

UNIVERZITA KARLOVA

2. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Vliv Point-of-care managementu koagulopatie na sílu krevního koagula a primární dysfunkci štěpu u pacientů po transplantaci plic

Effect of Point-of-Care Management of Coagulopathy on Blood Clot Strength and Primary Graft Dysfunction in Lung Transplant Recipients

Jaromír Vajter

Praha, 2024

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu Experimentální chirurgie na *Klinice Anesteziologie, Resuscitace a Intenzivní medicíny, 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole*

Školitel: *prof. MUDr. Miroslav Durila, MHA, Ph.D.*

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před komisí pro obhajoby oborové rady

Experimentální chirurgie

dne v odhod.

Předsedou komise pro obhajobu disertační práce byl jmenován:

Předseda oborové rady a garant doktorského studijního programu:

Děkan fakulty:

Tato práce vznikla za podpory grantu: Koncepční rozvoj, Fakultní nemocnice Motol, Praha, Česká republika (č. 64203 a 6028).

S disertační prací je možno se seznámit na Oddělení Ph.D. studia děkanátu 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 (tel. 224 435 836).

1	Obsah	
2	Abstrakt	5
3	Summary in English.....	5
4	Srážení krve	6
4.1	Hemostáza	6
4.2	Koagulační kaskáda	6
5	Viskoelastické metody.....	6
5.1	Rotační tromboelastometrie (ROTEM)	6
5.2	ROTEM testy.....	6
5.3	Základní ROTEM parametry	7
6	Albumin	7
7	Cíl práce a hypotéza	8
8	Metodika	8
8.1	Charakteristika příjemců LUTx	10
8.2	Anesteziologický postup	10
8.3	Definice PGD a provedení	11
8.4	Tekutinová strategie	12
8.5	Statistické hodnocení	12
9	Výsledky	13
9.1	Krvácení a spotřeba transfuzních přípravků	14
9.2	Rozvoj primární dysfunkce štěpu (PGD)	19
9.3	Hodnocení Horowitzova indexu.....	22
9.4	Dávka noradrenalinu	23
9.5	Sérové hladiny albuminu	23
9.6	Doba strávená na umělé plicní ventilaci, délka hospitalizace a jednoleté přežití.....	23
10	Klinické využití.....	24
11	Diskuse	25
11.1	Krvácení a management koagulopatie.....	25
11.2	Primární dysfunkce štěpu.....	26

11.3	Intravaskulární objemová náhrada 5 % albuminem.....	28
11.4	Funkce plicního štěpu	29
12	Závěr.....	30
13	Použitá literatura	30
14	Publikace.....	34
14.1	Původní práce, které jsou podkladem k sepsání disertační práce	34
14.2	Abstrakta	35
15	Ostatní publikace.....	35

2 Abstrakt

Důležité faktory ovlivňující funkci štěpu při transplantaci plic jsou krvácení, podávání transfuzí a ischemicko/reperfuzní poškození, což zvyšuje riziko primární dysfunkce štěpu (PGD). V naší studii jsme hodnotili 67 pacientů během let 2018-2020 kteří podstoupili oboustrannou transplantaci plic. Porovnali jsme point-of-care (POC) přístup zaměřený na koagulopatii kombinovaný volumoterpií 5 % albuminem s managementem založeným na klinických zkušenostech anesteziologa. Analýza výsledků byla jasně ve prospěch POC přístupu a 5 % albuminu. V POC skupině jsme sledovali nižší krevní ztrátu, potřebu transfuzních přípravků, lepší funkci štěpu a nižší incidenci PGD. Závěrem lze říci, že POC v kombinaci s volumoterapií 5 % albuminem může omezit spotřebu transfuzních přípravků a zlepšit funkci štěpu po transplantaci plic.

3 Summary in English

Important factors affecting graft function in lung transplantation are bleeding, transfusion administration, and ischemia/reperfusion injury, which increase the risk of primary graft dysfunction (PGD). In our study, we evaluated 67 patients who underwent bilateral lung transplantation during the years 2018-2020. We compared a point-of-care (POC) approach focused on coagulopathy combined with volume therapy with 5% albumin, with management based on the anesthesiologist's clinical experience. The analysis of the results showed that the POC approach combined with 5% albumin were in favour. In the POC group, we observed lower blood loss, lower need for transfusions, better graft function and a lower incidence of PGD. In conclusion, POC combined with volume therapy with 5% albumin can reduce the consumption of transfusion products and improve graft function after lung transplantation.

4 Srážení krve

Hemostáza je proces zabráňující krvácení po poranění, zatímco trombóza je patologický stav vedoucí k tvorbě krevních sraženin v cévách, což může způsobit částečné nebo úplné ucpání a vyvolat problémy jako arteriální embolie nebo žilní tromboembolie.

4.1 Hemostáza

Poškození cévní výstelky vede k zastavení produkce inhibitorů srážení a ke spuštění tvorby trombu třemi hlavními kroky: vazokonstrikcí, vytvořením destičkového trombu a tvorbou fibrinové zátky. Za normálních podmínek je srážení krve regulováno prostřednictvím několika mechanismů, včetně produkce prostacyklinu a aktivace proteinu C, které zabráňují nežádoucí koagulaci.

4.2 Koagulační kaskáda

Klasické pojetí koagulační kaskády zahrnuje vnitřní, vnější a společné cesty. Moderní přístup ji však rozděluje na iniciaci (expozice tkáňovému faktoru), amplifikaci (aktivace dalších faktorů s tvorbou malého množství trombinu) a propagaci (tvorba velkého množství trombinu a pevného koagula)¹.

5 Viskoelastické metody

5.1 Rotační tromboelastometrie (ROTEM)

Rotační tromboelastometrie (ROTEM) je metoda pro analýzu srážení plné krve, která je rychlá a přesná. Umožňuje efektivně řídit léčbu koagulopatie a krvácení. Používání ROTEM v medicíně pomáhá k cílené diagnostice koagulopatie, přispívá k nižší spotřebě krevních derivátů a snižuje finanční náklady na hospitalizaci. Na rozdíl od standardních testů, které trvají 30-90 minut, ROTEM poskytuje specifitější výsledky rychleji, již během 5-10 minut, což umožňuje rychlou a cílenou léčbu.

5.2 ROTEM testy

V rámci ROTEM vyšetření rozlišujeme celou řadu parametrů a jednotlivých vyšetření. Test EXTEM umožňuje posoudit vnější cestu koagulační kaskády. Test

FIBTEM je pak považován za optimální způsob hodnocení aktivity fibrinogenu. Test INTEM Poskytuje informace o vnitřní cestě srážení plné krve. Dalšími specifickými testy jsou APTEM a HEPTTEM.

5.3 Základní ROTEM parametry

Clotting time (CT), Clot formation time (CFT), Maximum clot firmness (MCF), Maximum lysis (ML), Hodnoty A(x)

6 Albumin

V klinické praxi se lidský sérový albumin (HSA) používá k obnovení intravaskulárního objemu, tekutinové léčbě šoku, zvýšení onkotického tlaku krevní plazmy při redukci periferních edémů, v rámci léčby popálenin a dalších situacích spojených s hypovolémií nebo se sníženou syntetickou funkcí jater vedoucí k hypoalbuminémii²⁻⁵. Albumin se vyznačuje klíčovými funkcemi v různých biologických procesech. Funguje jako hlavní extracelulární antioxidant a představuje primární transportní protein v plazmě, odpovědný za zhruba 75 % onkotického tlaku plazmy. Proto je roztok albuminu často využíván jako efektivní prostředek pro nahrazení intravaskulárního objemu. Další důležitou funkcí albuminu je jeho přínos k udržení funkční vaskulární bariéry tím, že podporuje integritu endoteliálního glykokalyxu, což je klíčové zejména u pacientů s významným kapilárním únikem, jaký se často vyskytuje během transplantace plic v důsledku ischemicko-reperfučního poškození, nebo v kontextu systémové zánětlivé reakce (SIRS) zhoršené použitím extrakorporální membránové oxygenace (ECMO)^{2,4,5}. Vazbou kovových iontů (Cu, Fe) na proteiny, jako je HSA, se snižuje jejich reaktivita a omezuje se tak riziko vzniku Fentonovy reakce, díky čemuž HSA pomáhá chránit buňky před poškozením způsobeným hydroxylovými radikály⁵. HSA má významný protektivní účinek na glykokalyx. Poškození glykokalyxu a endoteliální bariéry je známé z několika patologických stavů, které zahrnují ischemicko-reperfuční poškození, hypoxie/reoxygenace, zánět, sepse, hemoragický šok, hypervolémie, hyperglykémie, působení shear stressu na cévní stěnu. V klinickém kontextu může narušení endoteliální

glykokalyxové vrstvy vést u některých pacientů k rozvoji intersticiálního edému⁶. Tento fenomén může být obzvláště vystupňován u pacientů podstupujících transplantaci plic, kdy může docházet k progresi reperfučního edému transplantovaného plicního štěpu⁶.

7 Cíl práce a hypotéza

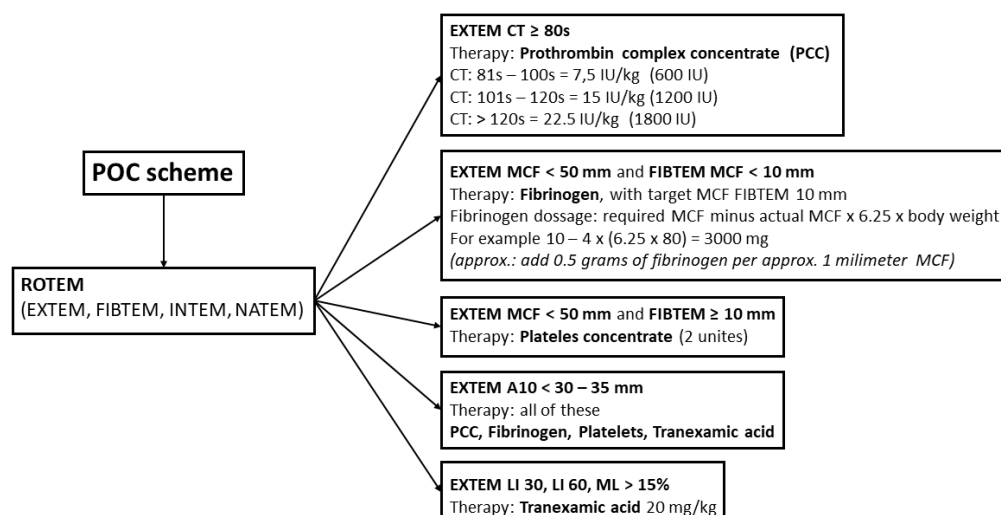
Transplantace plic je konečnou léčbou pro pacienty s terminálním plicním onemocněním. Komplikace jako chronická dysfunkce štěpu (CLAD) a primární dysfunkce štěpu (PGD) snižují pětileté přežití na 55 %. PGD, charakterizované difúzním zastřením na rentgenu a poruchou oxygenace vzniká v prvních 72 hodinách po operaci. Jedna z možností, jak redukovat rozvoj PGD zahrnuje adekvátní volumoterapii a omezení použití transfúzních přípravků. Použití viskoelastických metod, jako je ROTEM a PFA v kombinaci s volumoterapií 5 % albuminem, může snížit spotřebu transfúzních přípravků a zlepšit funkci štěpu po LUTx.

8 Metodika

Jednalo se o prospektivní, randomizovanou studii. Byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Motole pod referenčním číslem EK-1402/17 a byla registrována v databázi ClinicalTrials.gov pod identifikátorem NCT03598907 před začátkem sběru dat. Každý pacient (starší 18 let) zařazený do této studie podepsal informovaný souhlas před započítáním LUTx. Vzhledem k tomu, že se jednalo o pilotní studii, primárně byl počet pacientů nastaven na 120 subjektů (na 4 roky). Průběžná analýza byla naplánována po vyhodnocení přibližně 60 pacientů (po 2 letech). Indikací k LUTx byla konečná stádia onemocnění plic, obzvláště chronická obstrukční choroba bronchopulmonální (COPD), intersticiální plicní fibróza (IPF), cystická fibróza (CF). Ze studie byli vyřazeni pacienti, u kterých byla ECMO podpora zahájena již předoperačně jako bridge-to-transplant, a ti, u kterých nebyla ECMO podpora plánovaně ukončena v rámci chirurgického výkonu, dále pacienti mladší 18 let, jednostranná transplantace,

transplantace srdce a plic dohromady, retransplantace, transplantace vyžadující napojení na konvenční mimotělní oběh (CPB) například z důvodu souběžné operace srdce. Randomizace byla provedena před zařazením prvního pacienta. Jako metoda randomizace byla vybrána počítačem generovaná sada náhodných čísel. Pacienti podstupující transplantaci plic byli randomizováni do dvou skupin: V první skupině „non-POC“ byla léčba perioperačního krvácení, koagulopatie a podávání krevních derivátů (RBC, FFP, PLT) na základě klinických zkušeností anesteziologa. Pokud transfuzní přípravky nestačily k udržení normovolémie, byly použity krystaloidní (Plasmalyte) a koloidní (Želatina) roztoky. V druhé skupině „POC“ byla léčba perioperačního krvácení a koagulopatie řízena dle výsledků viskoelastických metod (ROTEM). Koagulační faktory byly substituovány dle předem stanoveného protokolu, zobrazeného na obrázku č. 1⁴. K udržení normovolémie byl využit roztok 5 % albuminu. V obou skupinách byly před i pooperačně provedeny testy ROTEM a PFA 200 ke zhodnocení dopadu obou přístupů na tvorbu koagula v rámci primární a sekundární hemostázy. Ve skupině POC byl ROTEM také proveden po každých 20% krevní ztráty během operace (vypočteno z odhadovaného objemu krve pacienta).

Obrázek č. 1 Schéma cílené léčby koagulopatie pomocí ROTEM⁴



Vajter et al. 2023; Zkratky: A10: Amplitude at 10 min; CT: clotting time; IU: international unit; LI30, LI60: lysis index at 30 and 60 min, MCF: maximum clot firmness; ML: maximum lysis.

8.1 Charakteristika příjemců LUTx

V tabulce č. 1 je uvedena předoperační a pooperační charakteristika příjemců LUTx.

Tabulka č. 1 Předoperační a intraoperační charakteristika příjemců transplantace plic

Proměnné	non POC (n=36)	POC (n=31)	hodnota <i>p</i>
mužské pohlaví	25 (69 %)	20 (64.5 %)	0.67
věk (roky; mean ± SD)	56.22 ± 9.05	45.69 ± 16.54	0.002
hmotnost (kg; mean ± SD)	76.64 ± 18.21	67.48 ± 16.51	0.036
výška (cm; mean ± SD)	173.81 ± 9.72	169.55 ± 9.57	0.08
Indikace k transplantaci			
CHOPN	15 (41.6%)	12 (38.7%)	0.81
intersticiální plicní fibróza	18 (50%)	9 (29%)	0.08
cystická fibróza	2 (5.6%)	10 (32.3%)	0.005
Sarkoidóza	1 (2.8%)	0	0.35
intraoperační charakteristika			
Torakotomie			
clamshell torakotomie	31 (86%)	23 (74.2%)	0.22
bez sternotomie	5 (14%)	8 (25.8%)	0.22
intraoperační ECMO	31 (86%)	21 (67.7%)	0.07
čas studené ischemie (min; mean ± SD)			
první plíce	242.83 ± 40.23	243.52 ± 40.96	0.91
druhá plíce	353.69 ± 47.21	354.06 ± 58.02	0.24

CHOPN chronická obstrukční choroba bronchopulmonální, ECMO extracorporeal membrane oxygenation, SD směrodatná odchylka

8.2 Anesteziologický postup

Ve skupině non-POC byl management krvácení, koagulopatie a volumoterapie řízen podle klinických zkušeností anesteziologa. Intravaskulární objem v non-POC skupině byl hrazen balancovanými krystaloidními roztoky, koloidními roztoky neobsahující albumin (6 % hydroxyethylškrob, 4 % želatina a FFP). Střední hodnota objemu podaných balancovaných krystaloidů v kombinaci s nealbuminovými koloidy se pohybovala kolem 1000ml na operační výkon,

respektive (IQR 512.5; 987.5–1500) a 775 ml (IQR 500; 500–1000). Triggrem k podání objemové náhrady byl v obou skupinách totožný. V první řadě se jednalo o hemodynamickou stabilitu vyjádřenou dávkou noradrenalinu ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), dále významnou roli hrál nález v rámci jícnové echokardiografie (TEE), kde bylo hodnoceno snížení preloadu levé komory (hodnocení změny frakční plochy v transgastrickém zobrazení na úrovni papilárních svalů v krátké ose přepočítané na 50 % VA ECMO flow). Dalšími hodnotícími parametry oběhové stability byla produkce moči, zachování pulzatilní arteriální křivky invazivně monitorovaného tlaku krve v kontextu s monitorací tlaku v arteria pulmonalis. Ve skupině POC bylo krvácení a koagulopatie řešeno na základě vyšetření POC metod od počátku až po ukončení operačního výkonu. K udržení normovolémie byl v této skupině využit téměř výhradně roztok 5 % albuminu. Střední hodnota objemu podaného 5 % albuminu byla 1750ml (IQR 500; 1500–2000). V obou skupinách byla hranice 100 g/l hemoglobinu stanovena jako trigger k podání krevní transfuze. Jeden ze zásadních parametrů hodnocených v této studii byl reperfuzní edém plicního štěpu (primary graft dysfunction – PGD). K jeho rozvoji dochází zpravidla v prvních 72 hodinách po transplantaci plic. V rámci PGD je standardně hodnocen Horowitzův index (P/F ratio), definovaného jako poměr parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi (PaO_2) v jednotkách mmHg k frakci kyslíku ve vdechované směsi plynů (F_iO_2). Dalším zásadním hodnotícím kritériem byl rentgenový nález na předozadním snímku, vleže každých 24 hodin od ukončení operačního výkonu.

8.3 Definice PGD a provedení

PGD bylo hodnoceno podle posledních doporučení společnosti International Heart and Lung Society (ISHLT)⁷ zobrazeno v tabulce č. 2. Rentgenový snímek hrudníku byl proveden maximálně do 2 hodin od přijetí pacienta na oddělení lůžkové péče po LUTx, následně byl proveden 24, 48 a 72 hodin po operaci. Hodnocení Horowitzova Indexu (HI) bylo provedeno současně s provedením rentgenového vyšetření plic. Byl odebrán vzorek arteriální krve a na bedside

přístroji byla provedena analýza krevních plynů (respektive hodnota parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi – P_{aO_2}). Následně byl HI vypočten podle vzorce

$$HI = \frac{PaO_2(mmHg)}{FiO_2}$$

hodnocení v čase 0 bylo provedeno v době přijetí na lůžko

intenzivní péče. Následně v časech 24, 48 a 72 hodin po transplantaci plic.

Tabulka č. 2 Hodnocení primární dysfunkce štěpu (PGD) po LUTx podle definice International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) 2016

Stupeň	Obustrané infiltráty na RTG plic	PaO_2/FiO_2 poměr
PGD stupeň 0	NE	Jakýkoli
PGD stupeň 1	ANO	>300
PGD stupeň 2	ANO	200 – 300
PGD stupeň 3	ANO	<200

*PGD je hodnoceno 4x v časových intervalech od TUTx. Počínaje reperfuzí plice a posléze každých 24 hodin (T0, T1, T2, T3). FiO_2 frakce vdechovaného kyslíku, PaO_2 parciální tlak kyslíku v arteriální krvi
PGD primary graft dysfunction*

8.4 Tekutinová strategie

Náhrada intravaskulárního objemu byla v obou sledovaných skupinách řízena podle dávky vazopresorické podpory noradrenalinem ($\mu\text{g/kg/min}$), podle nálezu na jícnové echokardiografii, dále podle sledování diurézy a v neposlední řadě podle klinických zkušeností anesteziologa. Ve skupině non-POC byl intravaskulární objem hrazen balancovanými krystaloidními roztoky, syntetickými koloidy neobsahujícími albumin (Hydroxyetylškrob 6 %, 4 % želatina) a čerstvě zmraženou plazmou. Ve skupině POC byl k tekutinovým náhradám využit téměř výhradně roztok 5 % albuminu. Střední hodnota objemu podaných balancovaných krystaloidních roztoků a koloidních roztoků neobsahujících albumin byla ve skupině non-POC 1000ml (IQR 512.5; 987.5–1500) and 775 ml (IQR 500; 500 – 1000). Střední hodnota podaného roztoku 5 % albuminu ve skupině POC byla 1750 ml (IQR 500; 1500—2000).

8.5 Statistické hodnocení

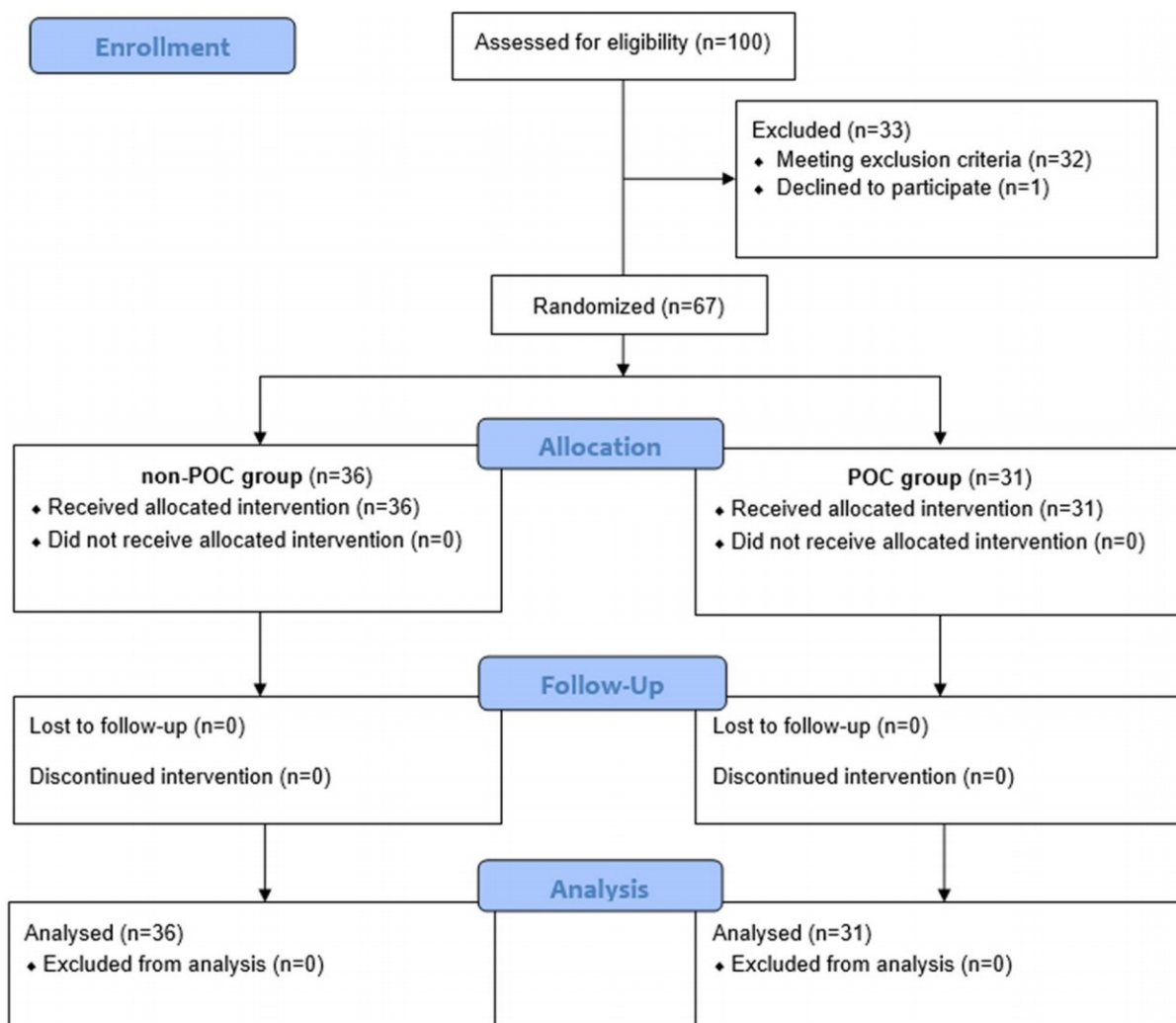
Statistické hodnocení bylo provedeno kombinací dvou statistických programů. Hlavním byl program „R“ verze 3.4.4. (volně dostupný online na <http://www.r-project.org/>). Doplňkovým programem ke statistickému hodnocení byl zvolen

program GraphPad Prism 8. p -hodnota 0,05 byla stanovena jako statisticky významná. Většina dat prošla testováním normality D'Agostino & Pearson testem. Proto byly ve většině případů použity nepárové dvou-výběrové t -testy. Jelikož pacienti ve skupině non-POC byli signifikantně starší oproti POC skupině, byla provedena lineární regresní analýza ke zjištění vlivu věku na perioperační krevní ztrátu a spotřebu krevních derivátů. PGD prvního stupně je sporně klinicky relevantní, proto byly stupně PGD dichotomizovány na dvě skupiny a analyzovány následovně: PGD 0-1 vs PGD 2-3 a pro každý z časových intervalů (0, 24, 48 a 72hod) byl hodnocen exaktní Fischerův test k analýze asociace dichotomizovaných PGD v obou skupinách. Hladiny albuminu v krevním séru v obou skupinách byly hodnoceny před a pooperačně. Díky technickým obtížím u 15 pacientů nebylo možno hladiny albuminu předoperačně zjistit (9 pacientů ve skupině non-POC a 6 pacientů ve skupině POC). Horowitzův index byl zaznamenán v každém ze sledovaných časových obdobích (0, 24, 48 a 72 hod) a hodnoty byly analyzovány pomocí Welchova dvou-výběrového t -testu. Maximální hodnota dávky noradrenalinu ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) v prvních 24 hodinách po operaci byla porovnána v obou sledovaných skupinách, taktéž pomocí Welchova dvou-výběrového t -testu. Pooperační doba strávená na umělé plicní ventilaci a na jednotce intenzivní péče byla analyzována Wilcoxonovým testem. V obou skupinách jsme sledovali a analyzovali jedno-leté a dlouhodobé přežití, které bylo hodnoceno pomocí log-rank testu.

9 Výsledky

Randomizace byla již popsána výše. Zařazení proběhlo v souladu s Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) znázorněno na obrázku č. 2⁴.

Obrázek č. 2 Proces zařazení do studie – Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)



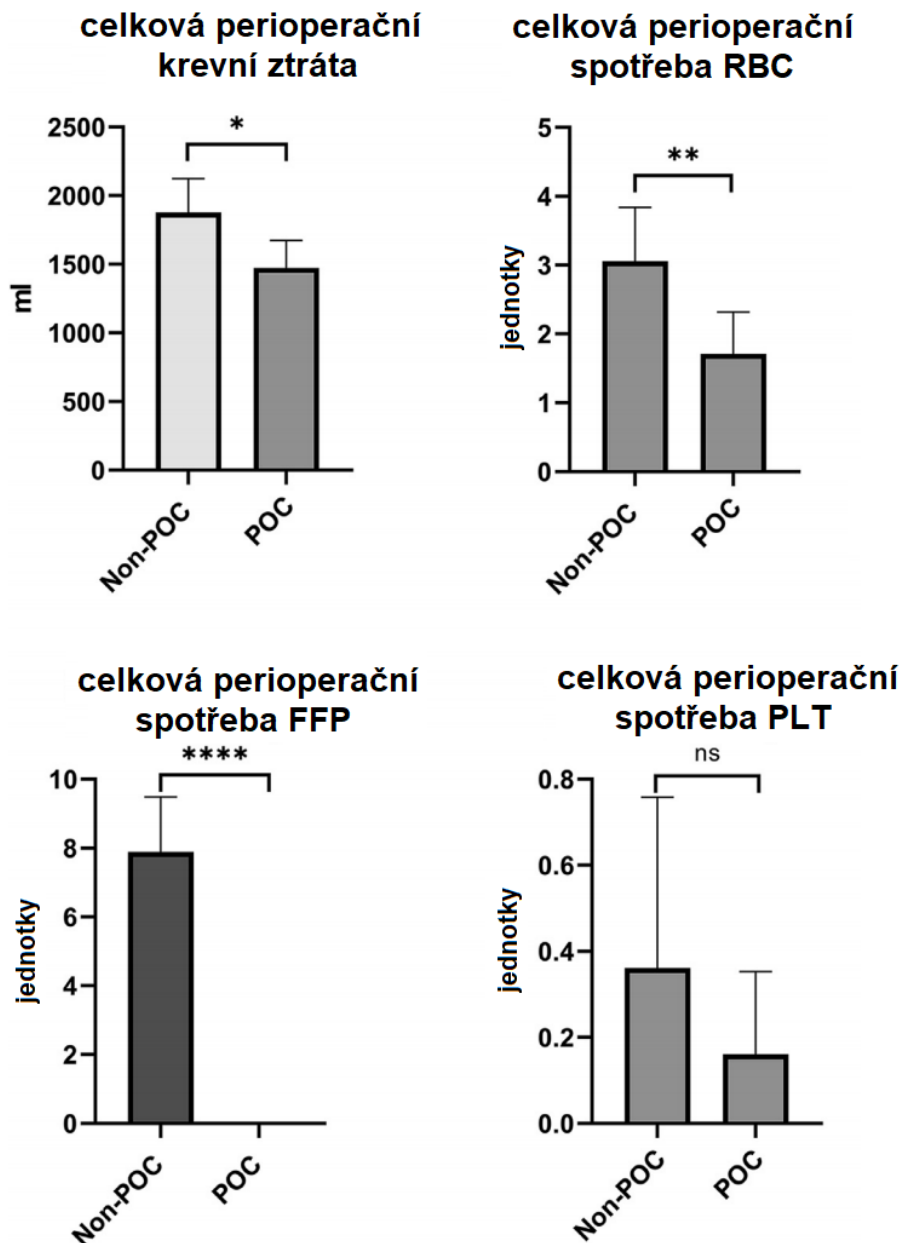
Vajter et al. BMC Pulm Med 2023. Zkratky: POC point of care; n = počet subjektů

9.1 Krvácení a spotřeba transfuzních přípravků

Celkově jsme během této studie pozorovali významnou redukci krevních ztrát (ml) a spotřeby transfuzních přípravků (jednotky) v perioperačním období ve skupině, kde bylo postupováno podle POC přístupu (hodnocena byla krevní ztráta na operačním sále dohromady s krevními ztrátami v prvních 24 hodinách po výkonu na jednotce intenzivní péče v mililitrech). Hodnota p byla 0,013 [rozdíl mezi průměry 405 s 95 % CI 87-724]. Dále jsme pozorovali signifikantní redukci perioperační spotřeby RBC $p = 0,009$ [rozdíl mezi průměry 1,35 s 95 % CI 0,3-2,3] a taktéž došlo k signifikantnímu snížení spotřeby FFP $p < 0,0001$ [rozdíl mezi průměry 7,9 s 95% CI 6,2-9,6] ve skupině POC prakticky FFP podávána nebyla. Celková perioperační spotřeba PLT se nelišila v obou skupinách $p = 0,384$ [rozdíl mezi průměry 0,2 s

95 % CI 0,3-0,7]. Přesná data jsou k dispozici na obrázku č.3 a v tabulce č. 3, 4, 5 a 6. Vzhledem k tomu, že pacienti v non-POC skupině byli statisticky starší v porovnání s POC, byla provedena lineární regresní analýza ke zhodnocení, zda měl věk studované populace vliv na krevní ztrátu a spotřebu krevních derivátů. Na základě tohoto statistického hodnocení věk neměl signifikantní vliv na zkoumané parametry jako perioperační krevní ztráta ($p = 0,8449$), spotřeba RBC ($p = 0,2849$), spotřeba FFP ($p = 0,680$) a spotřebu PLT ($p = 0,575$).

Obrázek č. 3 Grafické znázornění perioperační krevní ztráty a spotřeby krevních derivátů



Zkratky: ml mililitr; POC poin- of-care; RBC transfuze červených krvinek; FFP čerstvě zmražená plazma; PLT trombocyty

Tabulka č. 3 Rozdíly v perioperační krevní ztrátě (počítaná krevní ztráta na operačním sále dohromady se ztrátami 24 hodin po operaci)

Krevní ztráta na operačním sále			
Celková krevní ztráta (ml)	non-POC skupina 1043 ± 547	POC skupina 682 ± 399	p = 0.003
non-POC skupina (ml)	ECMO skupina 1095 ± 554	skupina bez ECMO 625 ± 250	p = 0.042
POC skupina (ml)	ECMO skupina 745 ± 439	skupina bez ECMO 527 ± 227	p = 0.179
ECMO skupina (ml)	non-POC skupina 1095 ± 554	POC skupina 745 ± 439	p = 0.016
skupina bez ECMO (ml)	non-POC skupina 625 ± 250	POC skupina 527 ± 227	p = 0.390
Krevní ztráta 24 hodin po operaci			
Celková krevní ztráta (ml)	non-POC skupina 835 ± 403	POC skupina 790 ± 330	p = 0.626
non-POC skupina (ml)	ECMO skupina 855 ± 404	skupina bez ECMO 674 ± 401	p = 0.404
POC skupina (ml)	ECMO skupina 777 ± 347	skupina bez ECMO 823 ± 336	p = 0.737
ECMO skupina (ml)	non-POC skupina 855 ± 404	POC skupina 777 ± 347	p = 0.462
skupina bez ECMO (ml)	non-POC skupina 674 ± 401	POC skupina 823 ± 336	p = 0.414

Data jsou prezentována jako průměrná hodnota ± SD (směrodatná odchylka). Zkratky: ml mililitr; ECMO extracorporeal membrane oxygenation; POC point of care

Tabulka č. 4 Rozdíly ve spotřebě RBC (spotřeba RBC na operačním sále dohromady se spotřebou RBC 24 hodin po operaci)

Spotřeba RBC na operačním sále			
Celková spotřeba RBC (jednotky)	non-POC skupina 1.05 ± 1.45	POC skupina 0.83 ± 1.15	p = 0.506
non-POC skupina (jednotky)	ECMO skupina 1.18 ± 1.49	skupina bez ECMO 0.00 ± 0.00	p = 0.190
POC skupina (jednotky)	ECMO skupina 1.04 ± 1.25	skupina bez ECMO 0.33 ± 0.70	p = 0.139
ECMO skupina (jednotky)	non-POC skupina 1.18 ± 1.49	POC skupina 1.04 ± 1.25	p = 0.715
skupina bez ECMO (jednotky)	non-POC skupina 0.00 ± 0.00	POC skupina 0.33 ± 0.70	p = 0.538
Spotřeba RBC 24 hodin po operaci			
Celková spotřeba RBC (jednotky)	non-POC skupina 2.00 ± 1.60	POC skupina 0.87 ± 0.92	p = 0.001
non-POC skupina (jednotky)	ECMO skupina 2.18 ± 1.57	skupina bez ECMO 0.50 ± 1.00	p = 0.045
POC skupina (jednotky)	ECMO skupina 1.13 ± 0.88	skupina bez ECMO 0.22 ± 0.66	p = 0.009
ECMO skupina (jednotky)	non-POC skupina 2.18 ± 1.57	POC skupina 1.13 ± 0.88	p = 0.006
skupina bez ECMO (jednotky)	non-POC skupina 0.50 ± 1.00	POC skupina 0.22 ± 0.66	p = 0.561

Data jsou prezentována jako průměrná hodnota ± SD (směrodatná odchylka). Zkratky: ml mililitr; ECMO extracorporeal membrane oxygenation; POC point of care; RBC červené krvinky

Tabulka č. 5 Rozdíly ve spotřebě FFP (spotřeba FFP na operačním sále dohromady se spotřebou FFP 24 hodin po operaci)

Spotřeba FFP na operačním sále			
Celková spotřeba RBC (jednotky)	non-POC skupina 4.08 ± 2.89	POC skupina 0.00 ± 0.00	p < 0.0001
non-POC skupina (jednotky)	ECMO skupina 4.28 ± 2.95	skupina bez ECMO 2.50 ± 1.91	p = 0.251
POC skupina (jednotky)	ECMO skupina 0.00 ± 0.00	skupina bez ECMO 0.00 ± 0.00	p > 0.999
ECMO skupina (jednotky)	non-POC skupina 4.28 ± 2.95	POC skupina 0.00 ± 0.00	p < 0.0001
skupina bez ECMO (jednotky)	non-POC skupina 2.50 ± 1.91	POC skupina 0.00 ± 0.00	p = 0.014
Spotřeba FFP 24 hodin po operaci			
Celková spotřeba RBC (jednotky)	non-POC skupina 3.80 ± 3.27	POC skupina 0.00 ± 0.00	p < 0.0001
non-POC skupina (jednotky)	ECMO skupina 4.15 ± 3.25	skupina bez ECMO 1.00 ± 2.00	p = 0.051
POC skupina (jednotky)	ECMO skupina 0.00 ± 0.00	skupina bez ECMO 0.00 ± 0.00	p > 0.999
ECMO skupina (jednotky)	non-POC skupina 4.15 ± 0.25	POC skupina 0.00 ± 0.00	p < 0.0001
skupina bez ECMO (jednotky)	non-POC skupina 1.00 ± 2.00	POC skupina 0.00 ± 0.00	p = 0.139

Data jsou prezentována jako průměrná hodnota ± SD (směrodatná odchylka). Zkratky: ml mililitr; ECMO extracorporeal membrane oxygenation; POC point of care; FFP čerstvě zmražená plazma

Tabulka č. 6 Rozdíly ve spotřebě PLT (spotřeba PLT na operačním sále dohromady se spotřebou PLT 24 hodin po operaci)

Spotřeba PLT na operačním sále			
Celková spotřeba PLT (jednotky)	non-POC skupina 0.30 ± 1.09	POC skupina 0.09 ± 0.39	p = 0.316
non-POC skupina (jednotky)	ECMO skupina 0.06 ± 0.35	skupina bez ECMO 0.00 ± 0.00	p > 0.999
POC skupina (jednotky)	ECMO skupina 0.09 ± 0.42	skupina bez ECMO 0.00 ± 0.00	p > 0.531
ECMO skupina (jednotky)	non-POC skupina 0.06 ± 0.35	POC skupina 0.09 ± 0.42	p = 0.790
skupina bez ECMO (jednotky)	non-POC skupina 0.00 ± 0.00	POC skupina 0.00 ± 0.00	p > 0.999
Spotřeba PLT 24 hodin po operaci			
Celková spotřeba PLT (jednotky)	non-POC skupina 0.30 ± 1.09	POC skupina 0.09 ± 0.39	p = 0.316
non-POC skupina (jednotky)	ECMO skupina 0.28 ± 1.14	skupina bez ECMO 0.50 ± 1.00	p = 0.305
POC skupina (jednotky)	ECMO skupina 0.13 ± 0.46	skupina bez ECMO 0.00 ± 0.00	p = 0.393
ECMO skupina (jednotky)	non-POC skupina 0.28 ± 1.14	POC skupina 0.13 ± 0.46	p = 0.567
skupina bez ECMO (jednotky)	non-POC skupina 0.50 ± 1.00	POC skupina 0.00 ± 0.00	p = 0.139

Data jsou prezentována jako průměrná hodnota ± SD (směrodatná odchylka). Zkratky: ml mililitr; ECMO extracorporeal membrane oxygenation; POC point of care; PLT krevní destičky

9.2 Rozvoj primární dysfunkce štěpu (PGD)

Výskyt PGD na základě kritérií ISHLT v každém časovém bodě ve skupinách non-POC a POC je zobrazena v tabulce č. 7 a obrázku 4. PGD nultého stupně

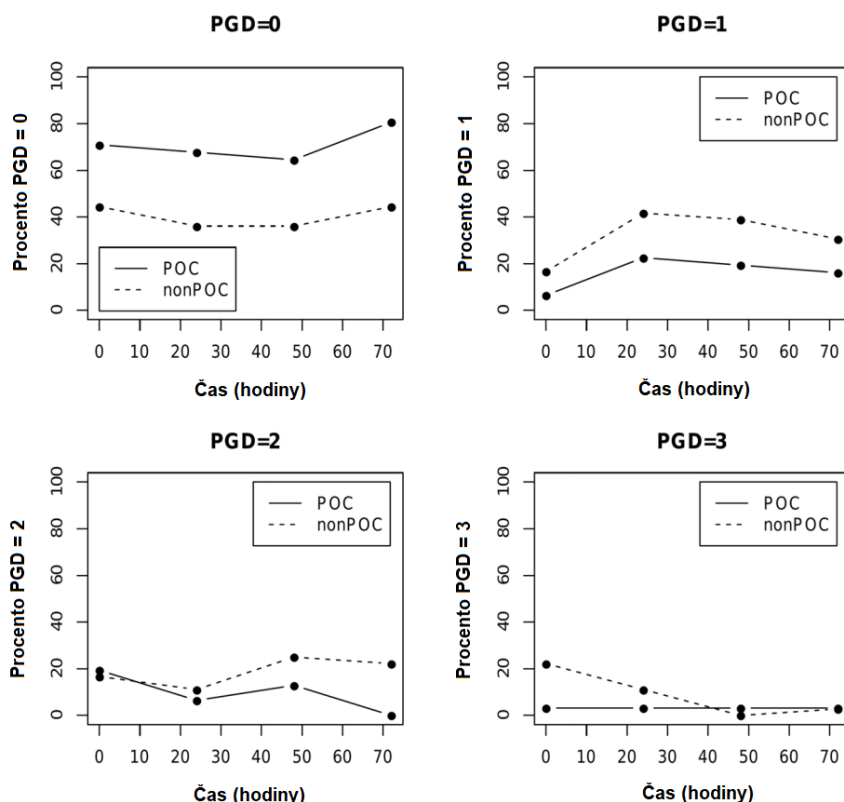
jsme ve skupině POC nezaznamenali signifikantně častěji v žádném ze sledovaných časových úseků, celkový rozdíl v PGD (bez ohledu na stupeň) byl ale statisticky významný v časovém bodě 72 hodin. Stupně PGD 0 a 1 jsou však klinicky sporně relevantní, proto byly stupně PGD dále dichotomizovány a analyzovány do dvou kategorií podle klinické relevance (PGD stupeň 0–1 vs. PGD stupeň 2–3) a výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 8. Významný rozdíl mezi non-POC a POC skupinami jsme našli v časovém bodě 72 hodin, kdy stupeň PGD 0–1 byl pozorován u 75 % (n=27) a 96,8 % (n=30). Současně v 72. hodině se PGD 2–3 stupně vyvinul u 25 % (n=9), respektive 3,2 % (n=1) (p=0,016). Z těchto 9 pacientů s PGD 2–3 stupně ve skupině non-POC v časovém bodě 72 mělo 8 pacientů PGD stupně 2 a 1 pacient měl PGD stupeň 3. Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ve výskytu PGD stupně 3 mezi non-POC a POC skupinou ve všech sledovaných časových bodech.

Tabulka č. 7 Rozvoj primární dysfunkce štěpu u obou skupin ve čtyřech sledovaných časových obdobích. Udaje jsou prezentovány jako n (%)

Čas 0					
stupeň PGD	0	1	2	3	p – hodnota
non-POC	16 (44.4)	6 (16.7)	6 (16.7)	8 (22.2)	0.048
POC	22 (70.9)	2 (6.5)	6 (19.4)	1 (3.2)	
Čas 24					
stupeň PGD	0	1	2	3	p – hodnota
non-POC	13 (36.1)	15 (41.7)	4 (11.1)	4 (11.1)	0.08
POC	21 (67.7)	7 (22.6)	2 (6.5)	1 (3.2)	
Čas 48					
stupeň PGD	0	1	2	3	p – hodnota
non-POC	13 (36.1)	14 (38.9)	9 (25)	0	0.052
POC	20 (64.5)	6 (19.4)	4 (12.9)	1 (3.2)	
Čas 72					
stupeň PGD	0	1	2	3	p – hodnota
non-POC	16 (44.4)	11 (30.6)	8 (22.2)	1 (2.8)	0.003
POC	25 (80.7)	5 (16.1)	0	1 (3.2)	

Data jsou prezentována jako n (%). Zkratky: PGD primary graft dysfunction; POC point of care

Obrázek č. 4 Rozvoj primární dysfunkce štěpu po transplantaci plic 0, 24, 48 a 72 hodin po operaci.



Vajter et al. BMC Pulm Med, 2023. Zkratky: PGD primary graft dysfunction; POC point of care

Tabulka č. 8 V obou skupinách pacientů byly stupně PGD dichotomizovány a analyzovány do dvou kategorií podle jejich klinické relevance (PGD stupeň 0–1 vs PGD stupeň 2–3).

Čas 0			
stupeň PGD	non-POC	POC	p-hodnota
0–1	22 (61.1)	24 (77.4)	0.19
2–3	14 (38.9)	7 (22.6)	
Čas 1			
stupeň PGD	non-POC	POC	p-hodnota
0–1	28 (77.8)	28 (90.3)	0.2
2–3	8 (22.2)	3 (9.7)	
Čas 2			
stupeň PGD	non-POC	POC	p-hodnota
0–1	27 (75)	26 (83.9)	0.55
2–3	9 (25)	5 (16.1)	
Čas 3			
stupeň PGD	non-POC	POC	p-hodnota
0–1	27 (75)	30 (96.8)	0.016
2–3	9 (25)	1 (3.2)	

Data jsou prezentovány jako n (%), Zkratky: PGD primary graft dysfunction; POC point of care

9.3 Hodnocení Horowitzova indexu

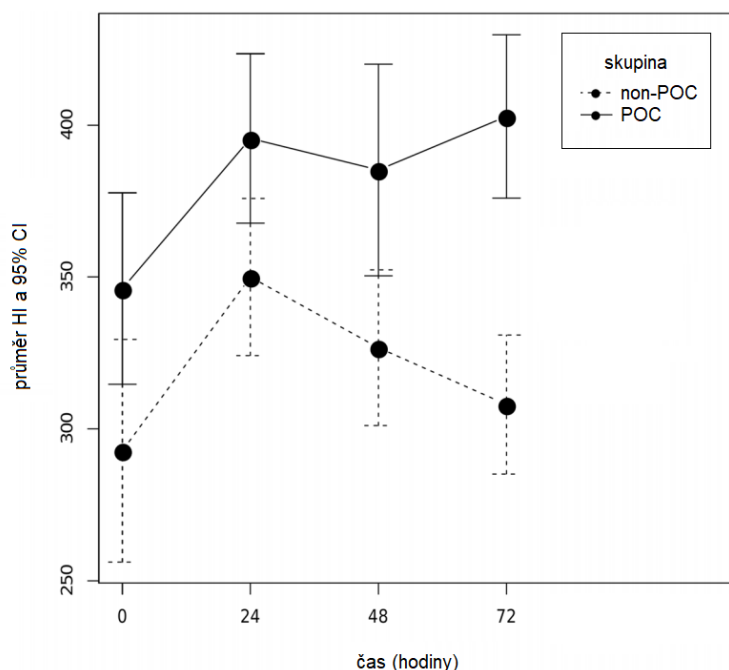
Tabulka č. 9. a Obrázek č. 5. ukazují průměrné hodnoty Horowitzova indexu v každém časovém bodě (0, 24, 48, 72 h) ve skupinách non-POC a POC. Funkce plicního štetu byla významně vyšší ve skupině POC ve všech sledovaných časových bodech. Je zvláště zajímavé, že nejvýznamnější rozdíl mezi skupinami nastal v časovém bodě 72, kdy byl Horowitzův index 308,03 ve skupině bez POC oproti 402,87 ve skupině POC ($p < 0,001$, rozdíl mezi průměry: 94,84, 95 % CI: 60,18–129,51).

Tabulka č. 9 Horowitzův index a jeho rozdíly mezi non-POC a POC skupinou v každém sledovaném čase období. Horowitzův index je definován jako parciální arteriální tlak kyslíku (PaO₂) v mmHg dělený frakcí vdechovaného kyslíku (FiO₂). Hodnoty jsou zobrazeny společně s intervaly spolehlivosti (CI), aby ilustrovaly rozdíl v průměrných hodnotách Horowitzova indexu mezi skupinami.

Čas	non-POC	POC	t test		
			rozdíl	95 % CI	p – hodnota
0	292.83	346.19	53.36	(5.91, 100.82)	0.028
24	350	395.61	45.61	(8.29, 82.93)	0.017
48	326.72	385.26	58.54	(16.06, 101.01)	0.008
72	308.03	402.87	94.84	(60.18, 129.51)	<0.001

Zkratky: POC point of care; CI confidence interval

Obrázek č. 5 Horowitzův index ve všech časových bodech (0, 24, 48, 72 h) po transplantaci plic.



Hodnoty jsou uvedeny jako průměr a 95 % CI. Zkratky: HI: Horowitzův index; CI: interval spolehlivosti; POC: point of care

9.4 Dávka noradrenalinu

Byla zkoumána maximální dávka vazopresorické podpory noradrenalinem ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) u obou sledovaných skupin non-POC a POC během prvních 24 hodin po operaci. Ve skupině non-POC byla maximální dávka noradrenalinu signifikantně vyšší 0,379 oproti POC skupině 0,193 ($p < 0,001$, rozdíl mezi průměry: 0,186, 95 % CI: 0,105–0,267).

9.5 Sérové hladiny albuminu

Sérové hladiny albuminu (g/l) byly měřeny před a po transplantaci plic. Statisticky významný rozdíl nebyl nalezen předoperačně, kde byla průměrná hladina sérového albuminu ve skupině POC a non-POC (44,43 vs 44,19); $p=0,84$, rozdíl mezi průměry: 0,24, 95% CI: (-2,11) -2,58. Nicméně významný statistický rozdíl jsme našli v obou skupinách pooperačně, kdy byly hladiny sérového albuminu signifikantně vyšší ve skupině POC oproti non-POC (41,55 vs 29,37), s $p < 0,001$, rozdíl mezi průměry 12,18 a 95% CI: (9,81) -14,55.

9.6 Doba strávená na umělé plicní ventilaci, délka hospitalizace a jednoleté přežití

Doba strávená na umělé plicní ventilaci a délka pobytu na jednotce intenzivní péče po transplantaci plic byla ve skupině POC nižší než ve skupině non-POC, nicméně tento rozdíl nepřekročil hranici statistické významnosti. Přesná data jsou uvedena v tabulce č. 10. Během prvního roku po transplantaci zemřelo více pacientů ve skupině non-POC, tento rozdíl oproti POC skupině nebyl shledán statisticky významným (10 pacientů zemřelo ve skupině non-POC vs. 4 pacienti ve skupině POC; $p=0,17$). V obou skupinách byla 30denní mortalita 0 %. Ve skupině POC byla 90denní mortalita 3,2 % ($n=1$, pacient s cystickou fibrózou zemřel 64. den kvůli fulminantní infekci *Burkholderia cenocepacia*). Ve skupině non-POC byla 90denní mortalita 2,8 % ($n=1$, pacient s plicní fibrózou zemřel 53. den kvůli bronchopneumonii způsobené *Pseudomonas aeruginosa*). Příčiny úmrtí po 90. dni po LUTx byly: infekce (8 pacientů) a kardiorenální selhání (1 pacient) ve skupině non-POC; infekce (1 pacient), karcinom pankreatu (1 pacient),

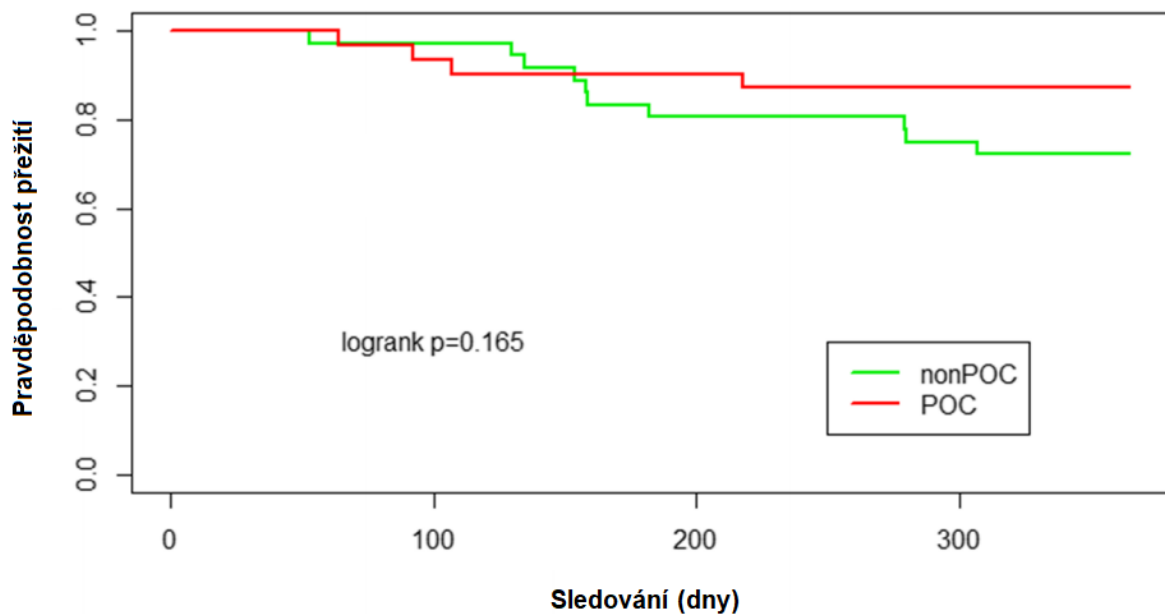
mozková mrtvice (1 pacient) ve skupině POC. Jedno-leté přežití je znázorněno v Kaplan-Meierově křivce, na obrázku č. 6.

Tabulka č. 10 Délka umělé plicní ventilace ventilace a délka pobytu na jednotce intenzivní péče po transplantaci plic ve skupině non-POC vs POC

	non-POC skupina			POC skupina			Wilckosonův test p-hodnota
	Průměr	medián	IQR	průměr	medián	IQR	
UPV (hodiny)	147.8	35.5	50.5	90.3	25	36	0.17
Doba strávená v intenzivní péči	13	6	3.3	9.5	5	4	0.27

Zkratky: POC point of care; UPV umělá plicní ventilace; IQR interquartile range

Obrázek č. 6 Kaplan-Meierova křivka přežití pro pacienty ve skupině non-POC (zelená čára) vs. skupina POC (červená čára)



Zkratky: POC point of care

10 Klinické využití

Samotná studie má kromě vědeckého významu, kde výsledky mluví jednoznačně ve prospěch využití POC viskoelastických metod v hodnocení hemostázy, tak i významný klinický dopad. Na základ

ě dat, které vzešly z této studie bylo možno vytvořit všeobecně přijatý „Manuál anestézie během transplantace plic“ který standardizuje základní aspekty anesteziologické perioperační péče a klade důraz na POC management koagulopatie a strategii volémie během LUTx.

11 Diskuse

11.1 Krvácení a management koagulopatie

Jednalo se o pilotní studii provedenou na vzorku pacientů podstupujících oboustrannou transplantaci plic, což je obecně operační výkon doprovázený významnější krevní ztrátou a nutností substituce krevními deriváty. V rámci prevence plicního reperfučního edému (PGD) byla většina transplantací provedena s intraoperační VA ECMO podporou. Smith a kol. provedli podobnou studii u pacientů podstupujících transplantaci plic; nicméně použili konvenční kardiopulmonální bypass místo ECMO. Přesto také popisují snížené perioperační krevní ztráty a spotřebu krevních derivátů⁸. Ve srovnání s touto studií jsme byli schopni provést operaci v POC skupině bez podání čerstvě zmražené plazmy (FFP). Tento fakt můžeme vysvětlit charakterem naší studie. Byla prospektivní, randomizovaná a kvůli skutečnosti, že místo konvenčního kardiopulmonálního bypassu byla použita intraoperační ECMO podpora. Vzhledem k tomu, že některé operační výkony byly provedeny bez ECMO, porovnali jsme výsledky mezi skupinami ECMO odděleně od non-ECMO k odstranění zkreslení. Zjistili jsme signifikantně sníženou celkovou perioperační krevní ztrátu a sníženou spotřebu krevních derivátů ve skupinách ECMO pacientů řízených přístupem POC vs on-POC (tabulky č. 5–9). Je zajímavé, že vyšší výskyt pacientů s CF ve skupině POC v naší studii nevedl ke zvýšené perioperační spotřebě RBC a FFP. Nicméně recentně publikovaná studie Fesslera et al. prokázala vyšší perioperační využití RBC a FFP ve srovnání s pacienty s CHOPN a plicní fibrózou, kteří převládali v naší skupině non-POC⁹. Protože v našich skupinách POC nebyla FFP využita, bylo by možné pochybovat o tom, jak vypadal koagulační profil u těchto pacientů. Jak ukazují obrázky č. 8 a 9, tvorba sraženiny u těchto pacientů nevykazuje žádné zhoršení ve srovnání se skupinami non-POC. Testy ROTEM jako EXTEM a INTEM ukazují, že neexistuje žádný významný nedostatek koagulačních faktorů vnější a vnitřní koagulační cesty ve skupině POC. Nebyl ani problém s tvorbou sraženiny primární hemostázy, jak ukazují hodnoty PFA 200, což znamená, že lze

vyločit významný nedostatek Von Willebrandova faktoru. Ve skupině s POC bylo pozorováno pouze malé snížení hladiny fibrinogenu v testu FIBTEM, což však nebylo klinicky relevantní, protože základní globální testy, jako EXTEM a INTEM, byly fyziologické a ztráta krve byla v této skupině snížena. Autoři zabývající se transplantologií jater, také publikovali údaje podporující přístup POC ROTEM k perioperační diagnostice a léčbě krvácení během transplantací jater. Popisují také snížení perioperačních krevních ztrát, spotřeby krevních derivátů a také zlepšený outcome pacientů¹⁰. Další autoři uvádějí, že přístup POC ROTEM nemá negativní vliv na mortalitu pacientů po transplantacích jater, což je taktéž v souladu s našimi zjištěními¹¹. Autoři Ichikawa et al. prezentují data z kardiochirurgických operací, které taktéž podporují přístup a management perioperačního krvácení pomocí POC ROTEM, poukazují na snížení krevní ztráty, spotřebu transfuzních přípravků a zkrácenou dobu strávenou na lůžku po operaci¹². Použití POC přístupu pomocí ROTEM při řešení významného krvácení, které ve finále přináší i redukci krevních ztrát a snižování spotřeby transfuzních přípravků, se také ukázalo jako užitečné a opodstatněné u pacientů po traumatu a v porodnictví^{13,14}. Výsledky naší studie spolu s výše uvedenou literaturou poukazují na to, že ROTEM a jeho použití v přístupu POC k perioperační léčbě krvácení se jeví jako slibné pro úsporu transfuzních přípravků. Závěrem lze říci, že management perioperačního krvácení a koagulopatie na základě výsledků ROTEM se zdá být slibným způsobem, jak snížit perioperační krevní ztráty, spotřebu RBC a PLT a zabránit spotřebě FFP bez rizika tvorby sraženin při sekundární a primární hemostáze. Tento přístup lze snadno použít v mnoha lékařských oborech po celém světě. Pomáhá lékařům šetřit krevní deriváty.

11.2 Primární dysfunkce štěpu

PGD negativně přispívá ke zvýšení krátkodobé i dlouhodobé morbiditě a mortality po LUTx^{15,16}. I když přesná patogeneze není zcela objasněna, s rozvojem PGD je spojeno mnoho rizikových faktorů, včetně proměnných specifických pro dárce a příjemce¹⁷. Je evidentní, že k PGD přispívá i celá řada

rizikových faktorů, jako je hypotenze, přetížení tekutinami, vaskulární komplikace spojené s cévními anastomózami, neadekvátní umělá plicní ventilace a pneumonie⁷. V neposlední řadě se ukazuje, že i intraoperační anesteziologická péče má významný vliv na celkový outcome pacienta po LUTx¹⁸. Bylo prokázáno, že ischemicko-reperfuzní poškození po implantaci plicního aloštěpu vede k rozvoji PGD⁷. Je zajímavé, že plicní endoteliální glykokalyx je zvláště náchylný k ischemicko-reperfuznímu poškození a zhoršená funkce glykokalyxu je spojována s respiračním selháním a rozvoj ARDS u myši¹⁹. Reperfuzní poškození plicního štěpu při transplantaci plic můžeme do jisté míry redukovat použitím VA ECMO intraoperační podpory. Tato podpora umožňuje řízený průtok krve přes plicní parenchym a může sloužit jako optimální kontrola zatížení plicního štěpu proudící krví (flow control). Na tento fakt upozorňují ve své práci autoři Hoetzenecker et al. Prokázali, že intraoperační podpora VA ECMO poskytuje optimální reperfuzní podmínky, které se promítají do vynikající funkce štěpu²⁰. Přestože je obecně doporučováno rutinní použití intraoperační ECMO, stále existuje nezanedbatelné riziko nežádoucího krvácení spojeného s touto metodou. Tomas et al. uvádí, že dosažení optimální antikoagulační rovnováhy v rámci prevence krvácení a trombózy u pacientů s ECMO podporou je extrémně složité a odborníci na hemostázu by měli být součástí ECMO týmu²¹. Transfuze velkého množství krevních derivátů, zejména FFP ke zvládnutí intraoperačního krvácení během LUTx je nezávislým rizikovým faktorem pro rozvoj PGD, asociovaným s transfusion-related acute lung injury (TRALI)²²⁻²⁴. Diamond et al. uvedli, že podání objemu více než 1000ml RBC během intraoperační fáze, představuje až dvojnásobné zvýšení rizika rozvoje PGD třetího stupně²⁵. Kromě výše uvedeného TRALI, může být samotná transfuze krevních derivátů spojena s oběhovým přetížením asociovaným s transfusion-associated circulatory overload (TACO), plicními infekcemi a prodlouženým pobytem v intenzivní péči²⁶. Incidence TACO se uvádí jako nejvyšší po transfuzi FFP, následované transfuzí erytrocytů a krevními destičkami²⁷. Dle dostupné literatury je evidentní, že

perioperační cílený POCT management koagulopatie tyto možné příčiny eliminuje tím, že snižuje spotřebu krevních derivátů²⁸. Již dříve jsme prokázali, že tento perioperační přístup prakticky eliminoval potřebu FFP ve skupině POC během LUTx²⁹. To je zvláště zajímavé, pokud zvážíme i možný negativní efekt objemové expanze spojené s podáváním FFP, který může negativně přispívat k rozvoji PGD.

11.3 Intravaskulární objemová náhrada 5 % albuminem

I přes výše uvedená negativa podávání transfuzních přípravků, je pro udržení normovolémie během operace nutné určité množství tekutin. Nadměrné perioperační podávání krystaloidů a koloidů však může být spojeno s přetížením tekutinami, což taktéž zvyšuje riziko rozvoje PGD. V naší studii byl 5% roztok albuminu použit jako objemová substituční terapie ve skupině POC. Albumin je středně velká molekula s molekulovou hmotností 66–69 kDa a je nejhojnějším proteinem v lidské plazmě (40 g/l z celkových 70 g/l). Albumin je syntetizován výhradně v játrech a hraje důležitou roli v mnoha procesech. Slouží například jako hlavní extracelulární antioxidant a hlavní transportér v plazmě, zodpovědný za 75 % onkotického plazmatického tlaku. Proto je roztok albuminu považován za ideální tělu vlastní koloidní roztok k objemovým náhradám³⁰. Další klíčovou rolí albuminu se jeví jeho pozitivní vliv na endoteliální glykokalyx, kde udržuje funkční cévní bariéru, zejména u pacientů, kde je přítomen zvýšený kapilární únik^{31,32}. K tomu obvykle dochází během LUTx jako součást ischemicko-reperfučního poškození plicního štěpu nebo jako součást syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) zhoršeného okruhem ECMO. Tekutinová strategie během všech typů chirurgických výkonů ovlivňuje pooperační výsledky³³. Neadekvátní volumoterapie může být spojena s mitochondriální dysfunkcí a potenciací zánětlivých změn, což může vést ke snížení funkce plicního štěpu^{19,34}. Předmětem diskuse zůstává použití koloidů v objemové substituční terapii. Uhlig et al. provedl metaanalýzu třech randomizovaných kontrolovaných studií porovnávajících albumin s krystaloidními roztoky pro expanzi intravaskulárního

objemu u kriticky nemocných pacientů s ARDS. Na základě zjištění z jejich přehledu, volumoterapie albuminem zlepšila oxygenaci, ale neovlivnila mortalitu³⁵. Torres et al. studovali vliv různých druhů podávaných tekutin na vaskulární endotel a mikrocirkulaci. Zjistili, že podávání roztoků bohatých na proteiny, jako je albumin, přispívalo k obnově endoteliálního glykokalyxu³⁶. Mendes et al. provedli podobné výzkumy na potkaním modelu s akutním poškozením plic (ALI) a jejich výsledky odhalily, že jak izo-onkotické, tak hyperonkotické roztoky albuminu byly spojeny se sníženým poškozením plic ve srovnání s roztokem Ringer laktátu³⁷. Moreno Garijo et al. popsal důležitost albuminu jako primární substituční tekutiny při transplantaci plic v Torontském plicním transplantačním programu³⁸. Údaje podporující intraoperační využití albuminu v jejich přehledu však chyběly.

11.4 Funkce plicního štěpu

V naší studii cílená léčba koagulopatie v kombinaci s využitím 5% roztoku albuminu podávaného výhradně jako objemová substituční terapie během LUTx vedly k významnému zlepšení funkce plicního štěpu v prvních pooperačních 72 h ve skupině POC ve srovnání se skupinou non-POC měřenou pomocí Horowitzova indexu. Tato strategie také vedla k výraznému poklesu PGD 2. a 3. stupně v čase 72 h ve skupině POC. To je obzvláště zajímavé, protože většina studií zkoumá výskyt pouze 3. stupně PGD po 72 hodinách. V naší studii však nebyl žádný statisticky významný rozdíl ve výskytu PGD třetího stupně mezi skupinami non-POC a POC ve všech sledovaných časových bodech. Navíc průměrná maximální dávka noradrenalinu během prvních 24 h byla ve skupině POC významně nižší než ve skupině non-POC, kde albumin využit nebyl. Toto zjištění podporuje teorii, že albumin jako objemová substituční terapie během LUTx zajistil větší hemodynamickou stabilitu ve skupině POC během prvních 24 hodin po operaci, a to jak prostřednictvím objemové náhrady, tak jeho hypotetického protizánětlivého účinku na snížení SIRS³⁰. Naše data naznačují, že podávání 5 % albuminu během LUTx může mít protektivní vliv na funkci glykokalyxu, čímž

může ovlivnit přítomnost vasoplegie a systémové zánětlivé odpovědi. Navíc výrazně vyšší pooperační hladiny sérového albuminu ve skupině POC mohou dále výše zmíněnými mechanismy přispívat k lepší pooperační funkci štěpu a oběhové stabilitě.

12 Závěr

V celkovém kontextu naše studie jasně ukázala, že integrace viskoelastických metod a použití 5 % albuminu jako tekutinové náhrady mohou mít významný pozitivní vědecký i klinický dopad v perioperačním přístupu k pacientům podstupujících transplantaci plic. Tato zjištění představují důležitý krok vpřed v oblasti chirurgie a intenzivní péče, nabízejí nové možnosti pro zlepšení výsledků pacientů a naznačují směr budoucího výzkumu a praxe. Naše práce potvrzuje, že pokročilé diagnostické a terapeutické přístupy, jako jsou viskoelastické metody a tekutinové náhrady, hrají zásadní roli ve zlepšení perioperační péče a výsledků u pacientů podstupujících transplantaci plic. Tyto inovativní metody přinášejí nové naděje a možnosti pro pacienty, lékaře a zároveň vyzývají k dalšímu výzkumu a vývoji v této důležité oblasti medicíny.

13 Použitá literatura

1. Anesteziologie (nejen) k atestaci 2., přepracované a doplněné vydání – Academia. Knihkupectví a nakladatelství Academia. Accessed March 10, 2024. <http://www.academia.cz/anesteziologie-nejen-k-atestaci-2-prepracovane-a-doplnene-vydani--vymazal-tomas--grada--2023>
2. Moman RN, Gupta N, Varacallo M. Physiology, Albumin. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed November 20, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459198/>
3. Farag E, Ebrahim ZY. The Perioperative Use of Albumin. *Perioper Fluid Manag*. Published online June 23, 2016:215-234. doi:10.1007/978-3-319-39141-0_9
4. Vajter J, Vachtenheim J, Prikrylova Z, et al. Effect of targeted coagulopathy management and 5% albumin as volume replacement therapy during lung

- transplantation on allograft function: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):80. doi:10.1186/s12890-023-02372-0
5. Taverna M, Marie AL, Mira JP, Guidet B. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Ann Intensive Care.* 2013;3:4. doi:10.1186/2110-5820-3-4
 6. Aldecoa C, Llau JV, Nuvials X, Artigas A. Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation: a review. *Ann Intensive Care.* 2020;10:85. doi:10.1186/s13613-020-00697-1
 7. Snell GI, Yusen RD, Weill D, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part I: Definition and grading-A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2017;36(10):1097-1103. doi:10.1016/j.healun.2017.07.021
 8. Smith I, Pearse BL, Faulke DJ, et al. Targeted Bleeding Management Reduces the Requirements for Blood Component Therapy in Lung Transplant Recipients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(2):426-433. doi:10.1053/j.jvca.2016.06.027
 9. Fessler J, Davignon M, Sage E, et al. Intraoperative Implications of the Recipients' Disease for Double-Lung Transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(2):530-538. doi:10.1053/j.jvca.2020.07.039
 10. Abeyundara L, Mallett SV, Clevenger B. Point-of-Care Testing in Liver Disease and Liver Surgery. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(4):407-415. doi:10.1055/s-0037-1599154
 11. Safety of coagulation factor concentrates guided by ROTEM™-analyses in liver transplantation: results from 372 procedures | BMC Anesthesiology | Full Text. Accessed March 6, 2024. <https://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12871-019-0767-x>
 12. Ichikawa J, Marubuchi T, Nishiyama K, et al. Introduction of thromboelastometry-guided administration of fresh-frozen plasma is associated with decreased allogeneic blood transfusions and post-operative blood loss in cardiopulmonary-bypass surgery. *Blood Transfus.* 2018;16(3):244-252. doi:10.2450/2017.0265-16
 13. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA. Rotational Thromboelastometry (ROTEM®). In: Gonzalez E, Moore HB, Moore EE, eds. *Trauma Induced*

Coagulopathy. Springer International Publishing; 2016:267-298.
doi:10.1007/978-3-319-28308-1_18

14. Khanna P, Sinha C, Singh AK, Kumar A, Sarkar S. The role of point of care thromboelastography (TEG) and thromboelastometry (ROTEM) in management of Primary postpartum haemorrhage: A meta-analysis and systematic review. *Saudi J Anaesth*. 2023;17(1):23-32.
doi:10.4103/sja.sja_529_22
15. Cantu E, Diamond JM, Suzuki Y, et al. Quantitative Evidence for Revising the Definition of Primary Graft Dysfunction after Lung Transplant. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(2):235-243. doi:10.1164/rccm.201706-1140OC
16. Whitson BA, Prekker ME, Herrington CS, et al. Primary graft dysfunction and long-term pulmonary function after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2007;26(10):1004-1011.
doi:10.1016/j.healun.2007.07.018
17. de Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):490-511.
doi:10.1164/rccm.200207-670SO
18. Martin AK, Yalamuri SM, Wilkey BJ, et al. The Impact of Anesthetic Management on Perioperative Outcomes in Lung Transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(6):1669-1680.
doi:10.1053/j.jvca.2019.08.037
19. Sladden TM, Yerkovich S, Grant M, et al. Endothelial Glycocalyx Shedding Predicts Donor Organ Acceptability and Is Associated With Primary Graft Dysfunction in Lung Transplant Recipients. *Transplantation*. 2019;103(6):1277-1285. doi:10.1097/TP.0000000000002539
20. Hoetzenecker K, Benazzo A, Stork T, et al. Bilateral lung transplantation on intraoperative extracorporeal membrane oxygenator: An observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;160(1):320-327.e1.
doi:10.1016/j.jtcvs.2019.10.155
21. Thomas J, Kostousov V, Teruya J. Bleeding and Thrombotic Complications in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(1):20-29. doi:10.1055/s-0037-1606179
22. Diamond JM, Arcasoy S, Kennedy CC, et al. Report of the International Society for Heart and Lung Transplantation Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part II: Epidemiology, risk factors, and outcomes-A 2016

- Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2017;36(10):1104-1113. doi:10.1016/j.healun.2017.07.020
23. Christie JD, Shah CV, Kawut SM, et al. Plasma levels of receptor for advanced glycation end products, blood transfusion, and risk of primary graft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(10):1010-1015. doi:10.1164/rccm.200901-0118OC
 24. lung injury trali: Topics by Science.gov. Accessed March 6, 2024. <https://www.science.gov/topicpages/l/lung+injury+trali>
 25. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(5):527-534. doi:10.1164/rccm.201210-1865OC
 26. Ong LP, Thompson E, Sachdeva A, et al. Allogeneic blood transfusion in bilateral lung transplantation: impact on early function and mortality. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2016;49(2):668-674; discussion 674. doi:10.1093/ejcts/ezv155
 27. Klanderma RB, Bosboom JJ, Korsten H, et al. Colloid osmotic pressure of contemporary and novel transfusion products. *Vox Sang*. 2020;115(8):664-675. doi:10.1111/vox.12932
 28. Perioperative Management of Bleeding and Transfusion for Lung Transplantation - PubMed. Accessed March 7, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31409203/>
 29. Durila M, Vajter J, Garaj M, et al. Rotational thromboelastometry reduces blood loss and blood product usage after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2021;40(7):631-641. doi:10.1016/j.healun.2021.03.020
 30. Role of albumin in diseases associated with severe systemic inflammation: Pathophysiologic and clinical evidence in sepsis and in decompensated cirrhosis - PubMed. Accessed March 7, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26831575/>
 31. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? | Critical Care | Full Text. Accessed March 7, 2024. <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc13991>
 32. Cs A, Rn R. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia*. 2014;69(7). doi:10.1111/anae.12661

33. Shin CH, Long DR, McLean D, et al. Effects of Intraoperative Fluid Management on Postoperative Outcomes: A Hospital Registry Study. *Ann Surg*. 2018;267(6):1084-1092. doi:10.1097/SLA.0000000000002220
34. Geube MA, Perez-Protto SE, McGrath TL, et al. Increased Intraoperative Fluid Administration Is Associated with Severe Primary Graft Dysfunction After Lung Transplantation. *Anesth Analg*. 2016;122(4):1081-1088. doi:10.1213/ANE.0000000000001163
35. Uhlig C, Silva PL, Deckert S, Schmitt J, de Abreu MG. Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 2014;18(1):R10. doi:10.1186/cc13187
36. Low-volume resuscitation with normal saline is associated with microvascular endothelial dysfunction after hemorrhage in rats, compared to colloids and balanced crystalloids | Critical Care | Full Text. Accessed March 7, 2024. <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-017-1745-7>
37. Effects of crystalloid, hyper-oncotic albumin, and iso-oncotic albumin on lung and kidney damage in experimental acute lung injury - PMC. Accessed March 7, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6636113/>
38. Moreno Garijo J, Cypel M, McRae K, Machuca T, Cunningham V, Slinger P. The Evolving Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Lung Transplantation: Implications for Anesthetic Management. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(7):1995-2006. doi:10.1053/j.jvca.2018.10.007

14 Publikace

14.1 Původní práce, které jsou podkladem k sepsání disertační práce

- 1) Vajter J, Vachtenheim J, Prikrylova Z, et al. Effect of targeted coagulopathy management and 5% albumin as volume replacement therapy during lung transplantation on allograft function: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):80. doi:10.1186/s12890-023-02372-0 **(IF 3.03)**
- 2) Durila M, Vajter J, Garaj M, et al. Rotational thromboelastometry reduces blood loss and blood product usage after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2021;40(7):631-641. doi:10.1016/j.healun.2021.03.020 **(IF 9,3)**

14.2 Abstrakta

- 1) Point of Care Management of Perioperative Bleeding or Coagulopathy and Volume Replacement Strategy with Albumin 5% Seems to Reduce Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation (Preliminary Results). J. Vajter, M. Durila, J. Berousek, T. Vymazal, Z. Prikrylova, R. Lischke. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2019 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.01.831>
- 2) Point of Care Management of Perioperative Coagulopathy Reduces Blood Loss and Consumption of Blood Transfusion Products (Preliminary Results), M. Durila, J. Vajter, R. Lischke, J. Berousek, T. Vymazal. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2019 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.01.822>
- 3) Volume Replacement Strategy with Albumin 5 % and Bedside Coagulopathy Management Improves Cardiopulmonary Stability by Decreasing Norepinephrine Dosage and by Increasing P/F Ratio in Patients Undergoing Lung Transplantation (Preliminary Results), J. Vajter, M. Durila. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2022 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.01.1083>

15 Ostatní publikace

- 1) Bolus Dosage of Heparin According to ACT Versus Continuous Dosage of Heparin According to ROTEM for ECMO Anticoagulation in Lung Transplantation - Effect on Perioperative Blood Loss J. Vajter, M. Garaj, R. Lischke, M. Durila, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.healun.2023.02.724>
- 2) Garaj M, Durila M, Vajter J, Solcova M, Marecek F, Hrachovinová I. Extracorporeal membrane oxygenation seems to induce impairment of primary hemostasis pathology as measured by a Multiplate analyzer: An observational retrospective study. *Artif Organs*. 2022 May;46(5):899-907. doi: 10.1111/aor.14142. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34904233.
- 3) Modrák M, Bürkner PC, Sieger T, Slisz T, Vašáková M, Mesežnikov G, Casas-Mendez LF, Vajter J, Táborský J, Kubricht V, Suk D, Horejsek J, Jedlička M, Mifková A, Jaroš A, Kubiska M, Váchalová J, Šín R, Veverková M, Pospíšil Z, Vohryzková J, Pokrievková R, Hrušák K,

Christozova K, Leos-Barajas V, Fišer K, Hyánek T. Disease progression of 213 patients hospitalized with Covid-19 in the Czech Republic in March-October 2020: An exploratory analysis. PLoS One. 2021 Oct 6;16(10):e0245103. doi: 10.1371/journal.pone.0245103. PMID: 34613965; PMCID: PMC8494367.

- 4) Durila M, Vajter J, Garaj M, Pollert L, Berousek J, Vachtenheim J Jr, Vymazal T, Lischke R. Rotational thromboelastometry reduces blood loss and blood product usage after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2021 Jul;40(7):631-641. doi: 10.1016/j.healun.2021.03.020. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33934981.
- 5) Durila M, Vajter J, Garaj M, Smetak T, Hedvicak P, Berousek J, Vymazal T. Acquired primary hemostasis pathology detected by platelet function analyzer 200 seen during extracorporeal membrane oxygenation is sufficient to prevent circuit thrombosis: A pilot study. J Heart Lung Transplant. 2020 Sep;39(9):980-982. doi: 10.1016/j.healun.2020.05.015. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32591313.