



Univerzita Karlova v Praze

3. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

**Změny hemokoagulace v souvislosti s použitím
mimotělního oběhu.**

Haemocoagulation changes caused by cardiopulmonary bypass.

MUDr. Jana Šnircová

2013

Doktorské studijní programy v biomedicině

*Univerzita Karlova v Praze
a Akademie věd České republiky*

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školící pracoviště: Kardiochirurgická klinika 3.LFUK a
FN Královské Vinohrady

Autor: MUDr. Jana Šnircová (roz. Drahovská)

Školitel: prof. MUDr. Tomáš Vaněk, CSc.

Oponenti:

.....
.....
.....

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne: v hod.

kde

.....

S disertací je možno se seznámit na děkanátě 3.lékařský fakulty
Univerzity Karlovy v Praze

Obsah

Souhrn	4
1 Úvod	7
1.1 Fibrinolýza a hyperfibrinolýza	8
1.2 Tromboelastografie (TEG)	8
2 Hypotézy a cíle práce	9
2.1 Pilotní studie	9
2.2 Experimentální studie	9
3 Klinická studie	10
3.1 Pilotní studie	10
3.1.1 Výběr pacientů a metodika	10
3.1.2 Výsledky	11
3.1.3 Diskuse	13
3.1.4 Závěr	14
3.2 Experimentální studie	15
3.2.1 Pacienti a metodika	15
3.2.1.1 Skupina A – konvenční MO	15
3.2.1.2 Skupina B – bez použití MO	15
3.2.1.3 Skupina C – modifikovaný MO	16
3.2.2 Výsledky	17
3.2.3 Diskuse	24
4 Souhrn výsledků a závěry	26
5 Použitá literatura	28
Seznam publikací doktoranda	32

Souhrn

Častou komplikací kardiochirurgických operací s použitím mimotělního oběhu (MO) je excesivní aktivace hemokoagulace s výskytem fibrinolýzy. V pilotní a experimentální studii byl sledován výskyt tromboelastografických znaků fibrinolýzy a její vliv na pooperační krevní ztráty a objem podaných transfuzí u pacientů podstupujících operaci koronárních artérií.

V pilotní randomizované prospektivní studii byly porovnány výsledky 20 pacientů (10 s MO, 10 bez MO). Tromboelastografické známky hyperfibrinolýzy byly detekované u 2 pacientů a známky zvýšené fibrinolytické aktivity u dalších 2 pacientů podstupujících operaci s MO, zatímco ve skupině bez MO se nevyskytly žádné znaky fibrinolýzy.

V prospektivní experimentální studii bylo randomizováno 65 pacientů do 3 skupin: A - s konvenčním MO, B - bez MO, C - s modifikovaným MO (biokompatibilní rheoparinem potažený povrch MO, koronární sání do odděleného rezervoáru). V čase dokončení periferních anastomos bypassu byl mezi skupinami statisticky významný rozdíl v parametru LOT (lysis on set time) v 60 minutě ($P = 0,003$) a ve 150 minutě ($P < 0,001$), střední hodnoty těchto parametrů byly signifikantně nižší ve skupině s konvenčním MO než ve skupinách B a C, kde se statisticky nelišily. LOT nižší než 50 % byl nalezen v čase dokončení periferních anastomos u 12 pacientů (52,2 %) ve skupině A. V ostatních časech náběrů (předoperačně, 15 min po sternotomii, na konci operace a 24 hodin po operaci) byly tromboelastografické parametry ve všech skupinách podobné. Ve skupině A nebyla nalezena korelace mezi LOT, krevními ztrátami a hladinou D-dimerů.

Fibrinolýza se v obou studiích vyskytovala pouze u operací s klasickým mimotělním oběhem v čase dokončení periferních anastomos. Známky fibrinolýzy vymizely spontánně na konci operace a nekorelovaly s krevními ztrátami ani s hladinou D-dimerů. U pacientů operovaných bez

mimotělního oběhu a s modifikovaným mimotělním oběhem jsme nenalezli detekovatelné známky aktivace fibrinolýzy.

Abstract

The aim of preliminary and experimental prospective, randomized study was to search for thromboelastography signs of fibrinolysis, their impact on postoperative blood loss and need of transfusion in coronary surgery.

In preliminary study we had compared results in 20 patients scheduled for coronary surgery (10 patients OPCAB, 10 patients conventional CABG). Completely expressed thromboelastographic signs of hyper-fibrinolysis had been detected in 2 on-pump patients and partial signs of increased fibrinolytic activity had been noticed in other 2 patients originating from the same group, unlike OPCAB group, in which no signs of fibrinolysis had been observed. However, differences between the evaluated groups in that trial had not reached statistical significance due to a small number of study subjects.

In experimental study, 65 patients scheduled for coronary surgery were randomized into three groups: A – conventional coronary artery bypass grafting, B – off-pump surgery, C – coronary artery bypass grafting with modified, rheoparin coated cardiopulmonary bypass with the avoidance of re-infusion of cardiotomy blood into the circuit. On the completion of peripheral bypass anastomoses, highly significant inter-group differences were found in the thromboelastographic parameter lysis of set time at 60 min of assessment ($P=0,003$) and at 150 min of assessment ($P<0,001$), the mean values of these parameters were significantly lower in group A as compared with both groups B and C, which were statistically indistinguishable. Lysis on set time on the completion of peripheral bypass anastomoses -50% was detected in 12 patients (52,2 %) originating from group A. At the other sampling times (preoperatively, 15 min after sternotomy, at the end of the procedures, and 24 h later) thromboelastographic parameters were similar in all

groups. In group A no significant correlations between lysis on set time, postoperative blood loss and D-dimer levels were found.

Based on results of pilot and experimental study, thromboelastographic signs of fibrinolysis were clearly detectable during conventional cardiopulmonary bypass, but not at any time in off-pump group, nor in group operated on with the use of modified CPB. The signs of fibrinolysis resolved spontaneously at the end of surgery and were not associated with increased post-operative bleeding. No significant correlation with D-dimer levels was found.

1 Úvod

Srdeční operace s použitím mimotělního oběhu (MO) představuje směs řady prokoagulačních a antikoagulačních stimulů, jejichž výsledek je u konkrétního pacienta někdy obtížně předvídatelný. Mezi faktory ovlivňující koagulaci a spuštění obranných reakcí organismu během MO patří: kožní řez, sternotomie, chirurgická manipulace nitrohrudními orgány a tkáněmi, umělé povrchy systému pro MO, hemodiluce náplní MO a odsáváním kardioplegie, negativní efekt heparinu a protaminu, období tkáňové ischemie a následná reperfúze, relativní hypotenze, nepulzní krevní tok, poškozování krevních elementů vlivem rotorů čerpadla, relativní anemie, hypotermie, negativní efekt podávaných krevních derivátů, použití koronárního sání a mnoho dalších faktorů (1).

Stručný přehled hemostatických abnormalit vyskytujících se v průběhu MO zobrazuje tabulka č. 1 (2).

Tabulka č. 1. Hemostatické abnormality během srdeční operace v MO

Plazmatické faktory

Pokles a denaturace koagulačních faktorů

Pokles fyziologických inhibitorů (ATIII, protein C a S)

Pokles inhibitorů fibrinolýzy (PAI, alfa-2-antiplazmin)

Primární fibrinolýza

Diseminovaná intravaskulární koagulace

Tromocytární faktory

Trombocytopenie

Trombocytopatie (aktivace/desenzitizace)

Snížená reaktivita destiček (degranulace)

Pokles povrchových receptorů pro vWF a fibrinogen (Ib, IIb/IIIa)

Hypotermie (aktivace při mírné a inhibice při střední hypotermii)

Heparinem vyvolaná dysfunkce (aktivace/inhibice)

Protaminem vyvolaná inhibice

1.1 Fibrinolýza a hyperfibrinolýza

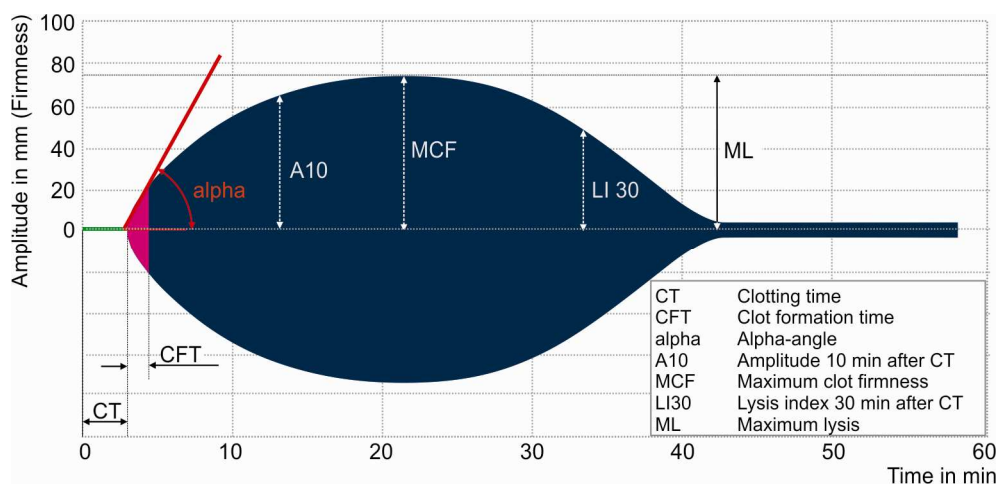
V případě porušení rovnováhy mezi aktivátory a inhibitory fibrinolýzy dochází v plazmě ke zvýšení fibrinolytické aktivity – hyperfibrinolýze. V kardiologii dochází k aktivaci fibrinolytických pochodů dvěma způsoby: za prvé od počátku operace dochází k uvolnění t-PA při kožním řezu, sternotomii a během chirurgických manipulací s nitrohruďnými orgány a tkáněmi (3, 4), za druhé je to mimotělní oběh, během kterého (i přes heparinizaci) nastává masivní aktivace prokoagulačních procesů spjatých s kontaktem krve s neendoteliálními povrchy MO a následnou aktivací fibrinolytických dějů. Reinfuze mediastinální krve (obsahující velká množství cytokinů, TF a t-PA) dále zesiluje tyto patologické procesy (5). Aktivace fibrinolýzy následně vede ke zvýšenému pooperačnímu krvácení, zvyšuje mortalitu a způsobuje potřebu vyšší vazopresorické a objemovo-koloidní podpory (6).

Diagnostika: Běžné koagulační testy (Quickův test, APTT, TT – trombinový čas) nejsou na hyperfibrinolýzu citlivé, můžou být prodloužené i nezměněné. Jako rychlé markery zvýšené fibrinolytické aktivity se uvádí snížená koncentrace fibrinogenu, zvýšené hladiny FDP a D-dimerů. Nejvhodnější vyšetření s vysokou citlivostí na výskyt hyperfibrinolýzy v perioperačním a v pooperačním období je tromboelastografie (TEG) (7).

Terapie: Lékem volby jsou antifibrinolytika. Při těžké hyperfibrinolýze, s poklesem koncentrace fibrinogenu pod 20 mg/dl a s odpovídajícími projevy krvácivosti, je nutné k antifibrinolytikům podávat fibrinogen (8).

1.2 Tromboelastografie (TEG)

TEG měří elastické vlastnosti koagula neboli schopnost sraženiny provádět mechanickou práci (hemostázu). Zachycuje dynamiku tvorby koagula od iniciace přes akceleraci k retrakci, eventuálně lýze. Výstupem je tromboelastograf a vypočítané numerické parametry (obr. 1) (9).



Obrázek č. 1: Tromboelastograf ROTEM®

2 Hypotézy a cíle práce

Práce byla provedena ve 2 krocích jako pilotní a samotná klinická experimentální studie.

2.1 Pilotní studie

Cílem pilotní studie bylo zjistit výskyt fibrinolýzy u pacientů podstupujících operaci aortokoronárních bypassů bez použití MO a operace s použitím konvenčního MO porovnáním výsledků rotační tromboelastografie a hladiny D-dimerů. Hypotézou bylo, že pacienti podstupující operaci s MO budou mít vyšší výskyt fibrinolýzy.

2.2 Experimentální studie

V pilotní studii byl na malém vzorku pacientů potvrzen vyšší výskyt fibrinolýzy u pacientů s použitím MO. V experimentální klinické studii jsme porovnávali tyto tři skupiny pacientů podstupujících operaci aortokoronárního bypassu:

A - s použitím konvenčního MO

B - bez MO

C - s použitím tzv. „méně invazivního“ MO (rheoparinem potažený povrch, oddělené kardiotoomické sání do separátního rezervoáru, bez návratu do systému MO)

Cílem bylo zjistit výskyt fibrinolýzy, její vliv na pooperační krvácení a potřebu transfuze. Hypotéza byla, že ve skupinách B a C bude nižší výskyt fibrinolýzy, menší krevní ztráty a nižší potřeba krevních transfuzí v porovnání se skupinou A.

3 Klinická studie

3.1 Pilotní studie

3.1.1 Výběr pacientů a metodika

Do pilotní prospektivní randomizované studie bylo zařazeno 20 pacientů podstupujících operaci aortokoronárních bypassů pro ischemickou chorobu srdeční (10 s použitím MO, 10 bez použití MO). Vylučovací kritéria byla stejná v obou studiích: akutní operace, předchozí operace srdce, kombinované výkony (operace chlopní nebo aorty), infarkt myokardu méně než 7 dní před operací, hematologické a hepatální onemocnění, renální insuficience (s kreatininem vyšším než 150 $\mu\text{mol/l}$) a předoperační anémie (hemoglobin méně než 11 g/l, hematokrit méně než 32). Absolutní kontraindikací zařazení do studie byla předoperační antiagregační a antikoagulační terapie (kys. acetylsalicylová vysazena méně než 5 dní, clopidogrel, méně než 14 dní, nízkomolekulární heparin méně než 24 hodin). Během operace nebyly u pacientů použity žádné inhibitory fibrinolýzy.

Operace proběhly v ultra fast track anestezii s použitím remifentanilu, propofolu, dále midazolam, atracurium a inhalační anestetikum isofluran. Pacienti, podstupující operaci bez použití MO, dostali 100 IU/ kg heparinu, po ukončení anastomos byla heparinizace zrušena poloviční dávkou protaminu. U operací s použitím MO v normotermii byl použitý stejný typ necoatovaného (nepotaženého biokompatibilní vrstvou) kapilárního oxygenátoru. Heparin byl podáván v dávce 300 IU/ kg k dosažení ACT > 480 vteřin. Po dokončení všech anastomos byla podána plná dávka protaminu.

Krev z arteriálního katetru byla zpracována přístrojem ROTEG® Whole Blood Haemostasis System, model 05 (Pentapharm, Munich, Germany). Vzorke byly odebrány v následujících časech: předoperačně (t_0), 15 minut po sternotomii (t_1), v čase dokončení periferní anastomozy bypassu (t_2) a na konci operace (t_3). Vzorke krve pro vyšetření hematologických parametrů (hemoglobin, hematokrit, trombocyty, protrombinový čas APTT a fibrinogen) byly odebrány standardním způsobem. Vzorke krve pro vyšetření hladiny D-dimerů byly odebrány před operací, na konci chirurgického zákroku a po 24 hodinách

Pro statistickou analýzu byl použit statistický software SPSS, verze 12.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL). Pro všechny statistické testy byla stanovena hladina významnosti 0,05.

3.1.2 Výsledky

Tabulka č. 2. Základní demografický údaje, předoperační hematologické parametry, a perioperační charakteristiky

		Skupina A bez MO (n=10)	Skupina B s MO (n=10)	P
Věk (roky)	Aritm.	65,5 (58,7; 72,3)	62,6 (56,4; 68,8)	0,486
Pohlaví (muži/ženy) (počet/procento)		6 (60 %) / 4	8 (80 %) / 2	0,314
Hmotnost (kg)	Aritm.	78,7 (73,2; 84,1)	86,9 (77,5; 96,2)	0,108
Additivní EuroSCORE	Aritm.	4,40 (2,67; 6,13)	3,90 (1,95; 5,88)	0,672
Logistické EuroSCORE	Geom.	3,39 (1,98; 5,80)	62,6 (56,4; 68,8)	0,486
Hematokrit	Geom.	44,86 (41,68; 48,28)	44,93 (42,00; 48,07)	0,971
Hemoglobin (g dl ⁻¹)	Geom.	15,21 (14,11; 16,41)	15,25 (13,99; 16,62)	0,964
Trombocyty (10 ⁹ l ⁻¹)	Geom.	225,4 (190,7; 266,4)	259,5 (226,4; 297,3)	0,158
Fibrinogen (g l ⁻¹)	Geom.	4,29 (3,79; 4,86)	3,85 (3,60; 4,10)	0,098
aPTT (sek.)	Geom.	40,21 (30,82; 52,46)	34,95 (32,49; 37,60)	0,276
INR	Geom.	1,044 (0,981; 1,112)	1,051 (0,992; 1,113)	0,873
Délka operace(min.)	Geom.	149,9 (131,9; 170,3)	176,1 (163,0; 190,2)	0,028
Počet bypassů	Aritm.	2,00 (1,66; 2,34)	2,60 (2,23; 2,97)	0,014
Délka MO (min.)	Geom.	-	47,8 (40,3; 56,7)	-
Délka Ao svorky (min.)	Geom.	-	26,8 (22,5; 32,1)	-

Hodnoty jsou aritmetické a geometrické průměry s 95% intervalem spolehlivosti, pokud není uvedeno jinak. Ao= aortální MO= mimotělní oběh

Obě skupiny s použitím i bez použití MO vykazovaly srovnatelné demografické, předoperační hematologické a základní perioperační údaje a hodnoty, kromě délky operace a počtu periferních anastomóz (tab.č.2). Operace s použitím MO byly signifikantně delší ($P = 0,028$) a počet anastomóz vyšší ($P = 0,014$) proti operacím bez použití MO.

Tabulka č. 3. Porovnání tromboelastografických parametrů ve vybraných časech

Čas odběru		Skupina A bez MO	Skupina B S MO	<i>P</i>
t_0				
CT [sec]	Geom.	65,5 (52,4; 81,8)	76,0 (61,9; 93,4)	0,279
CFT [sec]	Geom.	69,9 (54,6; 89,4)	67,8 (55,6; 82,6)	0,830
MCF [mm]	Aritm.	65,7 (60,4; 71,0)	66,3 (63,8; 68,8)	0,820
Úhel α [°]	Aritm.	75,7 (71,8; 79,6)	75,9 (73,5; 78,3)	0,964
LOT (30 min.)	Aritm.	98,0 (98,0; 98,0)	97,8 (97,3; 98,3)	0,343
LOT (60 min.)	Aritm.	94,3 (92,6; 96,0)	93,9 (91,9; 95,9)	0,732
LOT (150 min.)	Aritm.	85,7 (82,8; 88,5)	85,3 (82,8; 87,9)	0,848
t_2				
CT [sec]	Geom.	129,3 (86,1; 194,2)	145,8 (95,9; 221,6)	0,647
CFT [sec]	Geom.	114,1 (65,8; 190,2)	110,6 (91,3; 134,1)	0,901
MCF [mm]	Aritm.	62,5 (57,8; 67,2)	57,7 (54,2; 61,2)	0,082
Úhel α [°]	Aritm.	65,8 (54,6; 77,0)	68,2 (63,9; 72,4)	0,833
LOT (30 min.)	Aritm.	98,0 (98,0; 98,0)	97,2 (95,4; 99,0)	0,343
LOT (60 min.)	Aritm.	96,3 (95,3; 97,3)	79,6 (53,0; 106,2)	0,190
LOT (150 min.)	Aritm.	88,0 (86,3; 89,7)	68,2 (42,0; 94,4)	0,122

Uvedené hodnoty jsou aritmetické (aritm.) a geometrické (geom.) průměry s intervalem spolehlivosti 95 %.

Tabulka č. 3 zobrazuje porovnání tromboelastografických parametrů ve vybraných časech monitorování pro skupinu A s použitím MO a skupinu B bez použití MO.

Předoperačně (t_0), 15 minut po sternotomii (t_1) a na konci operace (t_3) nebyly mezi skupinami nalezeny statisticky významné rozdíly. V čase dokončení periferní anastomózy bypassu (t_2) byl nalezen hraniční rozdíl v parametru MCF ($P = 0,082$) s nižší hodnotou ve skupině B, bez použití MO. V parametrech LOT 60 a 150 minut nebyly prokázány signifikantní rozdíly mezi skupinami ($P = 0,190$ a $P = 0,122$), ve skupině B však byla

pozorována výraznější fibrinolýza (co se týče průměru). Ta byla způsobena extrémní fibrinolýzou u 2 pacientů v 60 minutě (LOT v 60 minutě: 0 % a 19 %) a fibrinolýzou u dalších 2 pacientů ve 150 minutě (LOT 150: 74 % a 73 %). Tyto hodnoty se výrazně odlišovaly od ostatních ze skupiny s použitím MO, kde byla průměrná hodnota LOT ve 150 min (89,1 %) velmi blízká průměru skupiny bez použití MO (88,0 %).

Použitím mnohonásobného testování analýzy rozptylu pro všechna tromboelastografická měření ve všech časech se potvrdila odlišnost času t_2 od ostatních časů ($P < 0,001$). Kromě toho byl pozorován rozdíl v časovém průběhu mezi skupinami ($P = 0,089$).

Komplexní analýza tromboelastografických výsledků ve vztahu k věku a pohlaví neodhalila žádné rozdíly ($P = 0,573$ a $P = 0,261$).

Tabulka č. 4. Změny hladin D-dimerů v čase ($ng\ ml^{-1}$)

Čas odběru		Skupina A	Skupina B	P
Před operací	Geom.	244,2 (183,3; 325,4)	294,8 (184,2; 471,9)	0,451
Konec operace	Geom.	297,0 (189,6; 465,1)	1326,0 (943,5; 1863,6)	< 0,001
1. pooperační den	Geom.	1070,0 (723,5; 1582,6)	1093,3 (732,0; 1632,9)	0,932

Změny hladin D-dimerů v čase ukazuje tabulka č. 4. Signifikantní nárůst hladiny D-dimerů byl nalezen v obou skupinách ($P < 0,001$). Ve skupině B (s MO) byla nejvyšší hodnota D-dimerů dosažena již na konci operace, zatímco u skupiny A (bez MO) byly maximální hodnoty pozorovány 1. pooperační den. Rozdíl mezi skupinami v hladinách D-dimerů na konci operace dosáhl statistické významnosti ($P < 0,001$).

3.1.3 Diskuse

Na základě tromboelastografických vyšetření můžeme říct, že určitý stupeň fibrinolýzy se vyskytuje v čase t_2 (v čase dokončení periferní anastomozy bypassu) u obou skupin s i bez použití MO a že fibrinolýza byla v tomto čase výrazně vyjádřená ve skupině s MO. Teoreticky dochází k aktivaci fibrinolýzy u obou typů operací kožním řezem a sternotomií a dále pokračuje chirurgickou manipulací s vnitřními orgány. U operací s MO

bylo popsáno, že dochází k další masivní aktivaci koagulace následkem kontaktu s cizím, negativně nabitým, neendoteliálním povrchem s následnou aktivací fibrinolýzy (1, 10). Velmi důležitým mechanismem aktivace koagulace a fibrinolýzy se zdá být perioperační retransfúze perikardiální krve odsávaná z operačního pole do systému MO, protože tato krev obsahuje velké množství tkáňového faktoru a tkáňového aktivátoru plazminogenu (11). Z toho důvodu se dnes doporučuje použití biokompatibilních povrchů s nízkou trombogenicitou (materiály potažené např. heparinem, fosforylcholinem atd) a použití uzavřeného MO s odděleným sáním z chirurgického pole (12 - 15).

V čase t_2 byla v skupině s použitím MO pozorována hyperfibrinolýza u 2 pacientů (20 %) a částečná fibrinolýza ve 150 minutě tromboelastogramu u dalších 2 pacientů. Předoperační charakteristiky a perioperační průběh těchto 4 pacientů byl podobný jako u ostatních pacientů ze stejné skupiny. Na rozdíl od jiné tromboelastografické studie, která poukazuje na horší klinický průběh (např. větší potřeba koloidů a vazopresorů, zvýšená mortalita), u našich probandů s fibrinolýzou se v pooperačním období nevyskytly žádné komplikace (včetně zvýšené krvácivosti) (6). Incidence fibrinolýzy ve výše zmíněné studii (s použitím MO) (14 %) se blížila k našim výsledkům 20 %.

Nález signifikantně zvýšené hladiny D-dimerů na konci operace ve skupině s MO a srovnání hladin D-dimerů v obou skupinách do 24 hodin po operaci je v souladu s nálezy studií jiných autorů (16, 17).

3.1.4 Závěr

Ačkoliv byla pomocí tromboelastografie nalezena ve skupině s MO hyperfibrinolýza ve 20 % individuálních případů a fibrinolýza ve 20 % případů, rozdíly mezi skupinami byly statisticky nevýznamné. To je evidentně způsobeno malým počtem pacientů v pilotní studii.

3.2 Experimentální studie

3.2.1 Pacienti a metodika

Do studie bylo zařazeno 65 pacientů s ischemickou nemocí srdeční podstupující operaci aortokoronárních bypassů. Studie byla schválena Etickou komisí FNKV a všichni pacienti zařazení do studie podepsali informovaný souhlas. Vylučovací kritéria byla stejná jako v pilotní studii.

Po zařazení do studie byli pacienti obálkovou metodou s náhodnými čísly randomizováni do 3 skupin: A (konvenční CABG), B (CABG bez použití MO), C (CABG s modifikovaným MO).

3.2.1.1 Skupina A – konvenční MO

Standardní uspořádání mimotělního oběhu, povrch nepotažený rheoparinem (Dideco D903 Avant, Mirandola, Itálie), krystaloidní priming 750ml, heparin v iniciální dávce 300 IU/kg pro dosažení ACT > 480s. Byla použita perfuze v normotermii (2,5 l/m², rotační pumpa) s antegrádní intermitentní kardioplegií a reinfuzí kardiotoomického sání nazpátek do systému. Po dokončení všech anastomóz byla pro zrušení efektu heparinu podána plná dávka protaminu.

3.2.1.2 Skupina B – bez použití MO

Pacienti byli operováni ze střední sternotomie. Na vertikalizaci bijícího srdce byl použit stabilizátor Axios Xpose Device a na stabilizaci a vizualizaci anastomóz byl použit Akrobat SUV Vacuum Stabilizer a Axios Blower/Mister (Guidant, Santa Clara, CA). Nebyl použit cell-saver a odsátá krev z operačního pole nebyla retransfundována žádnému pacientovi. Dávka heparinu byla 100 IU/kg a vedla k hodnotě ACT přes 250 s. Po dokončení všech anastomóz byl účinek heparinu zrušen poloviční dávkou protaminu v závislosti od hodnoty ACT.

3.2.1.3 Skupina C – modifikovaný MO

Byl použit rheoparinem potažený systém pro mimotělní oběh (oxygenátor Medos Hilite 7000, Stolberg, Německo + „hardshell“ venózní rezervoár, hadicový set a kanyly). Krev z perikardu byla odsáta do odděleného rezervoáru a nebyla vrácena nazpátek do mimotělního oběhu. Podání heparinu, perfuze a management kardioplegie byl stejný, jak bylo popsáno ve skupině A.

V průběhu operace byly pacientům podávány krystaloidní roztoky a 5% roztok albuminu. V případě potřeby dostali pacienti syntetické koloidní roztoky. Hraniční hodnoty pro perioperační transfuzi erytrocytů, anebo reinfuzi krve odsáté z perikardu ve skupině C, byl pokles hemoglobinu pod 85 g/l a/nebo hematokrit pod 26. Stejně hodnoty byly stanoveny pro podávání krevní transfuze následujících 24 hodin po operaci. Krevní plazma byla podávána v pooperačním období pro korekci možného nedostatku srážecích faktorů v případě, že krvácení z hrudního drenu bylo více než 150 ml/h, anebo více než 100 ml/h během dvou po sobě následujících hodin. Perioperačně nebyl použit v žádné skupině cell-saver.

Krev pro ROTEM vyšetření byla aspirována z arteriálního katétru do zkumavky obsahující citrát sodný (Greiner Bio-One, Kremsmüenter, Rakousko). Ihned po odebrání, byla krev zpracována pomocí přístroje ROTEG® model 05 (Pentapharm Mnichov, Německo) za použití heparinázy HEPTEG (Nobis, Endingen, Německo) pro odstranění heparinu a EXTEG (Nobis, Endingen, Německo) obsahující tromboplastin pro aktivaci vnější cesty koagulační kaskády. Vzorky byly odebrány v následujících časech: předoperačně (t_1), 15 minut po sternotomii (t_2), v čase dokončení periferní anastomozы bypassu (t_3), na konci operace (t_4) a 24 hodin po ukončení operace (t_5). Vzorky krve pro vyšetření hematologických parametrů (hemoglobin, hematokrit, trombocyty, protrombinový čas APTT a fibrinogen) byly odebrány standardním způsobem. Vzorky krve pro

vyšetření hladiny D-dimérů byly odebrány před operací, na konci chirurgického zákroku a po 24 hodinách.

Pro statistickou analýzu byl použit statistický software (Stata, release 9, Stata Corp LP, College Station, TX). Hodnoty spojitých veličin byly charakterizované jako aritmetický a geometrický průměr, jejich variabilita byla charakterizovaná 95% intervalem spolehlivosti. Pro statistické zpracování dat byla v případě potřeby použita logaritmická transformace. Pro statistické testování skupin byly aplikovány různé metody analýzy rozptylu, Šidákův test a v případě porovnávání dvou skupin t-test. K porovnání rozdílů mezi skupinami v různých časech náběrů bylo použito mnohonásobné testování analýzy rozptylu. Stupeň závislosti mezi dvěma spojitými veličinami byl vypočítán pomocí Spearmanova korelačního koeficientu. Pro diskrétní veličiny byly rozdíly v skupinách analyzovány pomocí Fischerova exaktního testu a Pearsonova χ^2 testu v kontingenční tabulce. Pro všechny statistické testy byla stanovena hladina významnosti 0,05.

3.2.2 Výsledky

Základní demografické a perioperační údaje všech skupin jsou zobrazeny v tabulce č.5. Mezi skupinami nebyly nalezeny žádné statisticky významné rozdíly. Nedošlo k žádnému perioperačnímu úmrtí, medián délky hospitalizace byl 6 dní (min – max, 4 -13 dní) a všichni pacienti byli propuštěni do domácího ošetření, anebo do jiného zdravotnického zařízení k pooperační rehabilitaci. U jednoho pacienta, původně randomizovaného do skupiny B, došlo před zahájením revaskularizace ke konverzi do skupiny A, z důvodu malých intramuskulárních koronárních artérií. U jednoho pacienta ze skupiny C došlo během mimotělního oběhu k reinfuzi odsáté krve (900ml) nazpátek do systému MO, údaje o této 63-leté pacientce byly zahrnuty do základních demografických údajů, ale její výsledky nebyly zahrnuty do výsledků studie. Čtyři pacienti (1 původně ze skupiny A, 1 ze skupiny B, 2 ze skupiny C) podstoupili reoperaci s nálezem

jasného chirurgického zdroje krvácení, a proto ani jejich pooperační výsledky nebyly zahrnuty do studie.

Tabulka č. 5. Základní demografické údaje a perioperační charakteristiky

	Průměr	Skupina A (n=23)	Skupina B (n=22)	Skupina C (n=20)	P
Věk (roky)	Aritm.	66,7 (62,5;70,8)	66,1 (61,9;70,3)	65,2 (61,5;68,8)	0,860
Pohlaví (muži/ženy) (počet, procento)		18 (78 %) / 5	17 (77 %) / 5	12 (60 %) / 8	0,334
Hmotnost (kg)	Aritm.	85,2 (79,1;91,3)	83,5 (77,3;89,7)	80,8 (73,6;88,0)	0,610
Additivní EuroSCORE	Aritm.	3,17 (1,97;4,38)	3,82 (2,81;4,83)	3,55 (2,47;4,63)	0,683
Logistické EuroSCORE	Geom.	2,21 (1,52;3,20)	2,76 (2,02;3,78)	2,51 (1,78;3,54)	0,624
Délka operace(min.)	Geom.	166,1 (151,5;182,1)	153,3 (137,9;170,3)	166,2 (146,8;188,2)	0,433
Počet bypassů	Aritm.	2,43 (2,12;2,75)	2,09 (1,73;2,45)	2,63 (2,34;2,92)	0,059
Krevní ztráty (ml)	Geom.	326,0 (269,1;394,9)	346,2 (258,6;463,6)	441,9 (354,3;551,1)	0,066
Délka MO (min.)	Geom.	41,86 (37,40;46,84)	-	42,22 (37,58;47,42)	0,943
Délka Ao svorky (min.)	Geom.	24,10 (21,66;26,80)	-	24,54 (21,40;28,15)	0,728

Hodnoty jsou aritmetické a geometrické průměry s 95% intervalem spolehlivosti, pokud není uvedeno jinak. Ao= aortální MO= mimotělní oběh

Rozdíly mezi skupinami v průměrném počtu bypassů (tabulka č. 5) se blížily ke statisticky významné hodnotě ($P = 0,059$) z důvodu nízkého počtu bypassů na jednoho pacienta ve skupině B. Průměrné perioperační ztráty krve byly vyšší ve skupině C. V této skupině byl objem odsáté krve zahrnut do zjišťovaných krevních ztrát. Hemodiluce během MO byla ve skupinách s použitím pumpy byla jen mírná (mediány: skupina A: hemoglobin $11,6 \text{ g dl}^{-1}$, hematokrit 35,6, skupina C: hemoglobin $10,5 \text{ g dl}^{-1}$, hematokrit 32,1). V délce MO ani v délce aortální svorky nebyl mezi skupinami A a C žádný rozdíl.

Průměry a 95% intervaly spolehlivosti základních pre- peri- i pooperačních hematologických parametrů jsou zobrazeny v tabulce č. 6, přičemž předoperačně měly všechny skupiny srovnatelné charakteristiky.

Tabulka č. 6. Základní hematologické parametry v pre-, peri- a pooperačním období (24h po operaci)

		Skupina A (n=23) ^a	Skupina B (n=22) ^a	Skupina C (n=19) ^a	P
Před operací					
Hematokrit	Geom.	42,37 (40,57;44,26)	42,73 (40,54;45,04)	40,52 (34,00;48,29)	0,741
Hemoglobin (g dl ⁻¹)	Geom.	14,25 (13,61;14,91)	14,70 (14,11;15,32)	14,85 (14,34;15,38)	0,311
Trombocyty (10 ⁹ l ⁻¹)	Geom.	230,7 (209,2;254,4)	235,9 (217,6;255,6)	260,0 (233,4;289,7)	0,169
INR	Geom.	1,05 (1,03;1,07)	1,05 (1,03;1,08)	1,03 (1,00;1,05)	0,162
aPTT (sek.)	Geom.	35,36 (33,20;37,65)	33,67 (32,01;35,42)	35,07 (32,70;37,62)	0,446
Fibrinogen (g l ⁻¹)	Geom.	4,25 (3,85;4,68)	4,47 (4,07;4,92)	4,51 (4,06;5,02)	0,615
AT III (%)	Aritm.	97,2 (91,7;102,7)	101,3 (95,2;107,4)	95,5 (90,0;101,1)	0,335
Po operaci					
Hematokrit	Geom.	36,85 (34,61;39,24)	37,48 (35,63;39,44)	37,04 (34,85;39,38)	0,905
Hemoglobin (g dl ⁻¹)	Geom.	12,11 (11,37;12,90)	12,49 (11,93;13,08)	12,13 (11,41;12,88)	0,659
Trombocyty (10 ⁹ l ⁻¹)	Geom.	160,0 (141,0;181,4)	175,8 (159,3;194,0)	165,1 (144,3;189,0)	0,488
INR	Geom.	1,35 (1,31;1,39)	1,28 (1,23;1,33)	1,40 (1,36;1,45)	0,001
aPTT (sek.)	Geom.	33,81 (32,25;35,44)	41,37 (35,11;48,76)	42,08 (33,68;52,58)	0,066
Fibrinogen (g l ⁻¹)	Geom.	3,26 (2,87;3,70)	3,33 (3,00;3,69)	3,25 (2,88;3,66)	0,947
AT III (%)	Aritm.	77,3 (73,5;81,1)	74,0 (68,5;79,6)	69,7 (65,0;74,5)	0,076
ACT	Geom.	130,0 (124,4;136,0)	140,8 (131,8;150,5)	133,0 (126,5;139,8)	0,085
24 hodin po operaci					
Hematokrit	Geom.	30,33 (28,90;31,84)	31,94 (30,21;33,76)	29,37 (28,06;30,74)	0,063
Hemoglobin (g dl ⁻¹)	Geom.	10,24 (9,73;10,77)	10,96 (10,35;11,61)	9,91 (9,51;10,33)	0,020
Trombocyty (10 ⁹ l ⁻¹)	Geom.	169,4 (154,0;186,5)	186,1 (168,8;205,2)	160,0 (121,5;210,6)	0,378
INR	Geom.	1,24 (1,20;1,27)	1,26 (1,21;1,32)	1,26 (1,20;1,32)	0,715
aPTT (sec.)	Geom.	36,61 (34,87;38,44)	41,77 (36,26;48,13)	41,97 (33,87;52,01)	0,242
Fibrinogen (g l ⁻¹)	Geom.	4,70 (4,26;5,18)	4,40 (4,07;4,75)	4,26 (3,89;4,66)	0,257
AT III (%)	Aritm.	78,3 (74,3;82,4)	73,6 (68,8;78,4)	71,2 (65,9;76,5)	0,076

Hodnoty jsou aritmetické a geometrické průměry s 95% intervalem spolehlivosti.

aPTT = aktivovaný parciální tromboplastinový čas; AT III = antitrombin; INR = mezinárodní normalizovaný poměr protrombinového času.

^a V čase náběru 24 hodin po operaci byli ze souboru dat vyřazeni 4 pacienti (1 ze skupiny A, 1 ze skupiny B a 2 ze skupiny C).

Statisticky signifikantní rozdíl mezi skupinami byl nalezen pouze v hodnotách INR v pooperačním období. U pacientů ve skupině B byla ve srovnání s ostatními skupinami hodnota INR nižší. V žádné skupině nebyla maximální hodnota INR vyšší než 1,58.

Nejvyšší průměrné pooperační ztráty byly ve skupině C (775,6 ml), nejmenší ve skupině A (686,7 ml). Rozdíl mezi skupinami nedosahoval statistické významnosti ($P = 0,157$). Hodnoty hematokritu a hemoglobinu měli 24 hodin po operaci nejnižší průměrné hodnoty ve skupině C (29,37) a nejvyšší průměrné hodnoty ve skupině B (31,94).

V průběhu operace byla podána transfuze erytrocytů pouze jednomu pacientovi z každé skupiny. Počet pacientů kteří dostali transfuzi erytrocytů v pooperačním období bylo ve skupině A 9 pacientů (40,9 %), ve skupině B 5 pacientů (23,8 %) a ve skupině C 9 pacientů (52,9 %). Přestože byla pooperační potřeba transfuze výrazně nižší ve skupině B, tento rozdíl nedosáhl statistické významnosti ($P = 0,176$). Počet pacientů, kterým byla podána čerstvá plazma, byl 14 (63,6 %) ve skupině A, 9 (42,9 %) ve skupině B a 9 (52,9 %) ve skupině C.

Srovnání tromboelastografických hodnot monitorovaných ve vybraných časech znázorňuje tabulka č. 7. Všechny vyšetřované parametry byly ve všech skupinách podobné v časech t_1 , t_2 , t_4 a t_5 . Pouze v čase t_3 (v čase dokončení periferní anastomozy bypassu) byl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skupinami v nejdůležitějším parametru detekující fibrinolýzu – čas nástupu lyze koagula LOT (60 min.) ($P = 0,003$) a v LOT (150 min.) ($P < 0,001$). Střední hodnoty těchto parametrů byly signifikantně nižší ve skupině A ve srovnání se skupinami B a C, kde tyto rozdíly nebyly statisticky významné LOT (60 min.) ($P = 0,968$), LOT (150 min.) ($P = 0,979$). Parametr LOT (150 min.) nižší než 50 % maximální pevnosti koagula (MCF) byl nalezen u 12 (52,2 %) pacientů ze skupiny A.

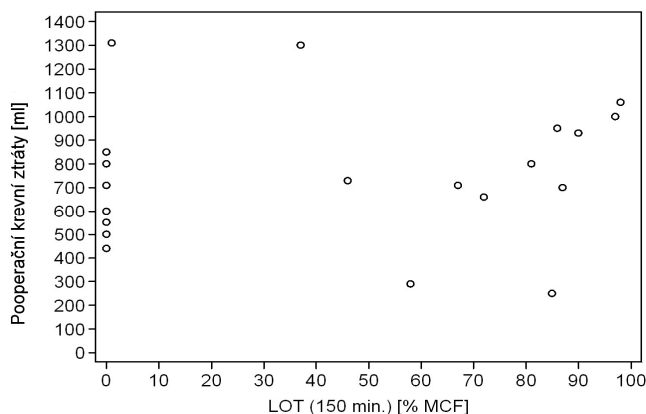
Tabulka č. 7. Porovnání tromboelastografických parametrů ve vybraných časech

Čas odběru		Skupina A (n=23) ^a	Skupina B (n=22) ^a	Skupina C (n=19) ^a	P
t₁					
CT [sec]	Geom.	59,5 (54,6;64,8)	52,0 (43,4;62,3)	62,6 (58,3;67,2)	0,094
CFT [sec]	Geom.	66,4 (60,2;73,2)	73,6 (63,0;85,9)	71,8 (61,4;83,9)	0,498
MCF [mm]	Aritm.	69,7 (65,5;73,8)	70,4 (64,6;76,2)	68,5 (62,7;74,2)	0,867
Úhel α [°]	Aritm.	77,1 (75,9;78,3)	75,4 (73,7;77,1)	75,2 (73,1;77,2)	0,155
LOT (30 min.)	Aritm.	97,9 (97,6;98,1)	98,0 (98,0;98,0)	97,9 (97,8;98,1)	0,542
LOT (60 min.)	Aritm.	93,7 (92,5;94,8)	92,9 (92,0;93,7)	93,9 (92,8;95,0)	0,305
LOT (150 min.)	Aritm.	84,5 (82,3;86,6)	82,8 (81,1;84,5)	83,8 (82,5;85,1)	0,401
t₃					
CT [sec]	Geom.	110,5 (90,4;135,1)	127,7 (100,7;161,9)	136,7 (103,7;180,1)	0,404
CFT [sec]	Geom.	90,0 (80,4;100,8)	82,8 (72,1;95,0)	104,2 (85,5;127,0)	0,087
MCF [mm]	Aritm.	58,6 (56,1;61,0)	62,8 (59,1;66,6)	60,3 (55,3;65,2)	0,225
Úhel α [°]	Aritm.	72,1 (70,1;74,1)	72,8 (70,5;75,1)	68,6 (64,3;72,9)	0,088
LOT (30 min.)	Aritm.	96,9 (95,1;98,7)	97,8 (97,4;98,2)	98,0 (98,0;98,0)	0,340
LOT (60 min.)	Aritm.	76,3 (62,0;90,6)	93,6 (92,4;94,9)	96,3 (95,2;97,3)	0,003
LOT (150 min.)	Aritm.	42,4 (24,9;59,9)	82,3 (80,2;84,4)	85,1 (82,8;87,4)	<0,001

Uvedené hodnoty jsou aritmetické (aritm.) a geometrické (geom.) průměry s intervalem spolehlivosti 95 %.

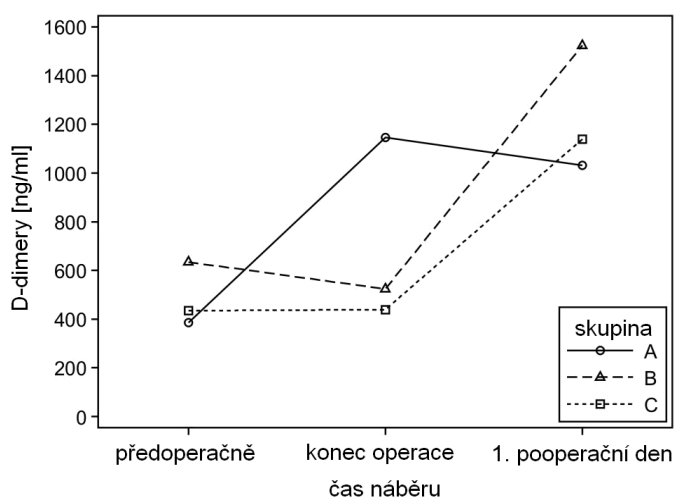
^a V čase náběru t₅ - 24 hodin po operaci byli ze souboru dat vyřazeni 4 pacienti (1 ze skupiny A, 1 ze skupiny B a 2 ze skupiny C).

Ve skupině A jsme v čase t₃ testovali závislost mezi LOT (150 min.) a pooperačními krevními ztrátami (obrázek č. 2). Spearmanův korelační koeficient byl 0,39 (P = 0,075). U pacientů s jasným tromboelastografickým znakem hyperfibrinolýzy (LOT rovné 0) byl velký rozdíl v krevních ztrátách (od 440 do 1310ml).



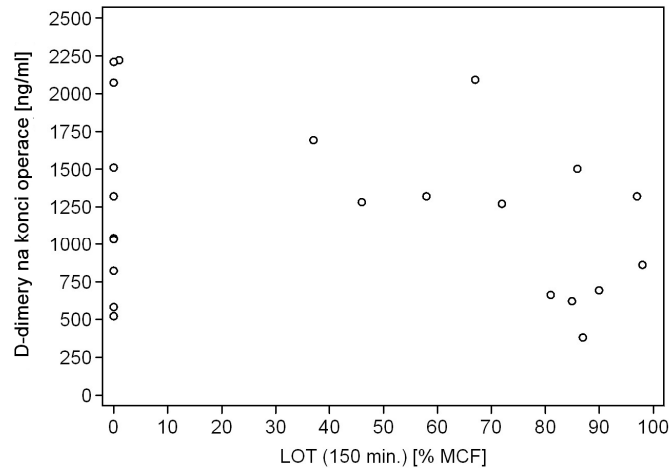
Obrázek č. 2. Závislost pooperačních krevních ztrát na MCF v čase LOT 150 min v čase t₃

Změny hladiny D-dimerů v čase znázorňuje obrázek č. 3. Ve všech skupinách byl signifikantní nárůst hladiny D-dimerů. Ve skupině A byla nejvyšší hodnota dosažená na konci operace, zatímco ve skupině B a C byly maximální hodnoty naměřeny nejpozději 1. pooperační den. Následkem toho byl statisticky významný rozdíl mezi skupinami ($P < 0,001$) na konci operace. Střední hodnota hladiny D-dimerů na konci operace ve skupině A se výrazně lišila od hladin ve skupinách B a C ($P = 0,001$, $P < 0,001$), zatímco rozdíl mezi skupinami B a C nebyl statisticky významný ($P = 0,231$).



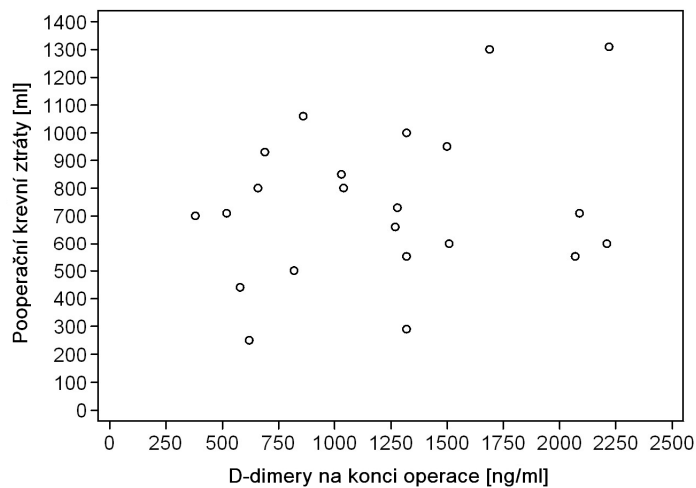
Obrázek č. 3. Hladiny D-dimerů (ng ml^{-1}) v jednotlivých časech dle skupin

Vzhledem k mechanismu fibrinolýzy očekávané v čase t_3 jsme očekávali vzestup hladiny D-dimerů na konci operace. Ve skupině A, vztah mezi LOT (150 min.) v čase t_3 a hladinou D-dimerů na konci operace znázorňuje obrázek č. 4. Mezi proměnnými je nesignifikantně negativní závislost s korelačním koeficientem $-0,16$ ($P = 0,463$). U pacientů s jasným tromboelastografickým znakem fibrinolýzy (LOT rovné 0) byl veliký rozsah hodnot v hladinách D-dimerů (min-max 520-2210 ng/ml).



Obrázek č. 4. Vztah mezi LOT (150 min.) v čase t_3 a hladinou D-dimerů (na konci operace) ve skupině A

Podobně v čase t_4 byla korelace mezi LOT (150 min.) a hladinou D-dimerů nízká (0,02) a statisticky nevýznamná ($P = 0,933$). Vztah mezi hladinou D-dimerů na konci operace a krevními ztrátami ve skupině A znázorňuje obrázek č. 5. I když podle grafu by se mohlo zdát, že jde o závislost, Spearmanův korelační koeficient je nízký 0,21 ($P = 0,354$).



Obrázek č. 5. Pooperační krevní ztráty (za 24h) v závislosti od hladin D-dimerů na konci operace ve skupině A

V této studii provádělo operace 5 hlavních a 5 asistujících chirurgů. Hlavní chirurgové prováděli revaskularizaci myokardu, asistenti otevření hrudní dutiny, odběr levostranné arteria mammae interna a uzavření sternotomie. V krevních ztrátách v pooperačním období nebyly nalezeny

signifikantní rozdíly ani u hlavních chirurgů, ani u asistujících chirurgů ($P = 0,849$, $P = 0,276$).

3.2.3 Diskuse

Hlavním nálezem této studie je tromboelastografický nález přítomné fibrinolýzy a hyperfibrinolýzy ve skupině A s konvenčním MO v čase dokončení periferní anastomozy bypassu. V tomto kritickém čase na konci MO nebyly nalezeny žádné tromboelastografické známky fibrinolýzy ve skupinách bez MO a ani s modifikovaným „méně invazivním“ MO. V ostatních časech nebyla pomocí tromboelastografie nalezena fibrinolytická aktivita v žádné skupině. Proto, s podporou dostupné literatury, usuzujeme, že hlavním spouštěčem fibrinolytické aktivity je cizorodý (necoatovaný) povrch systému MO a přímá reinfuze tekutin z koronárního sání, které byly v kontaktu s perikardiálními a mediastinálními povrchy (18). Přímý vliv biokompatibilního povrchu MO a retransfuze odsáté krve by měl být sledován v dalších studiích s jiným designem (skupinu s modifikovaným MO rozdělit na 2 skupiny). I přes fakt, že dostupná literatura popisuje, že antifibrinolytika redukuje pooperační krevní ztráty po operacích s MO (19 - 22), z našich výsledků se zdá, že vliv sternotomie a chirurgická manipulace s orgány nehrají v aktivaci fibrinolýzy tak velkou roli, jako samotný MO. Závěry této studie se shodují s výsledky pilotní studie (23).

I když v této studii vykazovala téměř polovina skupiny pacientů A s konvenčním MO (52,2 %) známky fibrinolýzy během MO, tyto známky vymizely spontánně a nebyly detekovatelné na konci operace, ani 24 hodin po operaci. Z toho důvodu nebyla u žádného z pacientů zahájena antifibrinolytická terapie.

Překvapivě jsme ve skupině A nenašli žádnou souvislost mezi tromboelastografickými znaky fibrinolýzy a pooperačními krevními ztrátami. Tento nález je v rozporu s výsledky jiné retrospektivní studie, zabývající se fibrinolýzou v kardiochirurgii, kde byl nález fibrinolýzy u pacientů spojen se špatným klinickým průběhem v pooperačním období

(6). Podobně jako naše studie i studie jiných autorů potvrzují, že operace bez použití MO ve srovnání s použitím klasického MO snižují pooperační krevní ztráty a počet podaných krevních transfuzí (24).

Překvapivě nedošlo ke snížení pooperačních ztrát a počtu transfuzí ve skupině C. Jde o skupinu s modifikovaným MO s biokompatibilním povrchem a odděleným kardiotoomickým sáním. Oddělené sání zabezpečilo, aby se krev po kontaktu s perikardem a mediastinem, které obsahují velké množství cytokinů, tkáňového faktoru a tkáňového aktivátoru plazminogenu, nedostávala do systému MO (18). Jedním z důvodů může být fakt, že nebyl použit tzv. „minimálně invazivní“ uzavřený systém MO, ale jenom tzv. „méně invazivní“ MO (25, 26).

Podobně jako naše studie, i další autoři popisují nález signifikantního zvýšení hladiny D-dimerů ve skupině s klasickým MO na konci operace a obdobný nárůst ve skupinách bez MO v první pooperační den (22, 27, 28).

4 Souhrn výsledků a závěry

V pilotní randomizované prospektivní studii na 20 pacientech operovaných s a bez použití MO (10 s MO, 10 bez MO) byly nalezeny tromboelastografické znaky fibrinolýzy v obou skupinách, ovšem ve skupině s MO byly výraznější. Hyperfibrinolýza byla nalezena u 2 pacientů, u dalších 2 pacientů se vyskytly známky fibrinolýzy. Fibrinolýza byla detekovaná pouze v čase dokončení periferních anastomóz, ke konci operace vymizela spontánně. U pacientů s nálezem fibrinolýzy nedošlo ke zvýšení pooperačních krevních ztrát, ani ke zvýšení počtu podaných transfuzí. I když se fibrinolýze vyskytla pouze u pacientů s MO, rozdíly mezi skupinami nedosáhly statistické významnosti z důvodu malého počtu pacientů. Studie byla publikována v International Heart Journal (29).

Pilotní studie potvrdila hypotézu, že u pacientů, podstupujících operaci aortokoronárních bypassů s konvenčním MO, je výskyt fibrinolýzy vyšší.

Do experimentální klinické studie bylo zařazeno 65 pacientů, randomizovaných do 3 skupin: A – s konvenčním MO, B – bez MO, C – s modifikovaným MO. Základní demografické a předoperační charakteristiky skupin byly porovnatelné. Sledované byly následující parametry: výskyt fibrinolýzy, krevní ztráty a objem podaných krevních derivátů. Tromboelastografické známky fibrinolýzy se vyskytly pouze ve skupině A, u pacientů operovaných s použitím konvenčního mimotělního oběhu. Incidence fibrinolýzy byla 52,2 %. Známky fibrinolýzy se vyskytly v čase mimotělního oběhu a vymizely spontánně na konci operace. Překvapivě nebyly spojeny ani se zvýšeným pooperačním krvácením, ani s vyšší potřebou transfuzí erytrocytů. Předběžné výsledky experimentální studie o výskytu fibrinolýzy byly publikovány jako „work in progress report“ v časopisu Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery (30).

Pooperační krevní ztráty nebyly ve skupině pacientů operovaných s konvenčním MO signifikantně vyšší v porovnání s pacienty operovanými bez MO a s modifikovaným MO.

V obou studiích měly změny hladin D-dimerů v čase podobný průběh. Ve skupině s MO došlo k signifikantnímu nárůstu hladin D-dimerů ke konci operace. Za 24 hodin došlo k vyrovnání jejich hladin nárůstem ve skupině bez MO i s modifikovaným MO. Ve skupině pacientů operovaných s modifikovaným MO byly hladiny obdobné jako ve skupině pacientů operovaných bez MO. Tromboelastografické znaky fibrinolýzy nalezené ve skupině s MO nekorelovaly s hladinou D-dimerů (31).

Ani v pilotní, ani v experimentální studii se ve skupině bez MO a s modifikovaným, méně invazivním MO fibrinolýza nevyskytla. Ošetření povrchu MO biokompatibilní vrstvou a zabránění reinfuze krve, odsáté z operační rány, do mimotělního oběhu se jeví jako významná součást prevence vzniku hyperfibrinolýzy během kardiochirurgických výkonů s použitím mimotělního oběhu.

5 Použitá literatura

1. LONSKÝ, V. *Mimotělní oběh v klinické praxi*. Gada Publishing 2004, Kapitola 3: Fyziologie a patofyziologie mimotělního oběhu, 69 - 116.
2. WAGNER, R. *Kardioanestezie a perioperační péče v kardiochirurgii*, Grada Publishing 2009. Kapitola 6. Hemokoagulace a hemoterapie, 171 - 204
3. BIGLIOLI, P. - CANNATA, A. - ALAMANNI, F., et al. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003, 24, (2), 260-9.
4. TABUCHI, N. - DE HAAN, J. - BOONSTRA, P. W., et al. Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993, 106 (5), 828-33.
5. VANĚK, T. - ŠNIRCOVÁ, J. Fibrinolýza v kardiochirurgii a možnosti jejího ovlivnění. 2007, *Anest Int Med*, 18 (5), 282 - 285.
6. CVACHOVEC, K. - HORACEK, M. - VISLOCKY, I. A retrospective survey of fibrinolysis as an indicator of poor outcome after cardiopulmonary bypass and a possible early sign of systemic inflammation syndrome. *Eur J Anaesthesiol*, 2000, 17 (3), 173-6.
7. HUNT, B. J. - SEGAL, H. *Hyperfibrinolysis*, J Clin Pathol 1996, 49, 958
8. GRETEN, H. - RINNIGER, F. - GRETEN, T. *Innere Medizin*, Georg Thieme Verlag KG 2010, 379 - 380
9. *Tem International GmbH, ROTEM® Analysis*. [online] Poslední změna 1/ 2013. [cit. 5.4.2013] Dostupné z http://www.rotem.de/site/index.php?option=com_content&view=article&id=2&Itemid=8&lang=en
10. MANNUCCI, L. - GEROMETTA, P. S. - MUSSONI L. et al. One month follow-up of haemostatic variables in patients undergoing aortocoronary bypass surgery. Effect of aprotinin. *Thromb Haemost* 1995, 73, 356-61.

11. QUIGLEY, R. L. - FRIED, D. W. - PYM, J. et al. Off-pump coronary artery bypass surgery may produce a hypercoagulable patient. *Heart Surg Forum* 2003, 6, 94-8.
12. HAZAMA, S. - EISHI, K. - YMACHIKA, S. et al. Inflammatory response after coronary revascularization: off-pump versus on-pump (heparin-coated circuits and poly2methoxyethylacrylate-coated circuits). *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004, 10, 90-6.
13. LINDHOLM, L. - WESTERBERG, M. - BENGTSSON, A. et al. A closed perfusion system with heparin coating and centrifugal pump improves cardiopulmonary bypass biocompatibility in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 2004, 78, 2131-8, discussion 2138.
14. RANUCCI, M. - ISGRO, G. - SORO, G. et. al. A. Reduced systemic heparin dose with phosphorylcholine coated closed circuit in coronary operations. *Int J Artif Organs* 2004, 27, 311-9.
15. ZIMMERMANN, A. K. - AABERT, H. - REIZ, A. et al. Hemocompatibility of PMEA coated oxygenators used for extracorporeal circulation procedures. *Asaio J* 2004, 50, 193-9.
16. WHITTEN, C. W. - ALLISON, P. M. - Latson, T. W., et al. Thromboelastographic fibrinolysis does not correlate with levels of D-dimers after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1991, 75, A432.
17. CASATI, V. - GERLI, C. - FRANCO, A. et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during coronary surgery: on-pump versus off-pump techniques. *Anesthesiology* 2001, 95, 1103-9.
18. SHANN, K. G. - LIKOSKY, D. S. - MURKIN, J. M. et al. An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: a focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006, 132, 283-290.
19. CASATI, V. - DELLA VALLE, P. - BENUSSI, S. et al. Effects of tranexamic acid on postoperative bleeding and related hematochemical variables in coronary surgery: Comparison between on-pump and off-pump techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004, 128, 83-91.

20. JAREŠ, M. - VANĚK, T. - STRAKA, Z. et al. Tranexamic acid reduces bleeding after off-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Surg* 2003, 44, 205-208.
21. VANĚK, T. - JAREŠ, M. - FAJT, R. et al. Fibrinolytic inhibitors in off-pump coronary surgery: a prospective, randomized, double-blind TAP study (tranexamic acid, aprotinin, placebo). *Eur J Cardiothorac Surg* 2005, 28, 563-568.
22. MURPHY, G. J. - MANGO, E. - LUCCHETTI, V. et al. A randomized trial of tranexamic acid in combination with cell salvage plus a meta-analysis of randomized trials evaluating tranexamic acid in off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006, 132, 471- 480.
23. JAREŠ, M. - VANĚK, T. - BEDNÁŘ, F. et al. Off-pump versus on-pump coronary artery surgery - Identification of fibrinolysis using rotation thromboelastography; A preliminary, prospective, randomized study. *Int Heart J* 2007, 48, 57-67.
24. CHENG, D. C. - BAINBRIDGE, D. - MARTIN J. E. et al. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiol* 2005, 102, 188-203.
25. CASTIGLIONI, A. - VERZINI, A. - PAPPALARDO, F. et al. Minimally invasive closed circuit versus standard extracorporeal circulation for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2007, 2, 586-91.
26. REMADI, J. P. - RAKOTOARIVELO, Z. - MARTICHO, P. et al. Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation Jostra System or with a standard cardiopulmonary bypass. *Am Heart J* 2006, 1, 198.
27. CASATI, V. - GERLI, C. - FRANCO, A. et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during coronary surgery: on-pump versus off-pump techniques. *Anesthesiology* 2001, 5, 1103-9.

28. PAPARELLA, D. - GALEONE, A. - VENNERI, M. T. et al. Activation of the coagulation system during coronary artery bypass grafting: comparison between on-pump and off-pump techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006, 2, 290-7.
29. JAREŠ, M. - VANĚK, T. - BEDNÁŘ, F. et al. Off-pump versus on-pump coronary artery surgery. Identification of fibrinolysis using rotation thromboelastography; A preliminary, prospective, randomized study. *Int Heart J* 2007, 1, 57-67.
30. VANĚK, T. - JAREŠ, M. - ŠNIRCOVÁ, J. et al. Fibrinolysis in coronary artery surgery: detection by thromboelastography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007, 6, 700-4.
31. SNIRCOVA, J. - JARES, M. - MALY, M. et al. Postoperative blood loss in coronary surgery - No real impact of fibrinolysis detected by thromboelastography and D-dimers. A prospective, randomized study, *Int. Heart J.* 49 (1) 2008, 25-38.

Seznam publikací doktoranda

A) Články v časopisech s IF související s tématem dizertační práce

1. Jares M., Vanek T., Bednar F., Maly M., **Snircova J.**, Straka Z.: Off-pump versus on-pump coronary artery surgery - Identification of fibrinolysis using rotation thromboelastography; A preliminary, prospective, randomized study. *Int. Heart J.* 48 (1) 2007, 57-67 **IF: 0,929**
2. **Snircova J.**, Jares M, Maly M, Straka Z, Spegar J., Vanek T.: Postoperative blood loss in coronary surgery - No real impact of fibrinolysis detected by thromboelastography and D-dimers. A prospective, randomized study, *Int. Heart J.* 49 (1) 2008, 25-38 **IF: 0,947**
3. **Snircova J.**, Jares M, Maly M, Straka Z, Vanek T.: Impact of Cardiopulmonary bypass on Fibrinolysis in Coronary Surgery; *Heart Surgery Forum* Vol.11; Suppl 1: 2008,s. S189, **IF: 0,488**
4. Spegar J, Vanek T, **Snircova J.**, Fajt R, Straka Z, Pazderkova P, Maly M: Local and systemic application of tranexamic acid in heart valve surgery: a prospective, randomized, double blind LOST study; *J. Thromb Thrombolys* 2011, 32(3):303–310 **IF: 1,476**
5. Spegar J, Vanek T, **Snircova J.**: O-14 Local and systemic application of tranexamic acid in heart valve surgery: a prospective, randomized, double blind LOST study, *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 25 (3), Supp, 2011, S6-S7 **IF: 1,640**

B) Články v recenzovaných časopisech bez IF související s tématem dizertační práce

1. Vanek T., Jares M., **Snircova J.**, Maly M.: Fibrinolysis in coronary artery surgery: detection by thromboelastography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007, 6, 700 - 704
2. Vaněk T., **Šnircová J.**: Fibrinolýza v kardiouchirurgii a možnosti jejího ovlivnění, *Anest Intenziv Med*, 18, 2007 č.5, s. 282 – 285
3. Vaněk T, Špegár J, **Šnircová J.** Antifibrinolytika v kardiouchirurgii – pohled z konce prvního desetiletí nového milénia. *Cor Vasa* 2010, 52, (Suppl 1):48–51

C) Články v časopisech s IF bez vztahu k dizertační práci

1. **Snircova J.**, Vanek T., Kopa M., Jares M.: Comparison of alfentanil and remifentanil based balanced fast-track cardiac anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology*, Vol 24, Supp 41, 2007, 23-24 **IF: 1,435**
2. Spegar J, **Snircova J.**, Vanek T, on behalf of the MSM0021620817 study group. Release of plasma free haemoglobin during cardiopulmonary bypass in heart valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009, 23 (3), Supp, 2009, S5 **IF 1,062** abstract
3. Vanek T, **Snircova J.**, Spegar J, Straka Z, Horak J, Maly M. Increase in plasma free haemoglobin dutiny cardiopulmonary bypass in heart valve surgery: assessment of renal dysfunction by RIFLE classification. *Perfusion* 2009, 24 (3) 179-183. **IF: 0,642**

D) Články v recenzovaných časopisech bez IF bez vztahu k dizertační práci

1. Trnka L., **Drahovská J.**: Jak se mění v posledních letech počty nově zjištěných onemocnění tuberkulózou u nás a u našich sousedů (Slovensko, Polsko, Německo a Rakousko), *Stud Pneumol.*, 65, 2005, č.1, s 5 – 9
2. Trnka L., **Šnircová J.**, Krejbich F.: Vyhledávání tuberkulózy mezi bezdomovci a imigranty v praxi, *Zdravotnictví ČR*, 9, 2006, č.4, s 144-148
3. **Šnircová J.**, Vaněk T., Fajt R., Hrabák J., Jareš M., Kopa M.: Fast-track a ultra fast-track kardioanestézie – sledování bolesti a dalších parametrů v pooperačním období, *Anest Intenziv Med*, 18, 2007 č.5, s. 276 – 281

E) Aktivní účast na konferencích

1. Trnka L., **Drahovská J.**, Janečková H.: Problematika vulnerabilních skupin v naší společnosti - příklad vyhledávání tuberkulózy u rizikových skupin obyvatelstva. Seminář BCA 04-05/5. Praha IPVZ 2.6.2005
2. Trnka L., **Drahovská J.**: Jak se měnila v roce 2004 situace tuberkulózy v České republice v porovnání s předcházejícími roky? 3. mezinárodní seminář pneumologů Hradeckého, Pardubického a Středočeského kraje. Deštná 17.-18.6.2005

3. Trnka L., **Šnircová J.**, Halová H., Davies N.: Effective implementation of the I and E scheme in TB case detection and DOT treatment of homeless in a TB low burden country in Central Europe. Workshop evaluation TB incentives and enablers in context of scale-up. Paris 23.10.2005
4. Trnka L., **Šnircová J.**, Hrkal J., Krejbich F.: Latentní subklinická tuberkulózní infekce u zdravotníků FNB. Celoustavní seminář FN Na Bulovce, Praha 14.11.2005
5. Trnka L., **Šnircová J.**, Krejbich F.: Latentní tuberkulózní infekce (LTBI) u zdravotníků FNB. Seminář KPHCH FN Na Bulovce, Praha 28.11.2005
6. Trnka L., **Šnircová J.**, Krejbich F.: Motivované vyhledávání TB u rizikových skupin v ČR (Dosavadní výsledky projektu BCA 04-05/3). Seminář "Motivované vyhledávání a doléčování TB u rizikových skupin v ČR", Ministerstvo zdravotnictví ČR, Praha 30.11.2005
7. Zatloukal P., Trnka L., **Šnircová J.**, Petrášková K., Kos S., Gawlíková S., Mudra R.: Klinická analýza případů TB u žadatelů o azyl a ilegálních imigrantů. Seminář "Motivované vyhledávání a doléčování TB u rizikových skupin v ČR", Ministerstvo zdravotnictví ČR, Praha 30.11.2005
8. Zatloukal P., Trnka L., **Šnircová J.**, Patlejchová L., Kantorová Z.: Klinická analýza případů TB - studie u bezdomovců. Seminář "Motivované vyhledávání a doléčování TB u rizikových skupin v ČR", Ministerstvo zdravotnictví ČR, Praha 30.11.2005
9. Zatloukal P., Trnka L., **Šnircová J.**, Petrášková K., Kos S., Gawlíková S., Mudra R.: Klinická analýza případů TB u žadatelů o azyl a ilegálních imigrantů. Seminář "Motivované vyhledávání a doléčování TB u rizikových skupin v ČR", Ministerstvo zdravotnictví ČR, X. Hradecké pneumologické dny, Hradec Králové 17.6.2006
10. Zatloukal P., Trnka L., **Šnircová J.**, Patlejchová L., Kantorová Z.: Klinická analýza případů TB - studie u bezdomovců. Seminář "Motivované vyhledávání a doléčování TB u rizikových skupin v ČR", X. Hradecké pneumologické dny, Hradec Králové 17.6.2006
11. **Šnircová J.**: Fast-track a ultra-fast-track kardioanestézie v kardiochirurgii - sledování pooperačního období. Vědecká konference pro oblasti kardiologie / kardiochirurgie / kardioanestézie. III. interní-kardiologická klinika FNKV Praha 21.11.2006

12. **Šnircová J.**, Vaněk T., Fajt R., Hrabák J., Jareš M., Voráč D.: Fast-track a ultra-fast-track kardioanestézie v kardiochirurgii - sledování pooperačního období. II. sjezd České společnosti kardiovaskulární chirurgie, Brno 30.11.-1.12.2006
13. **Šnircová J.**, Vaněk T., Jareš J.: Sledování pooperačního období po fast-track a ultra fast-track kardioanestézii. IX. Kardioanesteziologické vědecké dny s mezinárodní účastí, Pardubice 19.-20.4.2007
14. **Šnircova J.**, Vanek T, Kopa M, Jares M: Comparison of alfentanil and remifentanil based balanced fast-track cardiac anaesthesia, "22nd Annual Meeting Of The European Association of cardiothoracic anaesthesiologists, EACTA 2007", Poland, Krakow 13.-16.6.2007, přednáška v anglickém jazyce
15. **Šnircova J.**, Jares M, Maly M, Straka Z, Vanek T.: Impact of Cardiopulmonary bypass on Fibrinolysis in Coronary Surgery; 18th World Congress World Society of Cardio-Thoracic Surgeons, WSCTS 2008, Greece, Kos 30.4. – 3.5. 2008, přednáška v anglickém jazyce
16. Špegár J, **Šnircová J.**, Vaněk T za podpory MSM0021620817: Uvolnění volného plazmatického hemoglobinu během mimotělního oběhu u operací srdečních chlopní. Kardioanesteziologické vědecké dny s mezinárodní účastí, Pardubice, 2009
17. Spegar J, **Šnircova J.**, Vanek T on behalf of the MSM0021620817 study group: O-10 Release of plasma free haemoglobin during cardiopulmonary bypass in heart valve surgery. Konference: "24th Annual Meeting of European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists organised by EACTA, Athens, 2009, přednáška v anglickém jazyce
18. Spegar J, Vanek T, **Šnircova J.**: O-14 Local and systemic application of tranexamic acid in heart valve surgery: a prospective, randomized, double blind LOST study. Konference: "26th Annual Meeting of European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists organised by EACTA", Vienna, 2011, přednáška v anglickém jazyce