



VFN PRAHA

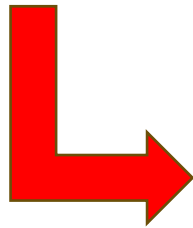
ACT a heparin v roce 2025

Petr Kopecký
9.10.2025



Kazuistika – pacient VFN

- Muž, 59 let, 178cm/128kg, ICHS + AVS
- Indikace: CABGx2 + SAVR
- FA: Fraxiparine forte 0,8 ml s.c. á 24h,...
- Bolus 300IU/kg UHF (7,8ml) → ACT 390s
- + bolus 100IU/kg UHF → ACT 397s
- + bolus 200IU/kg UHF → ACT 410s



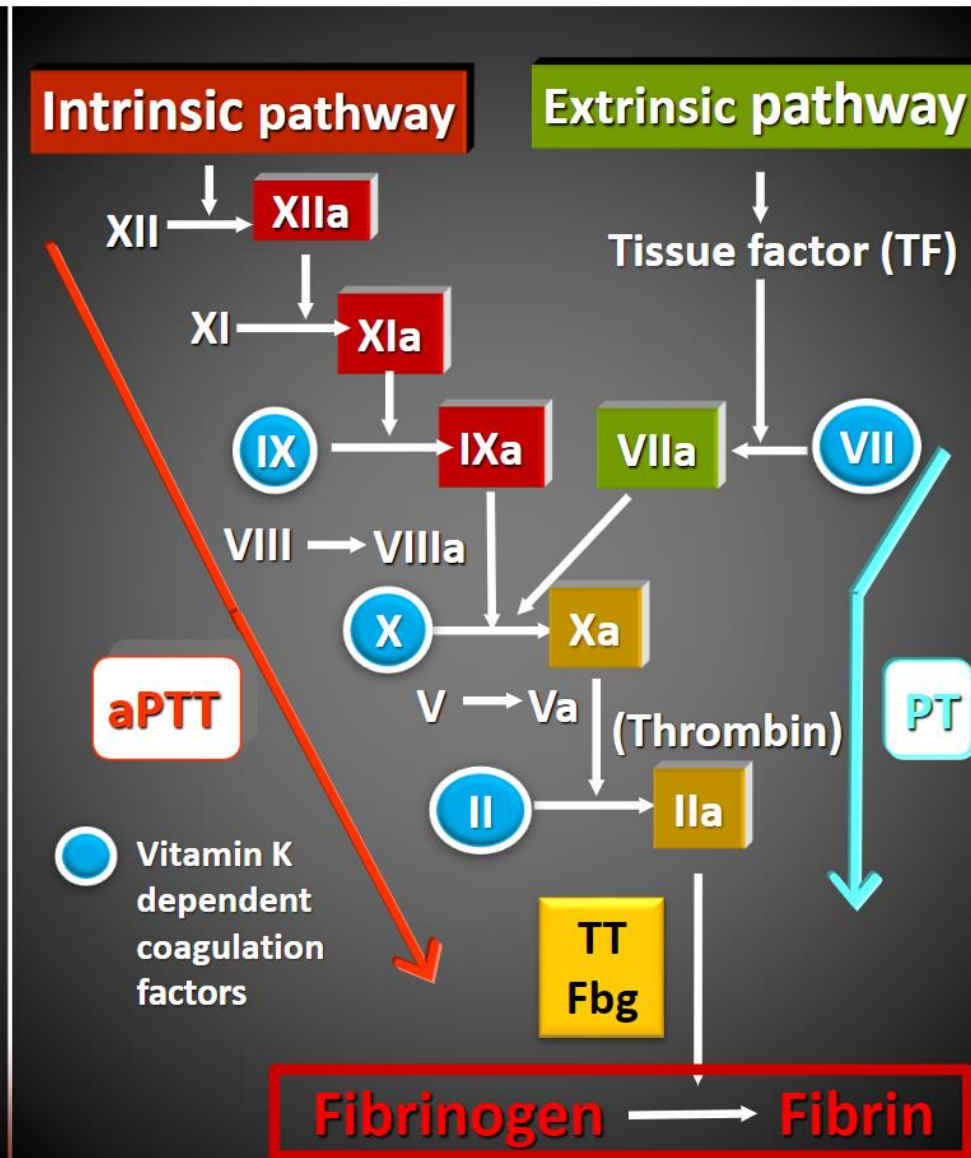
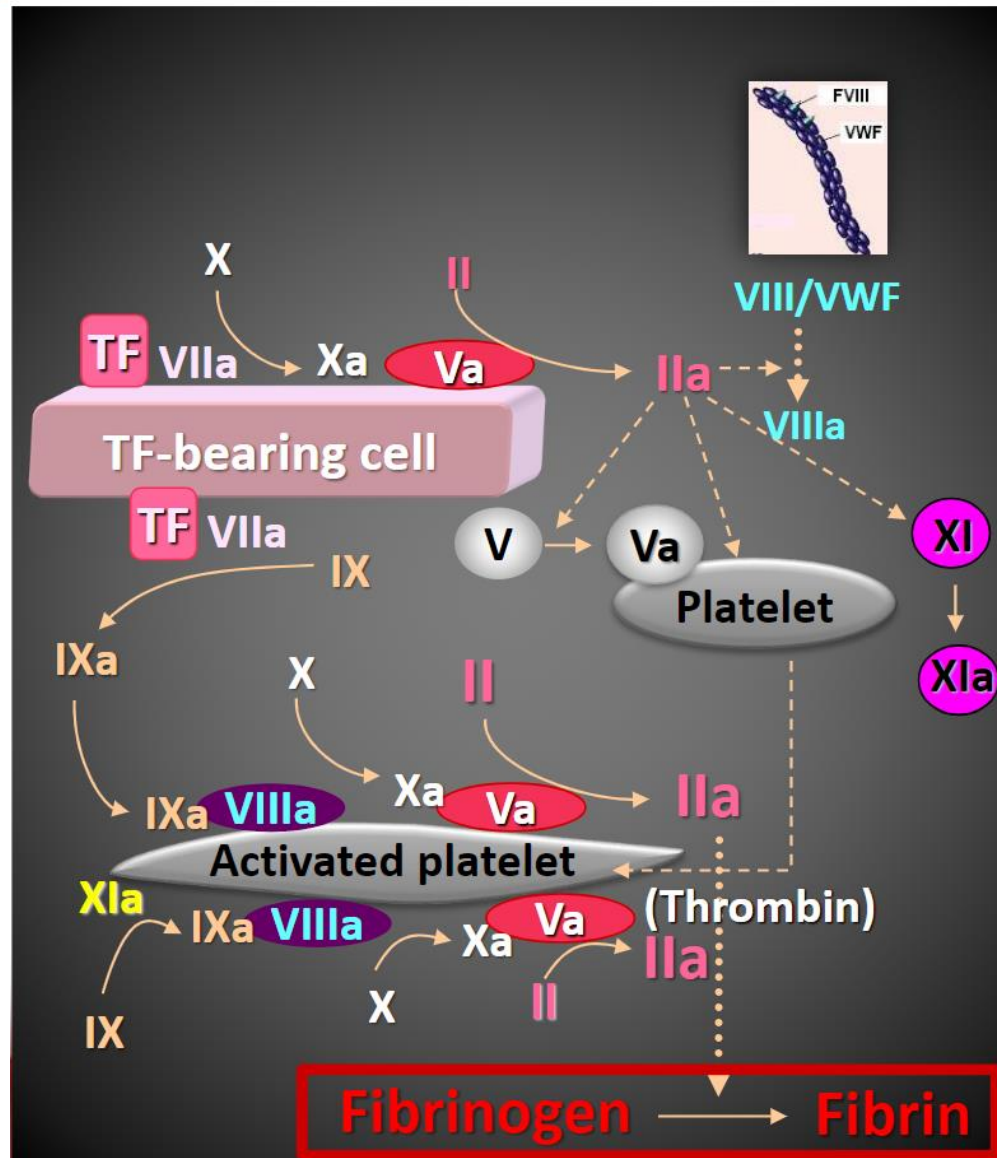
nespokojený perfuzionista s cílem 480s!





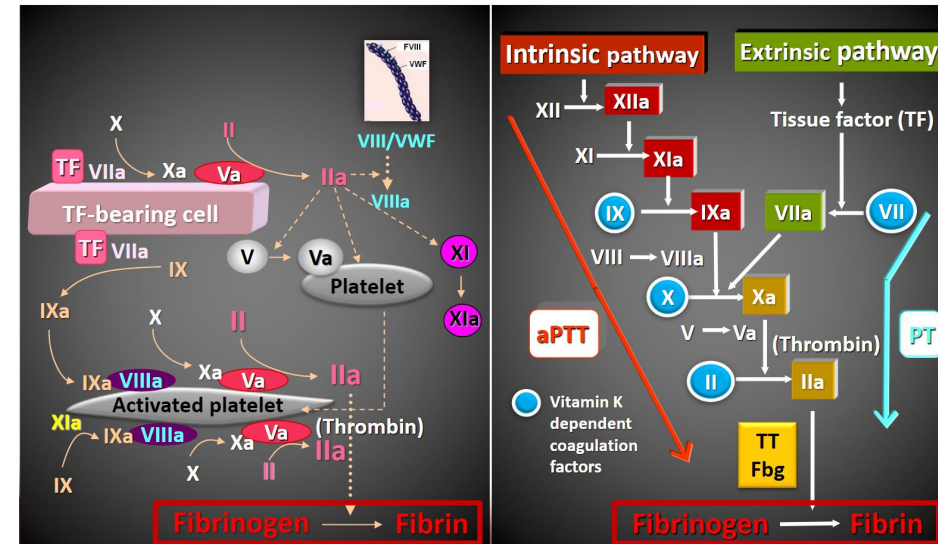
Řešení v EBM... ?

Koagulace in vivo vs. in vitro



Antitrombin III (AT III)

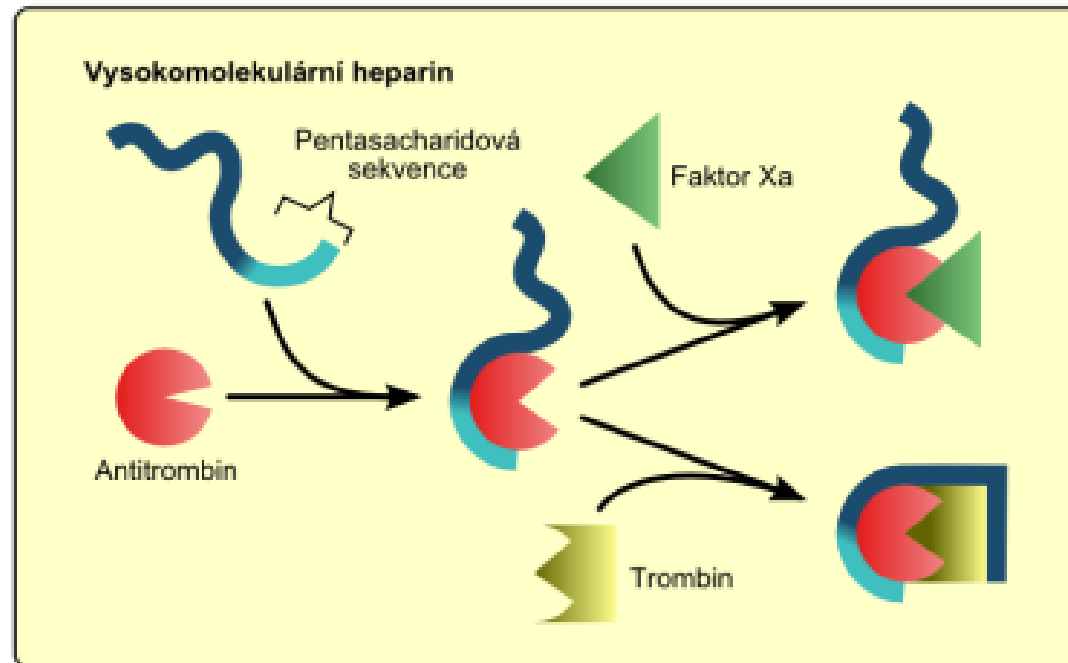
- Serpin = **serine protease inhibitor**, glykoprotein o velikosti asi 58 kDa
- Pomalá inhibice faktoru IIa a Xa

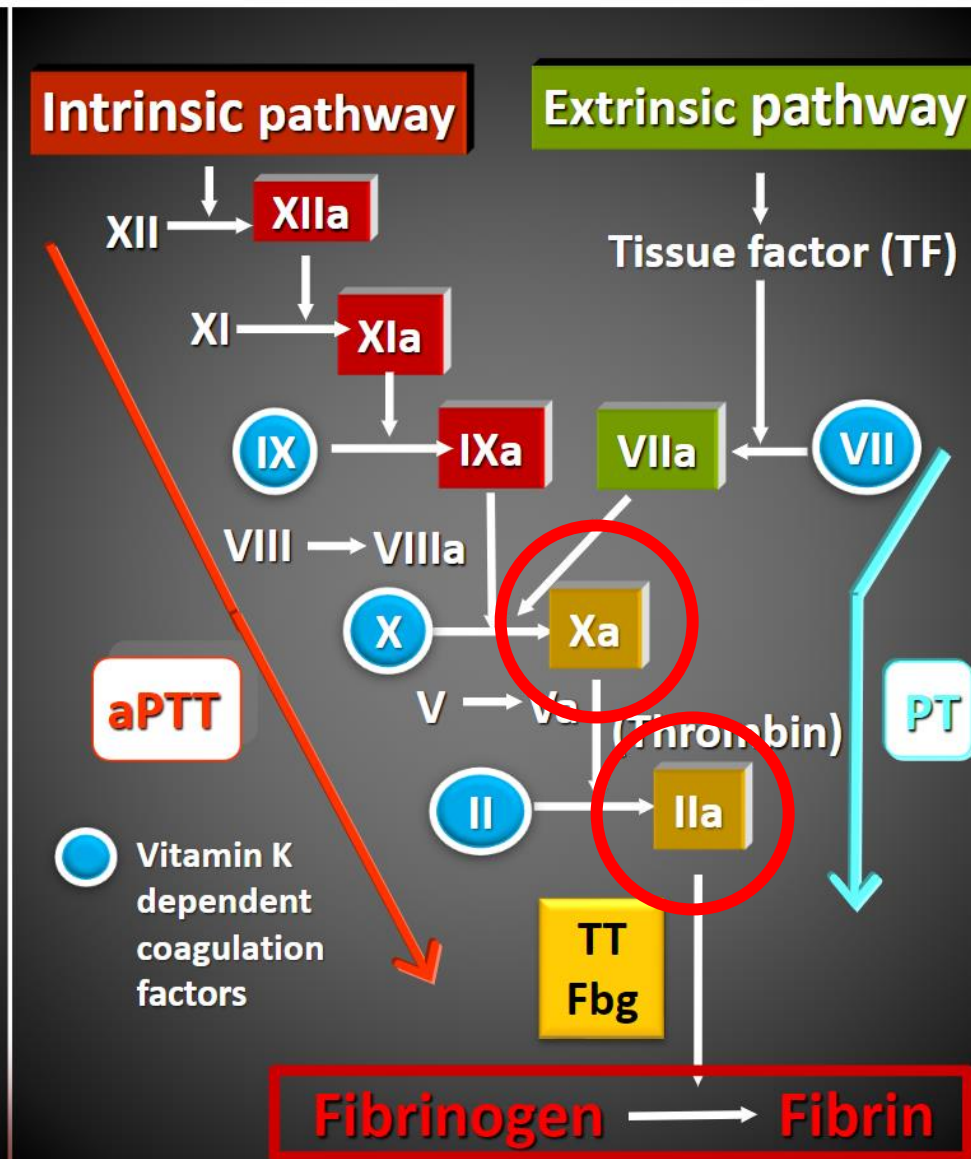


ATIII + heparin až 1000x rychlejší reakce s koagulačními faktory

UHF heparin

- Sulfatovaný glykosaminoglykan, směs řetězců (5-40 kDa)
- Krátká sekvence pentasacharidu, která se váže na antitrombin
- Poločas účinku – variabilní na dávce – kardiochirurgie 1,5-2h







Heparinová rezistence a AT III

Kongenitální deficit

- Snížená hladina
- Snížená stabilita
- Snížená aktivita
- Funkčně defektní AT III
- *Prevalence 1:3000 populace*

Získaný deficit

- Snížená syntéza (játra, malnutrice)
- Zvýšená clearance (nefrotický syndrom)
- Aktivace hemostatického systému (seps – IE, PE, DVT, DIC,...)
- Zvýšená spotřeba (léčba heparinem předoperačně – pokles aktivity o 5-7%/den)
- ECMO, IABP

- Snížení aktivity o 40-60% oproti normě (80-120%)

Finley A, Greenberg CS. Heparin sensitivity and resistance. *Anesth Analg.* 2013;116(6):1210–1222.

Lemmer J, Despotis GJ. Antithrombin III concentrate to treat heparin resistance in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(2):213–217.



Heparinová rezistence

Bez souvislosti s AT III

- Trombocytóza nad 300tis/mm³ (aktivace PF4 – silný inhibitor heparinu)
- Nízká hladina albuminu pod <35 g/l (zvýšená vazba na jiné „neutralizační“ proteiny)
- Hypovolémie (relativně vyšší koncentrace proteinů vázajících heparin)
- Zvýšená vazba heparinu na jiné proteiny či non-endoteliální povrchy
- Léky (adnexanet Alfa,...)

Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2017;129(21):2864–2872.

Durrani J, Malik F, Ali N, Jafri SIM. To be or not to be a case of heparin resistance. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2018;8(3):145–148.

Nazy I, Clare R, Staibano P, Warkentin TE, Larché M, Moore JC, et al. Cellular immune responses to platelet factor 4 and heparin complexes in patients with heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Haemost. 2018;16(7):1402–1412.



Heparinová rezistence - důsledky

- Incidence až 26% dle různých zdrojů
- Komplikace managementu antikoagulace
- Riziko nedostatečné antikoagulace a tromboembolických příhod

vs.

- Zvýšené riziko krvácení pooperačně s nutností podání krevních derivátů
- Dopad na morbiditu/mortalitu, LOS, ekonomické důsledky



Nutnost uceleného managementu

Edwards JK, Sniecinski RM, Scott KJ. Non-antithrombin-mediated heparin resistance during cardiac surgery: two case reports. AA Pract. 2019;13(6):211–214.

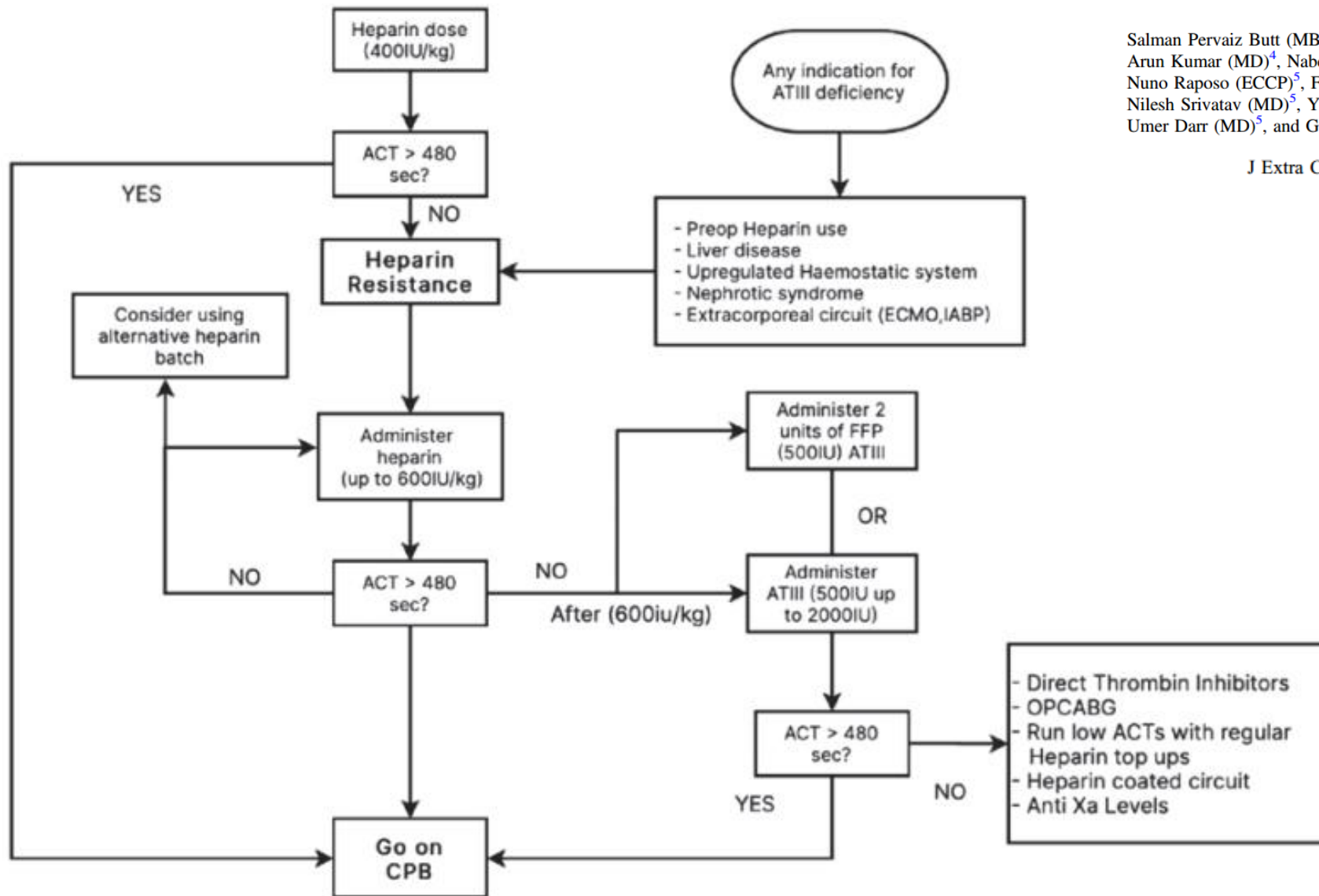
Knapik P, Cieśla D, Przybylski R, Knapik T. The influence of heparin resistance on postoperative complications in patients undergoing coronary surgery. Med Sci Monit. 2012;18(2):CR105–CR111.

Jak na heparinovou rezistenci

Heparin resistance management during cardiac surgery: a literature review and future directions

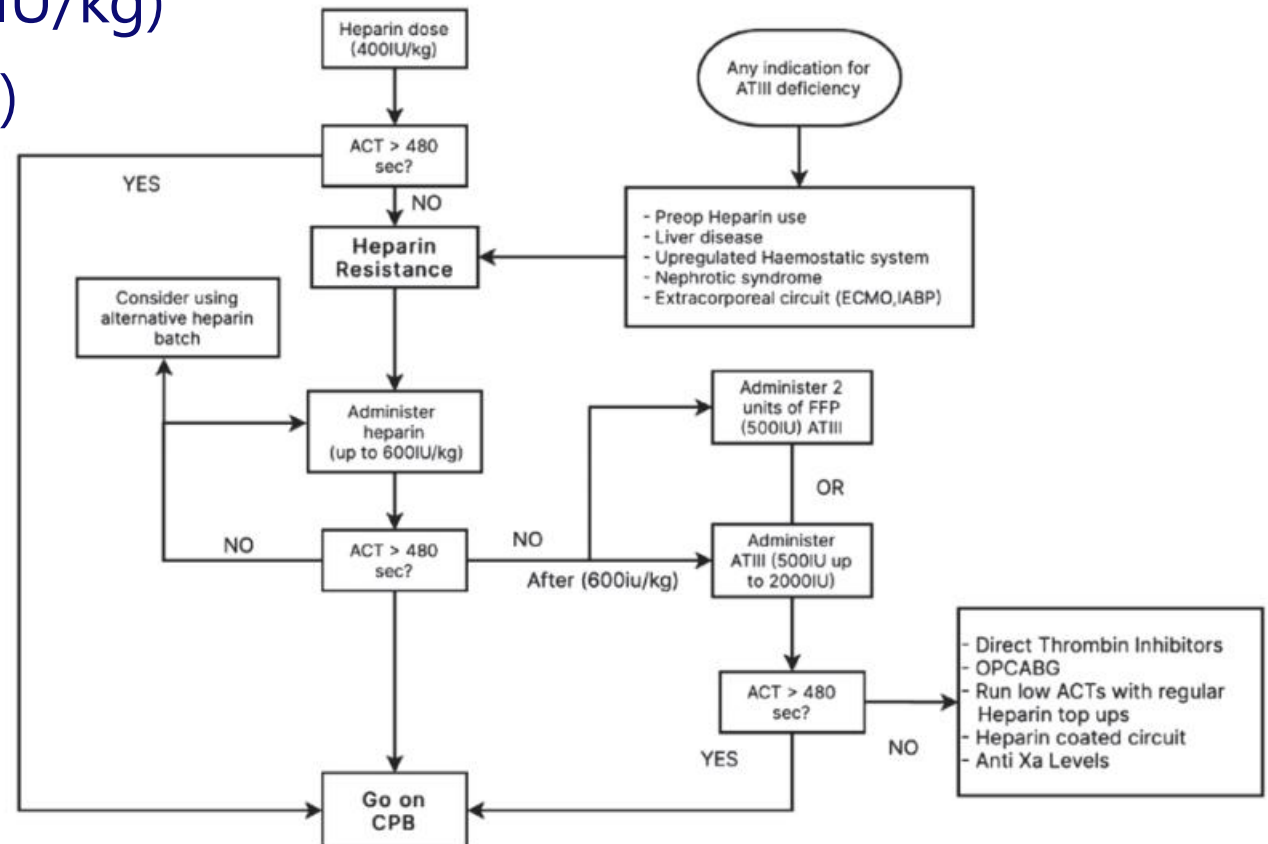
Salman Pervaiz Butt (MBA, MSc, MPHYS, ACCP, FCCP, CES-A)^{1,*}, Vivek Kakar^{2,3}, Arun Kumar (MD)⁴, Nabeel Razzaq (ACP, MSc)⁵, Yasir Saleem (MSc)⁶, Babar Ali⁷, Nuno Raposo (ECCP)⁵, Fazil Ashiq (MD)⁴, Arshad Ghorri (MD)⁴, Philip Anderson (MD)⁴, Nilesh Srivastav (MD)⁵, Yazan Aljabery (MD)⁵, Salman Abdulaziz (MBBS, FRCP)⁸, Umer Darr (MD)⁵, and Gopal Bhatnagar (MD)⁵

J Extra Corpor Technol 2024, **56**, 136–144



Jak na heparinovou rezistenci

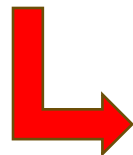
- Identifikace rizikového pacienta
- Opakovaná dávka heparinu (až 600IU/kg)
- Substituce AT III (koncentrát vs. FFP)





Kazuistika – pacient VFN

- Muž, 59 let, 178cm/128kg, ICHS + AVS
- Indikace: CABGx2 + SAVR
- FA: Fraxiparine forte 0,8 ml s.c. á24h,...
- Bolus 300IU/kg UHF (7,8ml) → ACT 390s
- + bolus 100IU/kg UHF → ACT 397s
- + bolus 200IU/kg UHF → ACT 410s
- + bolus ATIII 1000IU

 ACT 404s

dávka ATIII(IU) = [(cílová % – aktuální %) × hmotnost (kg) / 1,4]

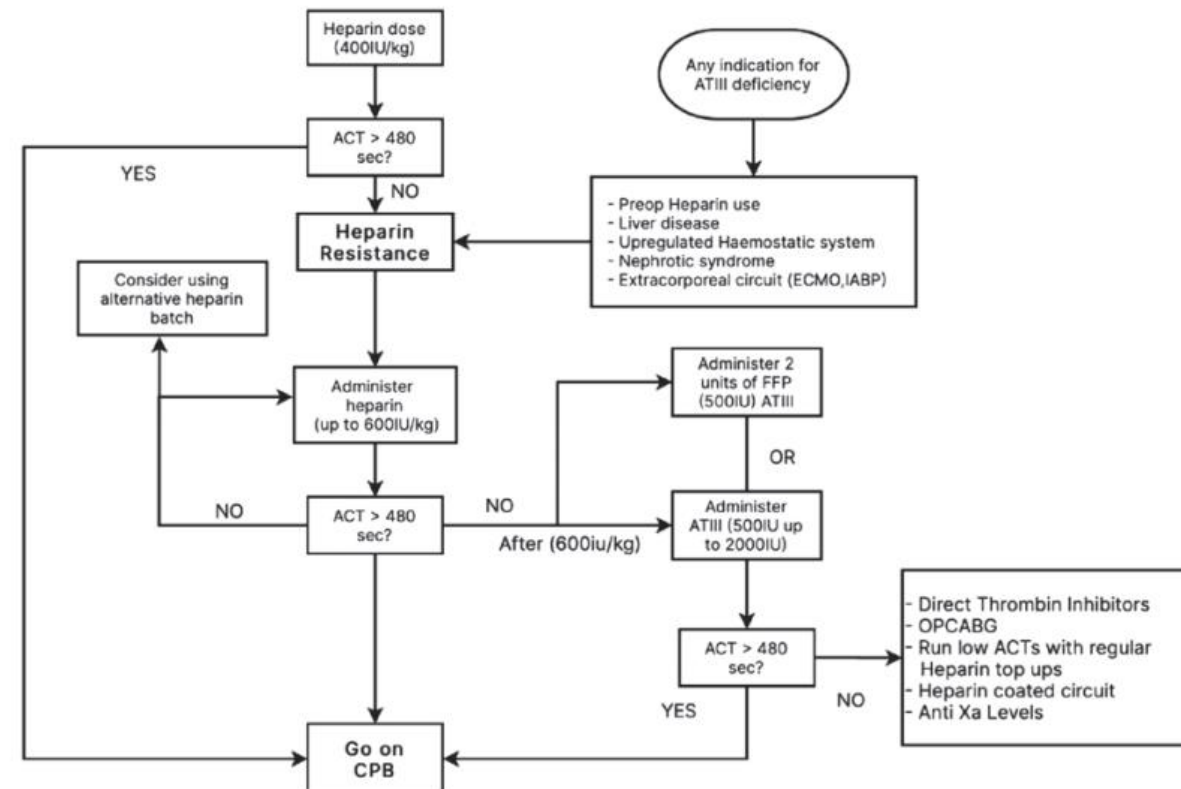


Jak na heparinovou rezistenci

- Identifikace rizikového pacienta
- Opakovaná dávka heparinu (až 600IU/kg)
- Substituce AT III (koncentrát vs. FFP)

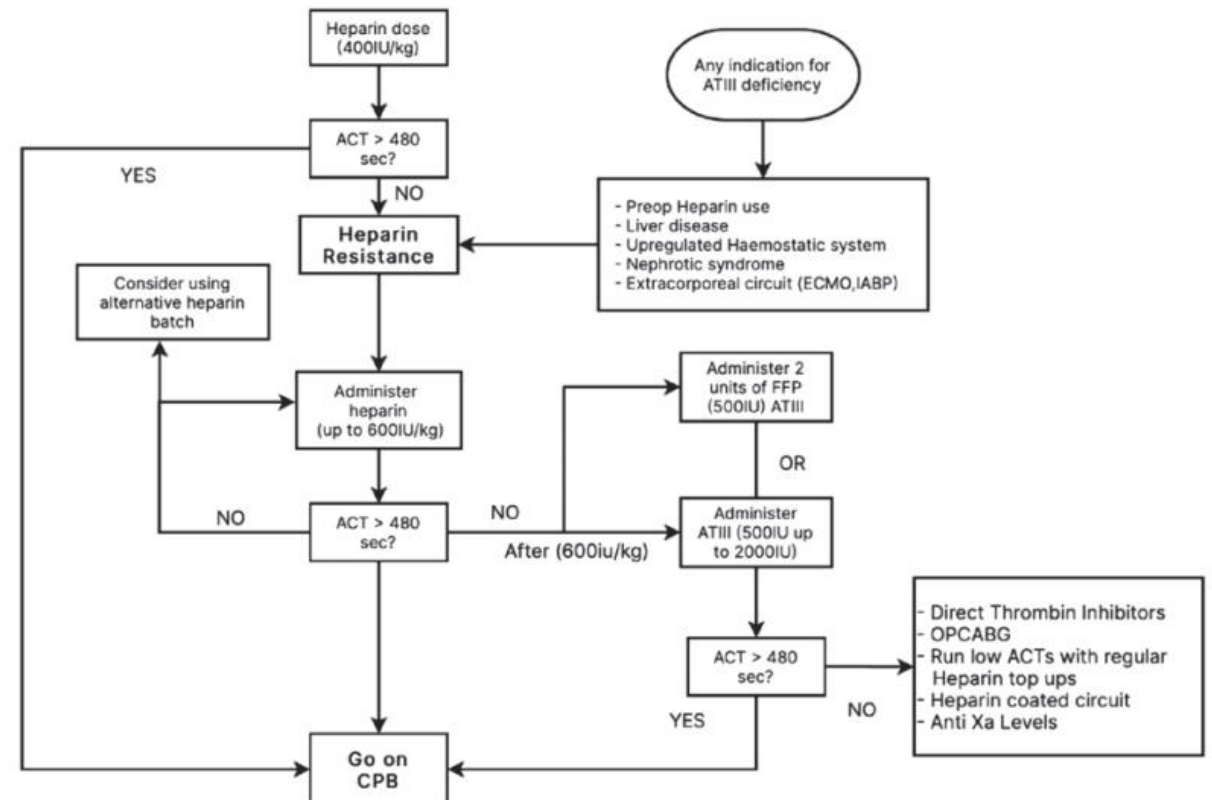


A CO KDYŽ TOTO NESTAČÍ?



Jak na heparinovou rezistenci

- Alternativní testy koagulace
- Alternativní antikoagulancia
- ?MO při nízké hodnotě ACT?





ACT a jeho limity

- Rutinně v praxi od 70. let 20. století, rychlá bed-side metoda
- Aktivace koagulační kaskády v plné krvi pomocí aktivátoru (variabilní dle výrobce)
- Nízká specifita – není to test na heparin (vliv hematokritu, trombocytů, fibrinogenu, teploty, antikoagulancií)
- Problematická reprodukovatelnost





Alternativní testy u heparinové rezistence

- Aktivita Anti-Xa v laboratoři: trvá desítky minut (VFN 30-45min)
 - „terapeutické okno“: 2,0-4,0 IU/ml
- HMS (Hemostasis Management System)
 - bed-side test
 - inkubace krve s různými známými dávkami protaminu
 - stanovení aktivního množství heparinu
- Heptest-POC-Hi
 - měření zbytkové aktivity Xa po jeho inhibici heparinem (+AT III)
 - méně ovlivněný faktory akutní fáze
 - závislý na přítomnosti AT III



JECT. 2007;39:81-86
The Journal of The American Society of Extra-Corporeal Technology

Heparin Monitoring During Cardiopulmonary Bypass Surgery
Using the One-Step Point-of-Care Whole Blood Anti-Factor-Xa
Clotting Assay Heptest-POC-Hi

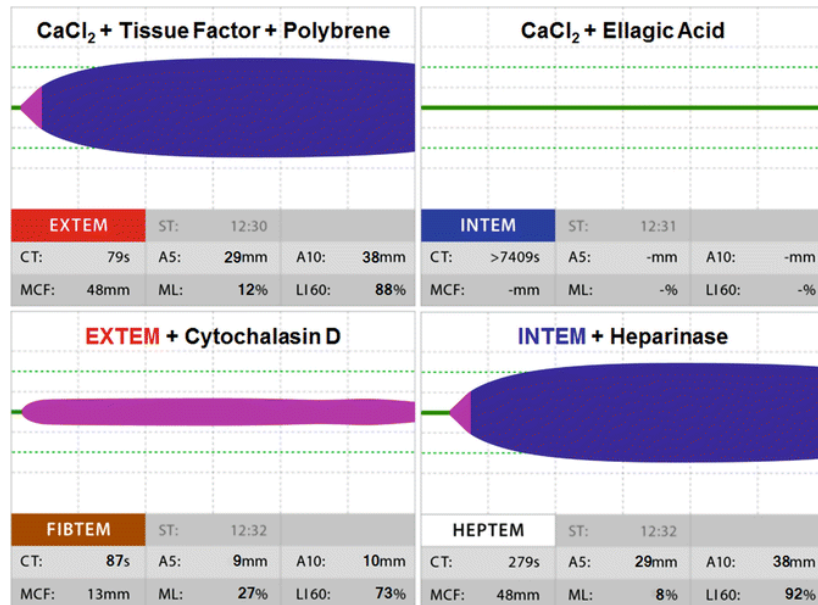
Peter Hellstern, MD;* Juergen Bach, PhD;* Melanie Simon, MT;* Werner Saggau, MD†



A co VET (ROTEM)?

EACTS/EACTAIC/EBCP Guidelines on Cardiopulmonary Bypass in Adult Cardiac Surgery (2024):

- viskoelastické testy (ROTEM/TEG) nejsou validovány jako samostatný monitorovací standard pro spuštění nebo vedení MO



CT-INTEM ↑, CT-HEPTEM normální → heparinový efekt přítomen, ACT nespolehat → **potvrd' anti-Xa**

Alternativní antikoagulancia u HR

- Direct thrombin inhibitors – Argatroban, Bivalirudin, *Lepirudin*
 - bez potřeby AT III
 - není antidotum
 - obtížně předvídatelný poločas eliminace
 - výhoda specifických testů (ECT – ecarin clotting time, ACT-celite)



Boysan E, Cırcı R, Beyazal OF, Şener E. Bivalirudin for cardiopulmonary bypass in a patient with heparin allergy. J Cardiothorac Surg. 2023;18(1):258.

Greinacher A, Völpel H, Janssens U, Hach-Wunderle V, Kemkes-Matthes B, Eichler P, et al. Recombinant hirudin (Lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with Heparin-Induced thrombocytopenia. Circulation. 1999;99(1):73–80.

- Nafamostat mesilate
 - inhibitor faktoru XII, fibrinolýzy, agregace trombocytů
 - použit jako doplněk k heparinu u pacientů s heparinovou rezistencí
 - snížení incidence tromboembolizačních příhod vs. low ACT

Kikura M, Tanaka K, Hiraiwa T, Tanaka K. Nafamostat mesilate, as a treatment for heparin resistance, is not associated with perioperative ischemic stroke in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2012;26(2):239–244.

Sakamoto T, Hiroya K, Miyahara S, Inoue T, Izawa N, Gotake Y, et al. Efficacy of nafamostat mesilate as anticoagulation during cardiopulmonary bypass for early surgery in patients with active infective endocarditis complicated by stroke. J Heart Valve Dis. 2014;23(6):744–745.

Epoprostenol (prostacyklin) jako adjuvans?

- Aktivace adenylátcyklázy → ↑ cAMP v trombocytech → inhibice agregace
- Nepřímý antikoagulační efekt – mírné prodloužení ACT
- Poločas účinku – 2-3 minuty
- Rychlá enzymatická degradace v plicích a plazmě
- Využití při nemožnosti podat heparin (HIT při nedostupnosti DTI)
- Teoretické prodloužení ACT při heparinové rezistenci s aktivovanými trombocyty (IE, sepse,...)





Výkon s použitím MO při low ACT

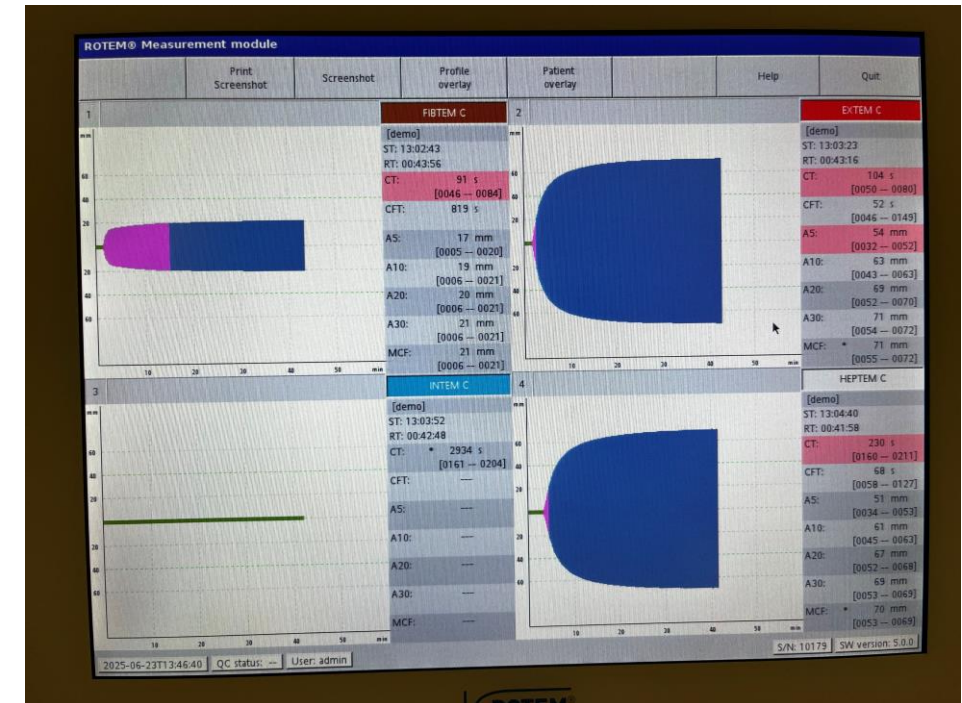
Metz S, Keats J. Active regulation time during cardiopulmonary bypass increase postoperative bleeding. Ann Thorac Surg. 1994;58:144.

- V případě nedostatečné antikoagulace (nízké anti-Xa) **NENÍ** doporučeno spustit MO – přechod na alternativní způsob antikoagulace
- Pokud není k dispozici DTI a anti-Xa ani po max. dávkách UFH/ATIII neukazuje adekvátní účinek – **vyšší dávky UFH + akceptace nižšího ACT**
- ACT pod 400s mimo guidelines, nutný mezioborový souhlas, velmi sporné



Kazuistika – pacient VFN

- Muž, 59 let, 178cm/128kg, ICHS + AVS
- Indikace: CABGx2 + SAVR
- FA: Fraxiparine forte 0,8 ml s.c. á24h,...
- Bolus 300IU/kg UHF (7,8ml) → ACT 390s
- + bolus 100IU/kg UHF → ACT 397s
- + bolus 200IU/kg UHF → ACT 410s
- + bolus ATIII 1000IU → ACT 404s
- + bolus 100IU/kg UHF
↳ ACT 497s





Jak na heparinovou rezistenci – mé možnosti

- Iniciální bolus UHF 300IU/kg → nízké ACT → bolus UHF 100IU/kg → nízké ACT → bolus ACT do dávky 600IU/kg
- Stále nedostatečné ACT → bolus ATIII 500-1000IU (až 2000IU)
dávka (IU) = [(cílová % – aktuální %) × hmotnost (kg) / 1,4]
- Stále nedostatečné ACT → stanovení hladiny anti-Xa
adekvátní koncentrace heparinu anti-Xa > 2,5–4,0 IU/ml

- Nedostatečná úroveň antikoagulace UHF → Argatroban, *Bivalirudin*

Argatroban - bolus 0,1–0,3 mg/kg s následnou infúzí 5–10 µg/kg/min, ACT 500–600s (norma za 2–4h)

Bivalirudin – bolus 1 mg/kg, prime pumpky 50 mg, následná infúze 2,5 mg/kg/h, ACT-celite 400–480s (norma za 1–2h)

- Při nedostupnosti DTI → zvážit podání epoprostenolu
kontinuální infuze - dávka obvykle 4–10 ng/kg/min
- Výjimečně multidisciplinární souhlas a akceptace ACT nad 400s
monitorace ACT á 1h s bolusy heparinu

The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines*—Anticoagulation During Cardiopulmonary Bypass

Linda Shore-Lesserson, MD, Robert A. Baker, PhD, CCP, Victor A. Ferraris, MD, PhD, Philip E. Grelich, MD, David Fitzgerald, MPH, CCP, Philip Roman, MD, MPH, and John W. Hammon, MD

Ann Thorac Surg
2018;105:650–62



● **START: Nízké ACT (< 480 s) po dávce 300 IU/kg UHF**



● **Krok 1 – Opakuj dávku heparinu (do 600 IU/kg)**

→ *stále nízké ACT?*



● **Krok 2 – Zvaž deficit AT III → stanov hladinu / aktivitu**

→ *pokud < 60 % nebo klinické podezření → substituuj (koncentrát / výjimečně FFP)*



● **Krok 3 – Zkontroluj další příčiny**

(trombocytóza > 300 tis, hypoalbuminémie, hypovolémie, sepse, PF4 interakce, léčba LMWH)



● **Krok 4 – Sleduj anti-Xa hladinu**

- terapeutické okno: **2,5–4,0 IU/ml**

- pokud nízká navzdory ATIII → *heparin neúčinný*



● **Krok 5 – Alternativní strategie**

- Direct Thrombin Inhibitor (argatroban / bivalirudin)

- při nedostupnosti DTI → epoprostenol (krátkodobý adjuvans)

- multidisciplinární dohoda při ACT > 400s



● **Cíl: Adekvátní antikoagulace (anti-Xa 2,5–4,0 IU/ml / ACT > 480 s)**

- bezpečné spuštění mimotělního oběhu



VFN PRAHA

Děkuji za pozornost...