.⁽¹¹⁻¹³⁾

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 antitrombinu v plazmě. Normální koncentrace antitrombinu je 85–115 %.

Vrozený nedostatek AT je autosomálně dominantní choroba, vyskytuje se v obecné populaci s četností 1 : 250 až 1 : 5 000 jedinců.⁽²⁰⁾ Získaný deficit se vyskytuje u malnutrice, stavů se zvýšenými ztrátami bílkovin, s výrazně sníženou proteosyntézou, zvýšenou konsumpcí – např. DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace) a s užíváním perorálních kontraceptiv. Rizikové faktory, které se především týkají kardiochirurgických pacientů, jsou předoperační podávání heparinu, věk pacientů > 65 let, počet trombocytů > 300 × 10⁹/l a koncentrace AT < 60 %. Účinek heparinu ovlivní i hemodiluce a hypotermie.^(2,6,14,15)

Při monitorování antikoagulační terapie bylo 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 koncentrace heparinu se běžně nepoužívá.⁽¹⁹⁾

K monitorování účinku heparinu není ACT nejvhodnější metodou, přesnější je monitorování dosažené inhibice F Xa. U ACT může vyšší rezistence ovlivnit také koncentrace 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 heparinizaci během operace v MO. Je nutno dodat, že v dnešní době je i ekonomická stránka náročnější.

Ke kontrole účinku heparinu se v kardiochirurgii proto stále nejčastěji používá test 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.⁽¹⁶⁾ Hodnota normálního ACT se uvádí v rozmezí 107 ± 13 s.^(2,14) 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.⁽¹⁶⁾

Ve shodě s dalšími studiemi jsme prokázali statisticky významný výskyt heparinové rezistence u pacientů, kterým byl předoperačně podáván heparin.^(3-5,17,18) Mnozí autoři upozorňují na možnost poklesu koncentrace AT v důsledku předoperačního podávání heparinu, což může být jeden z mechanismů vzniku heparinové rezistence u těchto nemocných.^(4,5,12) V naší studii jsme sice prokázali statisticky významnou závislost mezi nízkou koncentrací AT a vznikem heparinové rezistence, ale neprokázali jsme korelaci mezi předoperačně podávaným heparinem a poklesem koncentrace AT.⁽¹³⁾

Prokázali jsme také, že i další rizikový faktor – počet trombocytů před operací ≥ 300 × 10⁹/l – statisticky významně zvyšuje riziko výskytu heparinové rezistence. Možné vysvětlení je následující: během aktivace trombocytů je uvolňován destičkový faktor 4, který je schopný heparin neutralizovat. Vysoký počet trombocytů má tedy za násle-

dek 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 s frekvencí výskytu kolem 1,6 %.⁽¹⁷⁾ Pokud se ovšem tato nebezpečná komplikace vyskytne, skončí úmrtím 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 plnicí objem (< 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. Jakákoli 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, adheřujících na povrchu kapilár okamžitě po spuštění MO, jakýkoli stupeň *neadekvátní heparinizace* může v kombinaci s popsáním fenoménem způsobit okamžitou trombózu oxygenátoru se všemi důsledky. Prevencí tohoto stavu je použití systémů, které jsou ošetřeny některým z hemokompatibilních povrchů.⁽¹⁷⁾

Můžeme tedy shrnout, že naše zjištění potvrdila vysoký výskyt heparinové rezistence (32,5 %) u nemocných, kteří jsou v současnosti indikováni k operaci v MO. Na vysokém výskytu se podílí častá předoperační léčba heparinem. Pravděpodobnost výskytu HR zvyšuje i počet trombocytů $\geq 300 \times 10^9/l$ a koncentrace antitrombinu ≤ 60 %. Jedním z preventivních opatření před zvýšeným rizikem trombotického uzávěru oxygenátoru v důsledku neadekvátní antikoagulace je použití hemokompatibilně ošetřených systémů MO.

Závěr

Výsledky naší práce potvrdily statisticky významný výskyt heparinové rezistence u pacientů, kterým byl předoperačně podáván heparin. Stejně tak se potvrdil statisticky významný výskyt heparinové rezistence u pacientů s počtem trombocytů $\geq 300 \times 10^9/l$ a u pacientů s koncentrací antitrombinu ≤ 60 %. Závislost heparinové rezistence na věku ≥ 65 let nedosáhla statistické významnosti. Heparinová rezistence se v našem souboru proti předpokladu 22 % vyskytla v 32,5 %, což je statisticky významný rozdíl. Pokud bychom uvažovali jen o pacientech starších než 65

let, kteří tvořili v našem souboru 58,2 %, byl by výskyt heparinové rezistence pravděpodobně ještě vyšší.

Vezmeme-li v úvahu, že se s HR můžeme setkat u každého třetího nemocného operovaného v mimotělním oběhu, bylo by vhodné zvažovat tento závěr jako doporučení pro standardní užívání hemokompatibilně ošetřených systémů pro mimotělní oběh.

Poděkování: Za statistické zpracování děkuji RNDr. Evě Čermákové, z Oddělení výpočetní techniky a statistiky Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Literatura

1. Staples M, Dunton R, Karlson K, et al. Heparin resistance after preoperative heparin therapy on intraaortic balloon pumping. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1211–6.
2. Bull MH, Huse WM, Bul BS. Evaluation of tests used to monitor heparin therapy during extracorporeal circulation. *Anesthesiology* 1975;43:346–53.
3. Bull BS, Huse WM, Bauer FS, et al. Heparin therapy during extracorporeal circulation II. The use of a dose – response curve to individualize heparin and protamin dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;69:685–9.
4. Bull BS, Korpmann RA, Huse W, et al. Heparin therapy during extracorporeal circulation. Problems inherent existing heparin protocols. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;69:674–84.
5. Cloyd G, D'Ambra M, Akins C. Diminished anticoagulant response to heparin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;57:1211–6.
6. Lonský V. Mimetělní oběh v klinické praxi. Praha: Grada Publishing, a.s., 2004:138.
7. Lemmer JH, Jr, Despotis GJ. Antithrombin III concentrate to treat heparin stance in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:213–7.
8. Crutchfield DB. Low-Molecular-Weight Heparins. *Geriatric Times* 2002;III:1.
9. Hořejší J, Sechser T. Nízkomolekulární versus nefrakcionovaný heparin? Farmakologický pohled. *Remedia* 1996;6:232–5.
10. Beholz S, Grubitzsch S, Berbmann B. Anticoagulation in extracorporeal circulation using recombinant hirudin: a case report. *Perfusion* 2000;15:257–60.
11. Fernandes P, Mayer R, Macdonald JL, et al. Use of danaparoid sodium (Organan®) as an alternative to heparin sodium during cardiopulmonary bypass: a clinical evaluation of six cases. *Perfusion* 2000;15:531–9.
12. Chlumský J a kol. Antikoagulační léčba. Praha: Grada Publishing, a.s., 2005:219.
13. Kubisz P a kol. Hematologie a transfuziologie. Praha: Grada Publishing, a.s., 2006:323.
14. Raymond PD, Ray MJ, Allen SN, et al. Heparin monitoring during cardiac surgery. Part 1: validation of whole-blood heparin concentration and activated clotting time. *Perfusion* 2003;18:269–76.
15. Isgró G, Cazzaniga A, Soro G, et al. Predictors for heparin stance in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Perfusion* 1999;14:437–42.
16. Chan T, Hwang NC, Lim CH. A statistical analysis of factors predisposing patients to heparin stance. *Perfusion* 2006;21:99–103.
17. Wendel HP, Philips A, Weber N, et al. Oxygenator thrombosis: worst case after development of an abnormal pressure gradient-incidence and pathway. *Perfusion* 2001;16:271–7.
18. Gibbon JH. Application of a mechanical heart lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954;37:171–80.
19. Dulíček P, Malý J, Pecka M, a spol. Možnosti a úskalí monitorování antikoagulační terapie heparinem. *Lékařské zprávy* 2003;48(1–2):72–3.
20. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Philadelphia: J. B. Lippincott Company, 1996:1260.

Došlo do redakce 23. 2. 2009

Přijato po úpravách 1. 5. 2009