

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2008-35**
(22) Přihlášeno: **22.01.2008**
(40) Zveřejněno: **01.04.2009**
(Věstník č. 13/2009)
(47) Uděleno: **24.02.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **01.04.2009**
(Věstník č. 13/2009)

(11) Číslo dokumentu:

300 266

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61M 1/36 (2006.01)
A61M 5/44 (2006.01)
A61M 37/00 (2006.01)
A61F 7/00 (2006.01)
G01N 33/86 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

EP 1 623 733 A3; US 6 423 268 B1; US 6 685 733 B1; US 5 238 854; EP 126 413 A1.

(73) Majitel patentu:

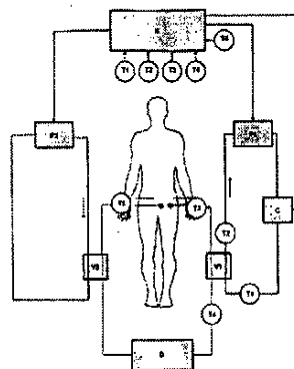
Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni,
Plzeň, CZ

(72) Původce:

Růžička Jiří MUDr. Ph.D., Plzeň, CZ
Petránková Zuzana Ing., Veltruby, CZ
Beneš Jiří MUDr. Ph.D., Plzeň, CZ
Bolek Lukáš MUDr. Ph.D., Plzeň, CZ
Kroužecký Aleš MUDr. Ph.D., Letkov, CZ
Matějovič Martin Doc. MUDr. Ph.D., Plzeň, CZ
Sýkora Roman MUDr., Plzeň, CZ

(74) Zástupce:

TICHÝ & POLÁČEK Patentopravní a známková
kancelář, Ing. Jiří Poláček, Dominikánská 6, Plzeň,
30112



(54) Název vynálezu:

**Způsob snížení srážlivosti krve v okruhu
přístroje pro náhradu funkce ledvin a zařízení
k provádění tohoto způsobu**

(57) Anotace:

Před vstupem do přístroje (D) pro náhradu funkce ledvin se krev po opuštění těla pacienta ochladí na teplotu v rozmezí 10 až 30 °C. Po průchodu krve přístrojem (D) pro náhradu funkce ledvin se krev ohřeje na teplotu alespoň blízkou tělesné teplotě, načež se vrátí do těla pacienta. Zařízení zahrnuje první tepelný výměník (V1) umístěný před přístrojem (D) pro náhradu funkce ledvin a napojený na okruh (P1) chladicího média, druhý tepelný výměník (V2) umístěný za přístrojem (D) pro náhradu funkce ledvin a napojený na okruh (P2) ohřívacího média. Oba okruhy (P1, P2) jsou napojené na výstupy z řídicí jednotky (R).

CZ 300266 B6

Způsob snížení srážlivosti krve v okruhu přístroje pro náhradu funkce ledvin a zařízení k provádění tohoto způsobu

5 Oblast techniky

Vynálezem je způsob snížení srážlivosti krve v okruhu přístroje pro náhradu funkce ledvin a zařízení k provádění tohoto způsobu.

10

Dosavadní stav techniky

Dnešní medicína používá přístroje pro náhradu funkce ledvin jak pro intermitentní terapii, kde se léčba provádí v několikahodinových sezeních, tak pro kontinuální terapii, kde je pacient připojen k přístroji nepřetržitě. U obou přístrojů je nutno zajistit, aby se krev nesrážela v kapilárách filtru či jiných částech mimotělního okruhu. Srážení krve se v těchto případech nejčastěji zabraňuje podáváním systémových protisrážlivých látek, což má svá rizika, zejména u komplikovaně stonajících nemocných. Jako metoda alternativní se užívá regionální antikoagulace, kdy se přidávají protisrážlivé látky - nejčastěji citrát sodný, minimální systémová antikoagulace (heparinizace, prostaglandiny), event. není použit žádný způsob antikoagulace a okruh se pouze v pravidelných intervalech proplachuje fyziologickým roztokem. Žádný z těchto postupů není optimální a zpravidla přináší pro pacienta určitá rizika – metabolická, krvácivá či naopak rizika z nedostatečné antikoagulace. Navíc nevhodně vedená antikoagulace, přestože nevede přímo ke klinicky zjevnému vysrážení krve v okruhu přístroje, může aktivací koagulačních kaskád nepříznivě zasáhnout do křehké a již často značně narušené koagulační rovnováhy nemocného. Neopominutelnou skutečností je též zbytečný nárůst nákladů na mimotělní eliminaci tam, kde je třeba často provádět výměny setů a filtrů.

Je známo, že snížení teploty krve vede k inhibici enzymatických reakcí koagulační kaskády a ke snížení aktivace jak primární hemostázy, tak vlastního procesu koagulace, jak popsáno v článku Rohrer MJ, Natale AM, Crit Care Med, 1992 Oct; 20(10):1402-5. Při dostatečném snížení teploty se pak může krev stát zcela nesrážlivou. Nabízí se doposud nevyužitá možnost antikoagulačního působení prostou manipulací s teplotou krve. Po opuštění krve z těla pacienta, tedy před zavedením do přístroje pro náhradu funkce ledvin, teplotu krve snížit a na výstupu z přístroje krev opětovně ohřát a tuto zavést zpět do pacientova těla.

Tato protisrážlivá metoda již byla úspěšně použita v experimentálních podmínkách - u prasat byla provedena tříhodinová intermitentní dialýza, kdy krev byla v okruhu ochlazená na 20 °C a před návratem do těla zvířete znovu ohřata na 37 °C. Nebyly prokázány žádné známky rozpadu červených krvinek, který by teoreticky rychlé teplotní změny mohly způsobit (Otte KE at all, Blood Purif 1997, 15: 200-207). Studie však byla zaměřena především na ovlivnění biokompatibility mimotělního okruhu a byla pouze pozorovací ve smyslu udržení či neudržení průchodnosti mimotělního oběhu, přičemž v těle zvířat a v mimotělním okruhu nesledovala jak změny v krevní srážlivosti, tak parametry hodnotící aktivaci koagulačních a fibrinolytických pochodů. Navíc efektivita této metody byla testována pro použití u metody intermitentní a nikoliv kontinuální, u které díky rozdílným průtokům krve může být aktivace koagulace výraznější. Také technické řešení přístroje bylo zcela jiné, krev se nechladila přímo, ale k jejímu zchlazení došlo až ve filtru po kontaktu s dialyzačním roztokem, který procházel hadičkou přes nádobu s ledem a vodou. K ohřátí krve sloužila mikrovlnná trouba. Automatické řízení procesu tento systém neřešil a nesplňoval ani nejzákladnější bezpečnostní parametry, které by umožnily uvažovat o jeho aplikaci do klinického použití u pacientů.

Při průtoku krve v okruhu přístroje pro náhradu funkce ledvin dochází k výměně látek přes polopropustnou membránu mezi krví a dialyzačním roztokem na základě fyzikálních zákonů difuze. Je známo, že difuze na membráně je teplotně závislá a to tak, že zvýšení teploty vede ke

zvýšenému množství látek transportovaných při difuzi. Patent EP 1 261 413 A1 tohoto jevu využívá, kdy krev protéká dvěma dialyzačními filtry. Teplota dialyzačního roztoku v prvním filtru je zvýšena a dialýza zde probíhá za zvýšené teploty. V druhém filtru je teplota dialyzačního roztoku opět snížena a krev se tak ochladí na tělesnou teplotu. Otázkou je, zda zvýšení teploty v prvním filtru nad tělesnou teplotu nepovede ke zvýšené aktivaci koagulačních pochodů v protékající krvi. Podstatou předkládaného řešení je opačné působení na krev, tj. její chlazení před vstupem do přístroje pro náhradu ledvin. Z důvodu teplotní závislosti difuze – viz výše - lze předpokládat, že dialýza v tomto režimu prováděná může být méně účinná. Tuto nevýhodu však nelze považovat za příliš relevantní zejména v režimu kontinuální terapie, kdy dochází hlavně k filtraci, tj. odstraňování jistého objemu plasmy a jeho náhrada substitučním roztokem. Vlastní dialýza se uplatňuje minoritně.

Manipulace s teplotou krve je často řešena v kardiokirurgii, při operacích v mimotělním oběhu, kdy chlazení pacienta technicky umožňuje výkony na otevřeném srdci. Cílové teploty, na které je pacient ochlazován, jsou různé u různých typů operačních výkonů s dolní dosahovanou hranicí 16 až 17 °C. K chlazení/ohřívání pacienta se užívají u modernějších přístrojů filtry spojené s oxygenátorem, kdy přes neprostupné kapiláry proudí chladicí/ohřívací médium vyměňující teplo s krví pacienta nebo u starších přístrojů i samostatná zařízení, kdy krev po průtoku oxygenátorem protéká před návratem do pacienta filtrem/výměňíkem, kdy se dostane do kontaktu s chladicím/ohřívacím médiem. Účelem těchto přístrojů, například patent EP 1 623 733 A2, je manipulovat s teplotou celého pacienta, nikoliv přesně nastavovat teplotu krve. Teplota se ovlivňuje tak, že např. při procesu chlazení pacienta se nastavuje teplota chladicího média, nikoliv krve, o jistý rozdíl nižší než je teplota pacienta a ohřívání probíhá obdobně. Celý proces je řízen ručně lékařem nebo perfuzionistou.

S teplotou krve se rovněž manipuluje při celkové hypotermii pacienta nebo lokální hypotermii mozku u stavů např. po úspěšné resuscitaci pacienta pro náhlou zástavu oběhu, kdy toto ochlazení má pozitivní vliv na budoucí event. neurologický deficit pacienta. K tomuto účelu slouží např. přístroj popsany v EP 1 132 101 A1, který umožňuje teplotu objektu udržovat na požadované úrovni. Tento přístroj mísí krev pacienta s chlazeným roztokem, následně ji koncentruje a tak řídí teplotu krve při návratu do chlazeného objektu.

Jak bylo popsáno, manipulací s teplotou krve lze dosáhnout zpomalení koagulačních procesů v krvi. Doposud se manipulace s teplotou krve za účelem ovlivnění koagulace v mimotělním okruhu nevyužívala. Přitom se tato nevyužitá možnost antikoagulačního působení jeví jako velmi šetrná pro pacienta. Nabízí se zde řešení, kde, po opuštění krve z těla pacienta, tedy před zavedením do přístroje pro náhradu funkce ledvin, se teplota krve sníží a na výstupu z přístroje se opětovně zvýší a pak zavede zpět do pacientova těla.

Podstata vynálezu

Vynálezem je způsob snížení srážlivosti krve v okruhu přístroje pro náhradu funkce ledvin. Před vstupem do přístroje se krev po opuštění těla pacienta ochladí na teplotu v rozmezí 10 až 30 °C a po průchodu krve přístrojem se krev ohřeje na teplotu blízkou až shodnou s tělesnou teplotou, načež se vrátí do těla pacienta. Pouhou manipulací s teplotou krve pacienta se zpomalí koagulační procesy. Popsaný způsob tedy nevyžaduje přidávání látek s antikoagulačním účinkem, a proto je pro pacienta šetrný.

Vynálezem je zařízení k provádění popsaneho způsobu, které obsahuje první tepelný výměník umístěný před přístrojem pro náhradu funkce ledvin. První tepelný výměník je napojený na přívod chladicího média, zatímco druhý výměník je umístěný za přístrojem pro náhradu funkce ledvin a je napojený na přívod ohřívacího média.

Je výhodné, když před prvním tepelným výměníkem je umístěno vstupní teplotní čidlo a za prvním tepelným výměníkem je umístěno výstupní teplotní čidlo, přičemž obě čidla jsou napojena na řídicí jednotku, rovněž tak jako teplotní čidlo umístěné na přívodu chladicího média do prvního tepelného výměníku. Takové uspořádání je zárukou dokonalé regulace teploty ochlazované krve před vstupem do přístroje pro náhradu funkce ledvin.

Dokonalého a spolehlivého regulování výstupní teploty ochlazované krve dosáhneme, když na výstupu chladicího média z prvního tepelného výměníku je umístěno teplotní čidlo rovněž napojené na řídicí jednotku. Z tohoto teplotního čidla vyhodnotí řídicí jednotka informaci o proměnlivosti teploty chladicího média na výstupu, kdy její prudká změna signalizuje například poruchu na průtoku krve přístrojem pro náhradu funkce ledvin.

Je vhodné, když první tepelný výměník je umístěn co nejbližší k výstupu krve z těla pacienta, výstup je zpravidla zajištěn dialyzační kanylou. U takového provedení je minimalizováno riziko srážení krve po výstupu krve z těla pacienta.

Informaci o teplotě krve na výstupu z druhého tepelného výměníku dává teplotní čidlo umístěné mezi výměníkem a pacientem nebo teplotní čidlo umístěné v těle pacienta, nejlépe v některé z jeho tělesných dutin, event. napojené na řídicí jednotku.

Teplotu ochlazené krve v prvním výměníku lze regulovat nejenom změnou teploty chladicího média, ale i změnou otáček oběhového čerpadla umístěného v okruhu chladicího média prvního výměníku, jehož ovládání je napojeno na řídicí jednotku.

Přehled obrázků na výkresech

Na obr. 1 je znázorněno schematické vyobrazení siluety lidského těla s připojeným zařízením podle vynálezu v blokovém znázornění.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Pacient je v intenzivní péči pro polytrauma a z důvodu rozsáhlého primárního poranění se u něj rozvinul syndrom multiorgánového selhávání se selháním ledvin, jaterní dysfunkcí a těžkou diseminovanou intravaskulární koagulací se sklonem ke spontánnímu krvácení. Bylo proto nezbytné použít kontinuální mimotělní očištění přístrojem D pro náhradu funkce ledvin. Z důvodu vícečetných krvácení (komplikací konsumpční koagulopatie při diseminované intravaskulární koagulaci) však není možné standardní systémové podávání heparinu či jiného antikoagulancia jako anti-koagulační zajištění mimotělního okruhu. S ohledem na přítomnou těžkou jaterní dysfunkci nelze ani použít regionální antikoagulaci citrátem. K zajištění nesrážlivosti je proto využit způsob podle vynálezu pro snížení srážlivosti krve v oběhu přístroje D pro náhradu funkce ledvin a zařízení k provádění tohoto způsobu. Jako cílovou teplotu krve snímanou čidlem T4 po průtoku prvním tepelným výměníkem V1, před vstupem do přístroje D pro náhradu funkce ledvin, nastavíme na 10 °C. Tato teplota byla zvolena na základě rozboru koagulačních parametrů a za využití tromboelastografu. Teplota bude vyhodnocována řídicí jednotkou R na základě informací z teplotních čidel T1, T2, T3, T4, která slouží jednak k nastavení teploty chladicího média v okruhu P1, jednak k regulaci průtoku chladicího média v okruhu P1 čerpadlem C. Po průtoku přístrojem D pro náhradu funkce ledvin je krev znovu ohřívána druhým výměníkem V2 na teplotu 37 °C. K tomu účelu je nastavena iniciační teplota v okruhu P2 na 39 °C řídicí jednotkou R. Současně je průběžně sledována teplota těla pacienta čidlem T5 umístěným v močovém měchýři a řídicí jednotkou R vyhodnocována.

Příklad 2

5 Pacient s maligním onemocněním krve je v přípravě na transplantaci kostní dřeně. Z důvodu systémové imunoterapie dochází k rozvoji sepse s následným syndromem multiorgánového selhávání. Proto je potřebné kontinuální mimotělní očištění krve přístrojem D pro náhradu funkce ledvin. Z důvodu prodloužených koagulačních časů a nedostatečného počtu krevních destiček nutných ke srážení krve není u pacienta vhodné standardní podávání heparinu. Proto k antikoagulačnímu zajištění mimotělního okruhu využijeme způsob podle vynálezu pro snížení srážlivosti krve v oběhu přístroje D pro náhradu funkce ledvin a zařízení k provádění tohoto způsobu. Jako cílovou teplotu ochlazené krve před vstupem do přístroje D pro náhradu funkce ledvin zvolíme s ohledem na zjištěný zdravotní stav teplotu 20 °C. Vstupní teplota sledovaná teplotním čidlem T4 byla stanovena na základě analýzy koagulačních parametrů a použití tromboelastografu a poskytuje dostatečné antikoagulační zajištění. Řídící jednotkou R nastavíme v okruhu P2 teplotu ohřívacího média na 35 °C, což podle provedených pokusů zaručí teplotu navracející se krve 33 °C. Protože je pacient v sepsi, i při takto chladné navracející se krvi má výrazně hypertermický metabolismus a jeho centrální teplota setrvává zpočátku na hodnotě cca 38 °C. Později dochází k poklesu centrální teploty pacienta sledované teplotním čidlem T5 umístěným v jeho jícnu. Řídící jednotkou R je teplota pacienta průběžně pomocí teplotních čidel vyhodnocována s cílem udržet centrální teplotu na úrovni cca 38 °C.

Příklad 3

25 Pacient je v chronickém dialyzačním programu s heparinem indukovanou trombocytopenií a trpí chronickými krvácivými komplikacemi, které znemožňují použití heparinu jako antikoagulačního prostředku. K antikoagulačnímu zajištění mimotělního okruhu využijeme způsob podle vynálezu pro snížení srážlivosti krve v oběhu přístroje D pro náhradu funkce ledvin a zařízení k provádění tohoto způsobu. Rozborem koagulačních parametrů pacientovy krve a použitím tromboelastografu bylo zjištěno, že na vstupu krve do přístroje D pro náhradu funkce ledvin bude optimální ochladit krev ve výměníku V1 na teplotu 30 °C. Na výměníku P2 je nastavena teplota ohřívacího média na 39 °C, což podle provedených pokusů odpovídá teplotě navracející se krve 37 °C. Kontinuální sledování periferní teploty pacienta ukázalo, že teplota navracející krve je nastavena vhodně a není ji třeba po celou dobu mimotělního očištění krve měnit.

Manipulace s teplotou krve v okruhu přístroje D pro náhradu funkce ledvin byla vyzkoušena laboratorně na vepřích. Bylo shledáno, že filtrační proces v přístroji D je realizovatelný v rozmezí teplot 10 až 30 °C, přičemž s nižší teplotou krve se účinnost filtračního procesu zmenšuje.

PATENTOVÉ NÁROKY

45 1. Způsob snížení srážlivosti krve v okruhu přístroje pro náhradu funkce ledvin, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že před vstupem do přístroje (D) pro náhradu funkce ledvin se krev po opuštění těla pacienta ochladí na teplotu v rozmezí 10 až 30 °C a po průchodu krve přístrojem (D) pro náhradu funkce ledvin se krev ohřeje na teplotu alespoň blízkou tělesné teplotě, načež se vrátí do těla pacienta.

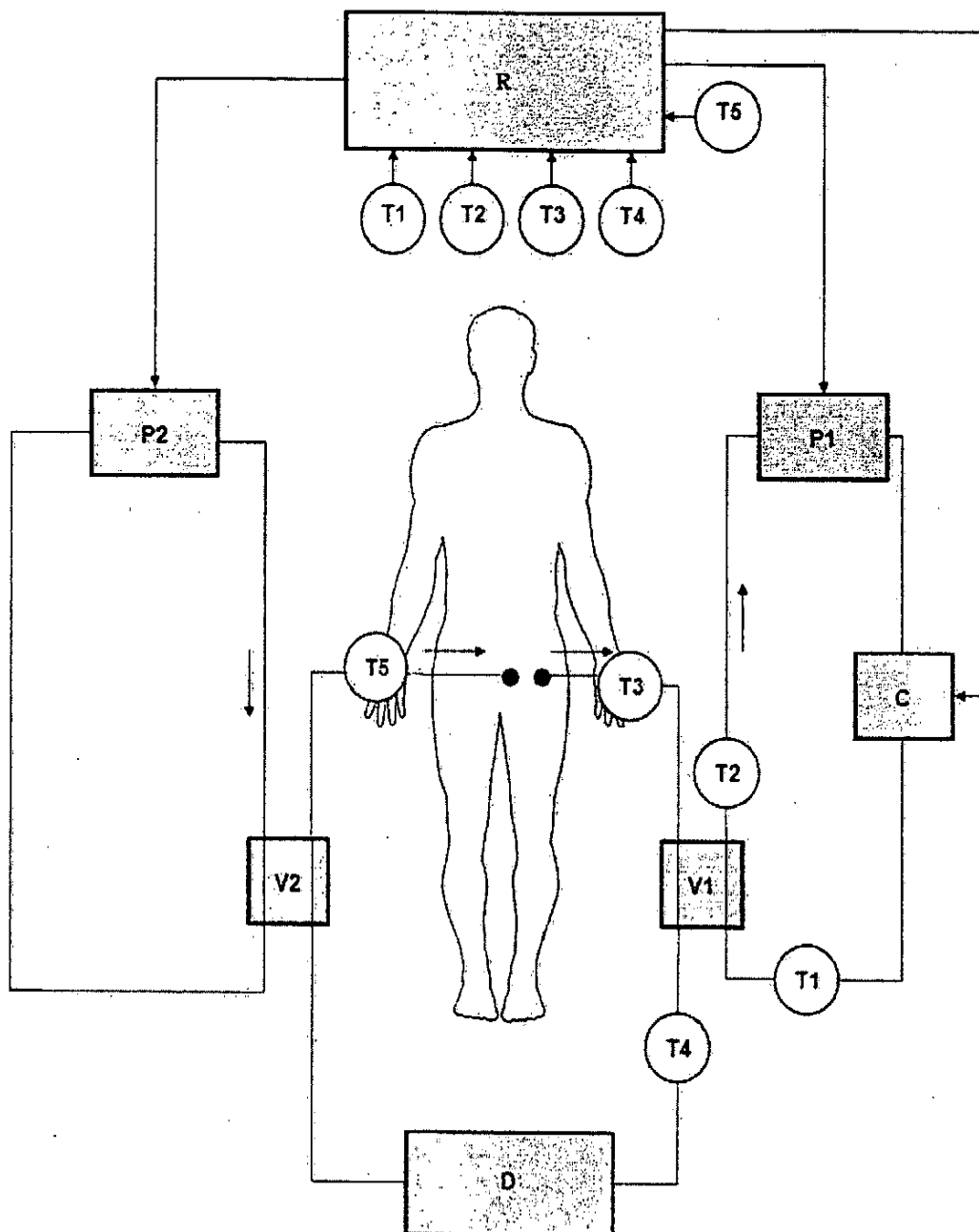
50 2. Zařízení k provádění způsobu podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že první tepelný výměník (V1) je umístěný před přístrojem (D) pro náhradu funkce ledvin a je napojený na okruh (P1) chladicího média, zatímco druhý výměník (V2) je umístěný za přístrojem (D) pro

náhradu funkce ledvin a je napojený na okruh (P2) ohřívacího média, přičemž oba okruhy (P1, P2) jsou napojené na výstupy z řídicí jednotky (R).

- 5 3. Zařízení podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že před prvním tepelným výměníkem (V1) je umístěno vstupní teplotní čidlo (T1) a za prvním tepelným výměníkem (V1) je umístěno výstupní teplotní čidlo (T2), přičemž výstupy z obou teplotních čidel (T1, T2) jsou napojeny na řídicí jednotku (R), rovněž jako výstup z teplotního čidla (T3) umístěného na výstupu krve z těla pacienta do prvního tepelného výměníku (V1).
- 10 4. Zařízení podle nároku 2 nebo 3, **vyznačující se tím**, že na výstupu krve z prvního tepelného výměníku (V1) je umístěno teplotní čidlo (T4) rovněž napojené svým výstupem na řídicí jednotku (R).
- 15 5. Zařízení podle nároku 2, 3 nebo 4, **vyznačující se tím**, že první tepelný výměník (V1) je umístěn co nejbližší výstupu krve z těla pacienta.
- 20 6. Zařízení podle nároku 2, 3, 4 nebo 5, **vyznačující se tím**, že na výstupu krve z druhého tepelného výměníku (V2) je umístěno teplotní čidlo (T5) napojené svým výstupem na řídicí jednotku (R).
7. Zařízení podle nároku 2, 3, 4 nebo 5, **vyznačující se tím**, že v těle pacienta je umístěno alespoň jedno teplotní čidlo (T5) napojené svým výstupem na řídicí jednotku (R).
- 25 8. Zařízení podle nároku 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7, **vyznačující se tím**, že v okruhu (P1) chladicího média je vřazeno oběhové čerpadlo (C), jehož ovládání je napojeno na řídicí jednotku (R).

30,

1 výkres



obr. 1

Konec dokumentu