

**UNIVERZITA KARLOVA**

**1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**



**Rizikové faktory kardiochirurgického výkonu a  
jejich vliv na klinické výsledky pacientů.**

**Habilitační práce**

**MUDr. Michal Pořízka, Ph.D.**

**Praha 2022**

## Obsah:

1. ÚVOD.....	6
2. ODHAD RIZIKA KARDIOCHIRURGICKÉHO VÝKONU.....	8
3. PERIOPERAČNÍ MANAGEMENT RIZIKOVÉHO PACIENTA.....	10
4. VĚK A JEHO VLIV NA RIZIKO KARDIOCHIRURGICKÉHO VÝKONU.....	12
4.1 Věk a jeho vliv na orgánové systémy.....	12
4.1.1. Kardiovaskulární systém.....	12
4.1.2. Respirační systém.....	14
4.1.3. Nervový systém.....	14
4.1.4. Vylučovací systém.....	15
4.1.5. Endokrinní systém a metabolismus.....	16
4.2. Křehkost („frailty“). ....	16
4.3. Kvalita života.....	18
4.4. Vlastní publikace.....	19
4.4.1. <i>Postoperative Outcome of High-Risk Octogenarians Undergoing Cardiac Surgery: A Multicenter Observational Retrospective Study</i> .....	19
4.4.2 <i>Komentář k publikaci</i> .....	20
5. POOPERAČNÍ ANALGEZIE V KARDIOCHIRURGII.....	28
5.1. Bolest jako rizikový faktor .....	28
5.2. Analgetické metody.....	28
5.2.1. Systémová intravenózní analgezie.....	28
5.2.2. Pooperační lokální infiltrace sternotomické rány.....	29
5.2.3. Paravertebrální blok.....	29
5.2.4. Interkostální blok.....	29
5.2.5. Intrapleurální blok.....	30

5.2.6. Subarachnoidální anestezie.....	30
5.2.7. Epidurální anestezie/analgezie.....	30
5.2.7.1. Princip a technika provedení.....	30
5.2.7.2. Fyziologie působení na orgánové systémy.....	31
5.2.7.3. Epidurální anestezie a ovlivnění pooperačních výsledků z pohledu medicíny založené na důkazech.....	35
5.2.7.4. Rizika epidurální anestezie v kardiouchirurgii.....	35
5.3. Vlastní publikace.....	36
5.3.1. <i>High Thoracic Anesthesia Offers No Major Benefit Over General Anesthesia in On-pump Cardiac Surgery Patients – a Retrospective Study</i> .....	36
5.3.2. <i>Komentář k publikaci</i> .....	37
6. SEPSE PO KARDIOCHIRURGICKÉM VÝKONU.....	42
6.1. Patofyziologie sepse.....	42
6.2. Definice a diagnostika sepse.....	43
6.3. Biomarkery.....	44
6.3.1. <i>C-reaktivní protein</i> .....	45
6.3.2. <i>Prokalcitonin</i> .....	45
6.3.3. <i>Další biomarkery</i> .....	46
6.3.4. <i>Celkový počet bílých krvinek a nezralé granulocyty</i> .....	46
6.4. Vlastní publikace.....	47
6.4.1. <i>Immature granulocytes as a sepsis predictor in patients undergoing cardiac Surgery</i> .....	47
6.4.2. <i>Komentář k publikaci</i> .....	48
7. ZÁVĚR.....	52

8. SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORA.....	54
9. SEZNAM ZKRATEK.....	60
10. POUŽITÁ LITERATURA.....	61
11. PŘÍLOHY PRACÍ IN EXTENSO.....	77

## Poděkování

Děkuji svým kolegům, učitelům a mentorům, kteří mě ve vědeckých aktivitách podporovali, učili, a se kterými jsem na svých projektech úzce spolupracoval, zejména pak doc. MUDr. Martinu Stříteskému, Csc., doc. MUDr. Janu Kunstýřovi, Ph.D., doc. MUDr. Martinu Balíkovi, Ph.D., prof. MUDr. Pavlu Michálkovi, Ph.D., doc. MUDr. Josefu Kořínkovi, Ph.D. a MUDr. Michalu Lipšovi, Ph.D. Speciální poděkování patří mé manželce Haně, bez jejíž bezvýhradné podpory a rodinného zázemí by mé aktivity a tato práce nemohly být zrealizovány, a které rovněž svou habilitační práci věnuji.

# 1. Úvod

Kardiochirurgická operativa je vzhledem k podstatě samotného výkonu a polymorbiditě operovaných zatížena významnou mírou pooperačních komplikací a nezanedbatelnou mortalitou. Ač se podařilo v posledních dekáдах díky zdokonalené chirurgické technice a efektivnější perioperační péči výrazně snížit procento pooperačních komplikací, a to zejména u jednoduchých izolovaných výkonů jako je např. aorto-koronární bypass či prostá náhrada aortální chlopně, zůstává perioperační mortalitní riziko stále zvýšené kolem 1-2 % (Badhwar et al., 2018). U komplexních kardiochirurgických zákroků zahrnující kombinované náhrady chlopní či aortální chirurgii u pacientů se závažnými komorbiditami a nízkou funkční rezervou může toto riziko dosahovat vysoké míry mnoha desítek procent (Fukunaga et al., 2014). Mezi zásadní komplikace, které signifikantně zhoršují klinické výsledky včetně mortality, prodlouženého pobytu v nemocnici a pooperační kvality života patří zejména kardiovaskulární, renální, neurologické, respirační a infekční komplikace (Stephens et al., 2015), jejichž přehled je shrnut v tabulce č.1.

<b>Tabulka č. 1 – Závažné pooperační komplikace v kardiochirurgii</b>	
Kardiovaskulární	<ul style="list-style-type: none"><li>• Perioperační myokardiální ischemie</li><li>• Myokardiální dysfunkce, syndrom nízkého srdečního výdeje</li><li>• Pooperační arytmie, poruchy vedení</li></ul>
Renální	<ul style="list-style-type: none"><li>• Akutní renální selhání</li></ul>
Neurologické	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cévní mozková příhoda</li><li>• Pooperační delirium (akutní encefalopatie)</li></ul>
Respirační	<ul style="list-style-type: none"><li>• Akutní syndrom dechové tísně dospělých</li><li>• Paréza bránice</li></ul>
Infekční	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bronchopneumonie, tracheobronchitis</li><li>• Uroinfekce</li><li>• Katéetrové infekce</li><li>• Infekce chirurgické rány</li></ul>

Existuje celá řada rizikových faktorů, které mají bezprostřední a kauzální vliv na incidenci těchto komplikací. Obecně lze tato rizika rozdělit na modifikovatelná a nemodifikovatelná podle možností eventuálního terapeutického ovlivnění (přehled těch nejvýznamnějších rizikových faktorů udává tabulka č.2) (Chakravarty et al., 2017).

<b>Tabulka č. 2 - Rizikové faktory kardiochirurgického výkonu</b>	
<b>Modifikovatelné</b>	<b>Nemodifikovatelné</b>
Diabetes mellitus	Věk
Hypertenze	Pohlaví
Srdeční selhání / myokardiální dysfunkce	Rasa
Renální dysfunkce	Obezita
Ateroskleróza	Emergentní výkon
Kouření	Kombinovaného výkon
Anémie	Proběhlý infarkt myokardu
Infekce	Předchozí kardiochirurgický výkon

Správná stratifikace rizika kardiochirurgického výkonu, identifikace přítomných rizikových faktorů a jejich eventuální eliminace či modifikace tak představují základní účinnou strategii k optimalizaci klinických výsledků s cílem co největší redukce závažných pooperačních komplikací a perioperační mortality.

Z velké části své profesionální kariéry anesteziologa/intenzivisty jsem se věnoval péči o kardiochirurgické pacienty a na toto téma jsem publikoval několik prací. Předkládaná habilitační práce čerpá z těchto publikací a formou přehledového článku s odkazem na publikované studie dokumentuje současné možnosti ovlivnění rizikových faktorů s cílem zlepšení klinických výsledků kardiochirurgických pacientů.

## 2. Odhad rizika kardiochirurgického výkonu

K odhadu a kvantifikaci rizika kardiochirurgického výkonu jsou v současnosti používány skórovací systémy, které se mezi sebou liší designem, použitými parametry a vlastní validitou. Kromě samotného hodnocení rizika mohou sloužit i jako nástroje pro „cost-benefit“ analýzu, srovnání efektivity léčby či klinických výsledků mezi různými institucemi ale i samotnými chirurgy (Higgins et al., 1998). Většina skórovacích systémů byla vytvořena k predikci perioperační mortality, nicméně existují i nástroje k predikci parametrů morbidit, neboť právě ty významně ovlivňují pooperační kvalitu života pacientů a celkové náklady na léčbu (Shahian et al., 2004). Poskytují rovněž důležité informace pro celkové zhodnocení rizika a prospěchu operačního výkonu jak pro chirurgy, tak i samotné pacienty, což může v konečném důsledku pomoci při rozhodování, zdali výkon vůbec podstoupit (Messaoudi et al., 2009). Konstrukce či skladba daného skórovacího systému se mezi jednotlivými zástupci liší, nicméně je vždy založená na evaluaci různých předoperačních a peroperačních faktorů. Mezi ty zásadní a často používané patří věk a pohlaví pacienta, akuita a typ výkonu, přítomnost komorbidit, myokardiální funkce a funkční stav pacienta. Váha jednotlivých faktorů na velikosti konečného skóre se mezi jednotlivými systémy pak značně liší.

Kvalitu a samotnou predikční schopnost skóre lze charakterizovat dvěma základními parametry. Jedná se o kalibraci a diskriminační schopnost predikčního systému. Kalibrace je definována jako poměr pozorované a očekávané mortality, statisticky nejčastěji hodnocené pomocí Hosmer-Lemeshowa testu. Diskriminace je pak schopnost rozlišit postiženou populaci od intaktní a je statisticky hodnocena pomocí logistické regresní a ROC (receiver operating characteristic) analýzy se stanovením plochy pod křivkou (AUC – area under curve), senzitivity a specificity testu (Krishna et al., 2015). Obecně platí, že test z ROC s AUC nad 0.75 poskytuje dobrou predikční schopnost. Ideální predikční systém by měl poskytnout přesnou předpověď rizika mortality, morbidit či pooperační kvality života. Rovněž by měl umožnit srovnání klinických výsledků mezi chirurgickými centry či jednotlivými chirurgy, důležitá je též univerzálnost pro celou populaci pacientů bez rozdílu (Geissler et al., 2000). Samotná konstrukce predikčního skóre je založena na evaluaci rizikových faktorů, jimž je na základě multivariátní analýzy přisouzena patřičná důležitost a síla. Ideální systém by pak měl tvořit kompromis mezi adekvátním počtem použitých položek (rizikových faktorů) a jednoduchostí či použitelností skóre.



Prvním širěji používaným systémem bylo Parsonnetovo skóre založené na retrospektivní analýze patientských dat z 80. let 20. století (Parsonnet et al., 1990). To bylo postupně nahrazeno svou modifikovanou verzí a dalšími systémy. V Evropě se nejvíce prosadilo EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) z roku 1999, které se skládalo dle použité statistické metodologie ze dvou rovnocenných částí, a to jako logistická a aditivní forma (Nashef et al., 1999). EuroSCORE vycházelo z analýzy rizikových faktorů téměř 20 tisíc pacientů ze stovky evropských kardiologických center. Tento systém byl následně testován a validizován v evropské kardiologické populaci. Zajímavé je, že např. v asijských zemích EuroSCORE opakovaně selhávalo v přesné predikci operačního rizika, a to zejména v čínské a indické populaci (Wang et al., 2010). S postupem času se při navyšování rizikosti kardiologických výkonů prokázalo, že originální EuroSCORE značně nadhodnocuje míru rizika, a to zejména u pacientů podstupující chlopenní chirurgii. Aktualizovanou formou je pak od roku 2012 používané EuroSCORE II (ES II), které je již prezentováno jako jediné, logistické skóre (Nashef et al., 2012). Ač je celkově založeno na podobné kombinaci rizikových faktorů je jeho predikční schopnost mnohem přesnější s vynikající diskriminací zejména v prvním tercilu míry rizika, které zahrnuje většinu kardiologických nemocných. Zásadní změnou při kalkulaci proti původnímu skóre je větší důraz na hodnocení funkčního stavu pacientů pomocí třídy NYHA (New York Heart Association) a vyšší váha typu výkonu a hodnocení myokardiální funkce (Barili et al., 2013). Významnou limitací je nicméně ztráta kalibrační schopnosti zejména u starších pacientů nad 80 let věku, kdy několik studií prokázalo mnohem vyšší pozorovanou mortalitu, a to až dvojnásobnou ve srovnání s predikovanou (Daniel et al., 2015).

### 3. Perioperační management kardiochirurgického pacienta

Cílem perioperačního managementu kardiochirurgického pacienta je optimalizace jeho klinického stavu se snahou minimalizovat vliv modifikovatelných rizikových faktorů. Tyto intervence lze provádět již předoperačně, během výkonu samotného či v časném pooperačním období. Předoperačně je u elektivních zákroků důležitá stabilizace stávajících chronických systémových onemocnění. Zcela zásadní je správná indikace chirurgického zákroku tak, aby přínos klinického zlepšení po zákroku vyvážil eventuální rizika pooperačních komplikací a smrti. Z dnešního pohledu je nesmírně důležité vzít v potaz funkční stav a kvalitu života pacienta před výkonem a možnosti jeho pooperačního zlepšení. Peroperační intervence, které mají potenciál zlepšit klinické výsledky, zahrnují volbu optimální chirurgické techniky, strategii použití mimotělního oběhu či výběr anesteziologické techniky. K důležitým intervencím v časném pooperačním průběhu pak patří zajištění adekvátní analgezie, intenzivní rehabilitace a mobilizace, časné odpojení od umělé plicní ventilace, adekvátní management oběhových komplikací (arytmie, syndrom nízkého srdečního výdeje) či časná detekce a léčba nosokomiálních infekcí.

Tzv. Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) program či protokol, někdy také označovaný jako „fast-track recovery“ přístup, je multimodální způsob perioperační optimalizace pacienta s cílem zlepšení klinických výsledků po operaci s umožněním časného návratu zpět domů a eventuálně do běžných pracovních aktivit. Jedná se o protokolární systém intervencí zahrnující celé perioperační období se zapojením všech profesí, lékařské i ošetrovatelské (Ljungquist et al., 2017). Protokol byl vyvinutý prakticky pro všechny operační obory, t.č. existuje vysoký stupeň evidence potvrzující zlepšené klinické výsledky s redukcí incidence pooperačních komplikací až o 50 %, zkrácený pobyt v nemocnici a výrazně nižší náklady na léčbu zejména u pacientů v břišní chirurgii a urologii (Thiele et al., 2015). Hlavní filozofií celého přístupu je využití co nejméně invazivních technik plánované operace či intervence, co nejlepší předoperační příprava a zajištění kvalitní pooperační péče s cílem rychlého odpojení od umělé plicní ventilace, časné rehabilitace, mobilizace a realimentace. Přehled možných intervencí systému ERAS uvádí tabulka č.3.

<b>Tabulka č. 3 - Intervence programu ERAS</b>		
<b>Předoperační</b>	<b>Peroperační</b>	<b>Pooperační</b>
Korekce anémie	Minimálně invazivní techniky	Časná extubace
Edukace/nácvik rehabilitace, pre-rehabilitace	„Goal-directed“ volumoterapie	Kvalitní pooperační analgezie se snahou vysadit opiáty
Korekce malnutrice	Snaha omezit opiáty	Časná realimentace
Optimalizace koagulačního systému	Anestetika s krátkým poločasem	Časné odstranění drénů/invazí
Snaha o zkrácení předoperačního hladovění	Prevence hypotermie	Obnova perorální medikace
Omezení kouření a konzumace alkoholu	Prevence nauzey/vomitu	Kontrola glykémie
		Screening a léčba pooperačního deliria
		Prevence tromboembolické choroby

Protokol ERAS má v kardiochirurgii svá specifika. Doporučení zahrnují peroperační použití antifibrinolytik, minimálně invazivních operačních přístupů či mimotělního oběhu. V pooperačním období je zejména kladen důraz na časnou extubaci do 6 hodin od výkonu a kvalitní analgezií s maximální redukcí opioidů v rámci multimodálního přístupu (acetaminophen, gabapentiny) (Engelman et al., 2019). Na rozdíl od jiných operačních oborů je ERAS v kardiochirurgii a jeho vliv na klinické výsledky pacientů zatím nejméně prostudován. Existují jen malé retrospektivní a prospektivní studie potvrzující příznivý vliv ERAS s redukcí doby pobytu v intenzivní péči a nemocnici, kvalitnější analgezií a nižšími náklady na léčbu. Větší randomizované studie však zatím chybějí (Schulte et al., 2018).

Možnou alternativu k některým kardiochirurgickým výkonům u rizikových pacientů představují kardiologické intervenční techniky jako je transkatérová náhrada aortální chlopně (TAVI) či perkutánní plastika mitrální chlopně (MitraClip<sup>TM</sup>) vyvinuté a uvedené do praxe v posledních 20 letech (Tokarek et al., 2021). Jsou primárně indikovány u pacientů s velmi vysokým perioperačním rizikem, mnohdy hodnocených jako inoperabilní. Použití těchto technik je spojeno s rychlejším zotavením a kratší dobou hospitalizace, nicméně dlouhodobější profit zahrnující snížení zásadních pooperačních komplikací či mortality zatím přesvědčivě prokázán nebyl (Moss et al., 2020).

## **4. Věk a jeho vliv na perioperační riziko kardiologického výkonu**

Pokročilý věk představuje jeden z nejdůležitějších nemodifikovatelných rizikových faktorů zvyšující mortalitu kardiologických nemocných. Ač je zvyšující se věk spojen s vysokou incidencí mnoha závažných komorbidit, které samy o sobě navyšují toto riziko, mnoho analýz prokázalo, že věk samotný hraje významnou roli. Stárnutí je obecně doprovázeno poklesem funkce jednotlivých orgánů, nicméně skutečný biologický věk je vždy výsledkem interakce mezi věkem chronologickým a přítomnými komorbiditami, které samy o sobě způsobují změny funkce orgánů. Chronologický a biologický věk se tak mohou u pacienta značně lišit (Sieber et al., 2007), nicméně chronologický věk je nadále široce používán v běžné klinické praxi. Věková hranice 65 let stále zůstává pomyslnou arbitrární hranicí stáří. Nicméně vzhledem k tomu, že se průměrná délka života dramaticky prodloužila, lze tyto starší pacienty kategorizovat na “mladé” starší (ve věku 65 až 74 let), středního věku (ve věku 75 až 84 let) a nejstaršího (ve věku 85 let a více) s různými úrovněmi klinického rizika (Murachvick et al., 2007). Proces stárnutí je spojen s poklesem objemu tělesné vody a zvýšeným zastoupením tukové tkáně, což seniory predisponuje k přibírání na váze. Naproti tomu velmi staří (> 85 let) mají tělesnou hmotnost sniženou. Životní styl a návyky, jako je strava, cvičení, kouření cigaret či užívání alkoholu též ovlivňují proces stárnutí nezanedbatelnou mírou (Cook et al., 2003). Stárnutí a pokles funkce postihuje všechny fyziologické systémy organismu. Především postižení kardiovaskulárního, respiračního, renálního a nervového systému má pak zásadní vliv na zhoršené klinické výsledky starších nemocných.

### **4.1. Věk a jeho vliv na orgánové systémy**

#### **4.1.1. Kardiovaskulární systém**

U starších pacientů bývá snížena beta adrenergní reaktivita, která tak limituje tachykardickou reflexní odpověď na hypotenzi. Baroreceptorové reflexy se stávají stárnutím méně citlivé, což omezuje maximální tepovou frekvenci, tepový objem a srdeční výdej, a to zejména v podmínkách snížené srdeční kontraktility a hypovolémie (Das et al., 2003). Udržení dostatečného srdečního výdeje je tak více závislé na adekvátním srdečním předtížení. Progredující rigidita tepen zvyšuje systémovou vaskulární rezistenci a snižuje poddajnost

cévního systému. V důsledku toho mají starší pacienti širší pulzní tlak a neúměrně velké změny krevního tlaku při malých změnách srdečního předtížení či kontraktility. Tato nadměrná kolísavost krevního tlaku se tak běžně klinicky projevuje jako hemodynamická nestabilita při dehydrataci, zvýrazněná hypotenze po podání intravenózních anestetik či obtížná kontrola pooperační hypertenze (Rooke et al., 2003). Koronární ateroskleróza není součástí normálního stárnutí a u zdravého geriatrického pacienta se vyskytuje jen zřídka. Starší pacienti však i tak vzhledem k přidruženým komorbiditám vykazují vyšší prevalenci onemocnění koronárních tepen a jsou vystaveni vyššímu riziku perioperační koronární ischemie. Vyšší riziko rozvoje ischemické choroby srdeční je též asociováno s mužským pohlavím, hyperglykemií a nekorigovanou hypertenzí (Madhavan et al., 2018).

V důsledku postupného vzestupu systémové vaskulární rezistence dochází k rozvoji koncentrické hypertrofie myokardu a remodelaci levé srdeční komory. Tato myokardiální hypertrofie dále zvyšuje spotřebu kyslíku v myokardu a ve spojení s nízkým diastolickým tlakem při široké tlakové amplitudě může vést ke vzniku či prohloubení ischemie myokardu. Adekvátní diastolické plnění hypertrofické levé komory je ve zvýšené míře závislé na síňovém příspěvku při sinusovém rytmu. Proto jakákoliv arytmie vedoucí k jeho ztrátě vede ke snížení diastolického plnění a poklesu srdečního výdeje (Groban et al., 2005). Dlouhodobé fyziologické zatížení aortální chlopně může u starších pacientů vést k patologické kalcifikaci a ztluštění cípu této chlopně. Až 13 % pacientů starších 65 let má významnou aortální stenózu, často nediagnostikovanou (Samarendra et al., 2015). Stárnutí převodního systému srdce zvyšuje výskyt extrasystol a je tak rizikovým faktorem vzniku arytmií. Většina arytmií souvisejících s věkem se vyvíjí postupně v důsledku fibrotických změn v myokardu, které inhibují dráhy převodního systému a zvyšují incidenci tzv. re-entry mechanismu. V závislosti na lokalizaci poruchy vedení vzniká spektrum atrioventrikulárních či raménkových blokády. Fibrilace síní je nejčastější arytmií, přibližně u 13 % populace v západních zemích je diagnostikována ve věku 80 let. Často se vyvíjí sekundárně při diastolické dysfunkci, neboť dilatace a fibróza levé síně zpožďují vedení vzruchu ze sinoatriálního do atrioventrikulárního uzlu (Go et al., 2001). Starší pacienti mají navíc často atypické nebo asymptomatické projevy fibrilace síní (Svennberg et al., 2015). Obecně vzato, většina starších kardiologických pacientů trpí arteriální hypertenzí, generalizovanou atherosklerózou a ischemickou chorobou srdeční. Městnavé srdeční selhání je často přítomno jako důsledek systolické a diastolické myokardiální dysfunkce (Irwin et al., 2019).

### 4.1.2. Respirační systém

Téměř polovina všech perioperačních úmrtí u starších pacientů souvisí s plicními komplikacemi. Respirační systém prochází postupně s věkem změnami, které vedou k poklesu jeho funkce. Hrudní stěna tuhne, bránice se oplošťuje a mezižeberní svaly ochabují, to vše snižuje inspirační plicní kapacitu. Klinicky pacienti pocítují zhoršování dušnosti a únavu při dýchání. Všechny tyto změny vystavují starší pacienty vysokému riziku respirační insuficience, zejména při reziduální neuromuskulární blokádě a užívání opioidů (Tran et al., 2018). Na úrovni plicního parenchymu dochází k rozvoji emfyzematických změn. Alveolární a fyziologický mrtvý prostor se zvětšují, zatímco celková alveolární plocha se zmenšuje, což vede ke snížení výměny plynů a způsobuje nepoměr mezi plicní ventilací a perfúzí. Funkční reziduální kapacita klesá, zatímco uzavírací kapacita se zvyšuje, což má za následek dřívější uzavěr malých dýchacích cest, rozvoj atelektáz a pravo-levého zkratu. Při testování tyto změny korelují se sníženým objemem usilovného výdechu za 1 sekundu ( $FEV_1$ ), sníženou difúzní plicní kapacitou a zvýšeným alveolo-arteriálním gradientem krevních plynů (Hedenstierna et al., 2019). Stárnutí navíc způsobuje otupení kompenzační reakce na hypoxii a hyperkapnii, zejména u pacientů s chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální (CHOPN). Ve stáří dochází rovněž ke snížení tonu svalstva hltanu s rozvojem syndromu obstrukční spánkové apnoe. Všechny tyto nežádoucí reakce mohou být potencovány doznívající sedací u pooperačních stavů vedoucí k progresi respirační insuficience s nutností reintubace a umělé plicní ventilace či vzniku arytmií (Ramly et al., 2015). Starší pacienti mají též méně účinné reflexy horních cest dýchacích a neefektivní kašel s následkem nedostatečné toalety dýchacích cest a rozvoje respiračních infektů při obecně častější kolonizaci gramnegativními bakteriemi. I za optimálních perioperačních podmínek jsou tyto pacienti ohroženi vysokým rizikem respiračních komplikací s následkem smrti (Irwin et al., 2019).

### 4.1.3. Nervový systém

Proces stárnutí způsobuje taktéž četné změny jak v centrálním, tak periferním nervovém systému. Progresivně dochází ke ztrátě celkového objemu mozku s poklesem počtu buněk, dendritických synapsí a množství mozkomíšního moku. Postupně se snižuje mozková neuroplasticita, to vše způsobuje funkční změny zahrnující ztrátu paměti, pokles kognitivní výkonnosti, poruchy spánku a vznik deliria či depresí. Při významné ztrátě paměťových a

kognitivních funkcí se rozvíjí syndrom demence se zásadním snížením funkčního stavu pacienta a omezením schopností vykonávat běžné denní aktivity. Prevalence demence prudce stoupá s věkem pacientů. Demence je zřídka diagnostikována před dosažením věku 65 let, zatímco 60 % všech pacientů je postiženo ve věku nad 90 let (Prince et al., 2013). Demence zvyšuje riziko pooperačního deliria a kognitivní dysfunkce (Irwin et al., 2019). Mozková cévní autoregulace je u starších lidí oslabená, což představuje zvýšené riziko cerebrovaskulárních příhod. Vzhledem k tomu, že anestetika/sedativa obecně snižují mozkovou autoregulaci, je u starších pacientů, a to zejména u těch s preexistující demencí, důležitá péče o zajištění mozkové adekvátní perfúze a oxygenace (van Beek et al., 2008). Všechny tyto faktory vedou ke zvýšené citlivosti starých lidí ke všem anestetikům, opioidům a benzodiazepinům. Nejlépe prozkoumanou oblastí jsou zejména volatilní anestetika, u nichž vyšší věk vede k poklesu nutné minimální alveolární koncentrace k zajištění optimální anestezie až o 30 % (Mangoni et al., 2004).

#### **4.1.4. Vylučovací systém**

Rychlost glomerulární filtrace obecně klesá s věkem pacientů, a to v průměru o 1 ml/min/m<sup>2</sup> za rok po dosažení věku 40 let. U starších pacientů je typicky zvýšené riziko akutního poškození ledvin v důsledku působení nefrotoxických látek, jako jsou nesteroidní antiflogistika či intravenózní kontrastní látka. Geriatrickí pacienti mají také sníženou odpověď na působení reninu, angiotensinu, aldosteronu a vasopresinu, což v mnoha případech může vést k poruchám vodní, acidobazické a elektrolytové rovnováhy (Schlanger et al., 2010). Zvýšený výskyt diabetes mellitus, hypertenze a generalizované aterosklerózy představují další precipitující faktory, které snižují renální funkce. Stárnutí též přispívá ke změně farmakokinetiky mnohých léčiv s renální eliminací. Typický pacient ve věku 75 let má o 20 až 30 % menší plazmatický a intracelulární objem, naopak tukové zásoby neklesají tak rychle. Tyto faktory se následně podílejí na zvětšení objemu distribuce pro lipofilní látky, jako je například běžně užívané sedativum propofol. V kombinaci se sníženou eliminační schopností ledvin a jater vedou k prodloužení doby jejich účinku a nutnosti úpravy dávkování (Shafer et al., 2000).

#### 4.1.5. Endokrinní systém a metabolismus

Podobně jako u jiných orgánových systémů stárnutí ovlivňuje celou řadu endokrinních a metabolických funkcí. Obecně platí, že průměrná hmotnost pacienta začíná klesat v šesté dekádě života. Někteří pacienti jsou však schopni si zachovat svalovou hmotu a hmotnost déle, a to v závislosti na fyzické aktivitě, adekvátní stravě a genetické predispozici (Irwin et al., 2019). Malnutrice je častým nálezem u starších pacientů a silně koreluje s jejich perioperační morbiditou a mortalitou. V závislosti na aktuálních fyzických, sociálních a emocionálních faktorech se v důsledku postupného poklesu denního kalorického příjmu rozvíjí podvýživa a neúmyslný úbytek tělesné hmotnosti s poklesem “body mass index” pod 18 kg/m<sup>2</sup>. Před elektivní operací by tak měli lékaři běžně provádět nutriční screening starších pacientů (Kaiser et al., 2010). S poklesem tělesné hmotnosti souvisí i schopnost termoregulace, která je u starších pacientů výrazně snižena. To může vést zejména u dlouhých a rozsáhlých operačních výkonů s velkou krevní ztrátou k významné ztrátě tělesného tepla a rozvoji až život ohrožující akcidentální hypotermie. Diabetes mellitus 2. typu je stále běžnější komorbidita ve stárnoucí populaci s prevalencí až 15 % u starších pacientů v rozvinutých zemích. Pacienti s neuspokojivě kompenzovaným diabetes mellitus mají výrazně vyšší riziko onemocnění koronárních a periferních tepen, chronického onemocnění ledvin, periferní neuropatie, autonomní dysfunkce s rozvojem neurogenního močového měchýře či gastroparézy. Akutní dekompenzovaná hyperglykémie vystavuje pacienty v perioperačním období vyššímu riziku infekcí včetně ranných komplikací, což opět vede ke zvýšené morbiditě a mortalitě této skupiny pacientů (Finfer et al., 2010).

#### 4.2. Křehkost („frailty“)

Velmi citliví k perioperačním inzultům a tím i extrémně zranitelní během kardiochirurgického výkonu jsou pacienti s tzv. křehkostí (běžně užívaný je anglický výraz “frailty”) (Neupane et., 2017). Jedná se o klinický syndrom obecně charakterizovaný zvýšenou zranitelností vůči působícím stresorům daný přirozenou ztrátou fyziologických rezerv pacienta. Typicky křehký pacient je nemocný, slabý, snadno vyčerpatelný, inaktivní s tendencí k četným pádům (Fried et al. 2001). Velmi často se jedná o pacienty v malnutrici s nízkým perorálním příjmem, nezřídka se však může vyskytovat i u obézních pacientů, kteří jsou sarkopeničtí. Pacienti s tzv. sarkopenickou obezitou mají nízký podíl svalové hmoty, a tudíž velmi obtížně zvládají stavy s vystupňovaným katabolismem, a to nejčastěji při rozvoji



šokového stavu (Zamboni et al., 2013). Křehkost je přirozeně spjata s progredujícím stárnutím, literatura uvádí až 25-50 % incidenci u pacientů starších 75 let (Lytwyn et al., 2017). Může se však vyskytovat v malém procentu i v mnohem mladších věkových skupinách (O'Neill et al., 2016). V kardiochirurgii je křehkost jasně asociována s prodlouženým pobytem v nemocnici, vysokou incidencí readmisí do intenzivní péče, a hlavně se zvýšenou pooperační morbiditou a mortalitou, která dle některých prací může dosahovat až trojnásobku proti běžné kardiochirurgické populaci (Arnoutakis et al., 2011). Podobně neblahý vliv má křehkost dokonce i na klinické výsledky mini-invazivních metod jako je např. transkatérová náhrada aortální chlopně (Sepehri et al., 2014).

Spolehlivá kvantifikace míry křehkosti zůstává nadále nedořešeným problémem. Ač je k dispozici mnoho validizovaných skórovacích systémů křehkosti, žádný z nich není u kardiochirurgických nemocných šířeji akceptován. V zásadě existují dva hlavní typy nástrojů pro hodnocení křehkosti. První z nich je založen na hodnocení fenotypických znaků křehkého pacienta. Vychází z konceptu, že křehkost je samostatná nosologická jednotka a nebere v potaz přídavné komorbidity. Jako příklad může sloužit často používaný skórovací systém "Fried frailty phenotype", u něhož hodnocené parametry zahrnují např. pomalou chůzi, slabý stisk ruky či pokles tělesné hmotnosti (Fried et al., 2004). Druhý typ stanovuje poměr mezi přítomnými a hodnocenými rizikovými faktory a vytváří tak kontinuální proměnnou či stupnici křehkosti. Známým zástupcem tohoto přístupu je např. "Rockwood frailty index" (Rockwood et al., 2005). Oba tyto systémy jsou v čím dál vyšší míře používány k předoperačnímu hodnocení kardiochirurgických nemocných, a to zejména při rozhodování, zdali pacient podstoupí otevřenou chirurgickou operaci či mini-invazivní kardiologickou intervenci (TAVI, MitraClip<sup>TM</sup>). Zajímavý je vztah mezi mírou křehkosti a predikční schopností běžných skórovacích systémů v kardiochirurgii. Platí, že v Evropě používané EuroSCORE II značně přeceňuje perioperační riziko křehkých kardiochirurgických pacientů (Barili et al., 2013), na druhou stranu americké Thoracic Surgery-Predicted Risk of Mortality or Major Morbidity jej významně podceňuje (Green et al., 2012). Tyto skórovací systémy obecně v hodnocení nepracují s rizikovými faktory používanými v evaluaci křehkosti. Nicméně trendem poslední doby je snaha tyto parametry křehkosti inkorporovat do stávajícího hodnocení kardiochirurgických nemocných a přispět tak ke konceptu sdíleného konsenzuálního rozhodování (anglicky „shared decision making“) s pacientem a jeho rodinou o přijatelném chirurgickém řešení kardiovaskulární choroby (Yanagawa et al., 2019). Výsledkem pak může být změna přístupu k danému pacientovi s pokusem o modifikaci

rizikových faktorů a s cílem zlepšit finální klinický výsledek intervence. Patří sem např. předoperační pre-rehabilitace, změna přístupu v chirurgické technice, ale i přechod do paliativní péče (Yanagawa et al., 2019).

### 4.3. Kvalita života

Za poslední půlstoletí došlo díky zdokonalení chirurgické techniky a medicínskému pokroku obecně k výraznému poklesu morbidit a mortality po kardiochirurgických výkonech. Kromě těchto základních klinických výstupů však nabývá čím dál více na významu funkční stav a kvalita života kardiochirurgických nemocných (Koch et al., 2008). Samotný termín “kvalita života” lze definovat jako mnohvrstevný vícerozměrný konstrukt zahrnující složku fyzického a mentální zdraví, sociální adaptaci a v neposlední řadě schopnost uspokojivě prožívat běžné denní aktivity včetně pracovní zátěže. K dalším důležitým prvkům adekvátní kvality života patří též fyzická mobilita, soběstačnost, kontakt s rodinou a přáteli, vnímaná závislost na pomoci druhých, prožívání intimity či psychologické aspekty, jako jsou zvládání stresu, úzkosti a deprese (Bosworth et al., 2000). Kvalita života je nejčastěji evaluována či kvantifikována pomocí dotazníků, v nichž pacienti poskytují svoje subjektivní hodnocení dotazovaných parametrů. Tyto parametry a hodnotící kritéria jsou buď obecná (generická) či naopak specifická pro dané onemocnění.

Asi nejznámějším a nejvíce používaným generickým dotazníkem je tzv. SF-36 (short form health survey) skládající se z 36 otázek organizovaných do osmi hlavních kategorií. Zahrnuje hodnocení fyzického a psychického stavu, emoční lability, vitality, dále pak bolesti či sociálního statutu. Jedná se o systém robustně validizovaný pro mnoho skupin včetně populace kardiochirurgických pacientů. SF-36 je tak často používán k hodnocení klinických výsledků kardiochirurgické operativy, např. při srovnání aorto-koronárního bypassu s či bez použití mimotělního oběhu (Tully et al., 2008), dále k predikci střednědobé (6-12 měsíců) mortality u kardiochirurgických nemocných (Rumsfeld et al., 1999), zejména pak u osmdesátníků (Fruitman et al., 1999). Za hlavní slabinu je u tohoto skóre považována nízká citlivost k detekci zlepšení v některých jeho kategoriích po intervenci z důvodu použití některých ordinálních proměnných. Rovněž velmi oblíbeným a široce používaným objektivním měřítkem kvality života je tzv. Karnofského skóre (Karnofsky performance status; 0-100). Odráží míru závislosti a potřebné pomoci, kterou tito pacienti potřebují. Tato škála byla původně navržena k hodnocení celkového funkčního stavu u onkologických

pacientů, nicméně je již dlouho úspěšně používána i u pacientů po kardiochirurgických operacích (Khan et al., 1998). Méně známými zástupci generického skóre hodnocení kvality života jsou “Sickness Impact Profile” či “Nottingham Health Profile”, které ovšem nedosahují takové citlivosti k detekci změn psycho-sociálních či fyzických vlastností (dušnost, angina pectoris) jako předchozí dva systémy (Falcoz et al., 2002).

Mezi nejznámější zástupce specifických skóre patří “Seattle Angina Questionnaire” či “Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire” (Spertus et al., 1995). První jmenované skóre zahrnuje pět kategorií otázek mapujících vlastnosti a míru přítomné anginy pectoris, druhé skóre hodnotí závažnost srdečního selhání a jeho vliv na fyzické a psychické zdraví pacienta. Oba systémy se v mnoha kategoriích překrývají s výše zmíněnými generickými skóre. Podobně jako SF-36 byly úspěšně použity ke srovnání klinických výsledků různých typů operací či intervencí, a to opět nejvíce ve studiích u osmdesátníků v kardiochirurgii (Garin et al., 2009).

## **4.4. Vlastní publikace**

### **4.4.1 Publikační příloha 1**

Porizka M, Kunstyr J, Vanek T, Nejedly M, Buckova J, Mokrejs J, Mosna F. Postoperative Outcome of High-Risk Octogenarians Undergoing Cardiac Surgery: A Multicenter Observational Retrospective Study. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Aug 20;23(4):188-195.

### **Článek in extenso – Příloha č. 1**

#### **Abstrakt**

**Úvod a cíle studie:** V poslední době se výrazně navyšuje kardiochirurgická operativa u osmdesátníků s těžkým funkčním postižením, nicméně přesné údaje o jejich klinických výsledcích zatím chybějí. Cílem předkládané studie bylo srovnat pooperační výsledky a incidenci komplikací včetně přežití a zhodnocení kvality života u kardiochirurgických osmdesátníků s nízkým, středním a vysokým perioperačním rizikem.

**Metody:** Jednalo se o českou retrospektivní multicentrickou studii, které se zúčastnilo 285 osmdesátníků z 5 kardiochirurgických center v České republice, což představuje téměř polovinu osmdesátníků operovaných v České republice. Byla analyzována a srovnána perioperační data včetně pooperační morbidity a mortality. Dlouhodobé sledování s cílem hodnocení kvality života bylo realizováno prostřednictvím vlastního standardizovaného dotazníku, hodnocení funkční třídy NYHA a Karnofského skóre během telefonického rozhovoru. Pacienti byly dle míry perioperačního rizika hodnocené EuroSCORE II rozděleny do 3 studijních skupin (tercily celkového rizika - vysoké, střední a nízké riziko).

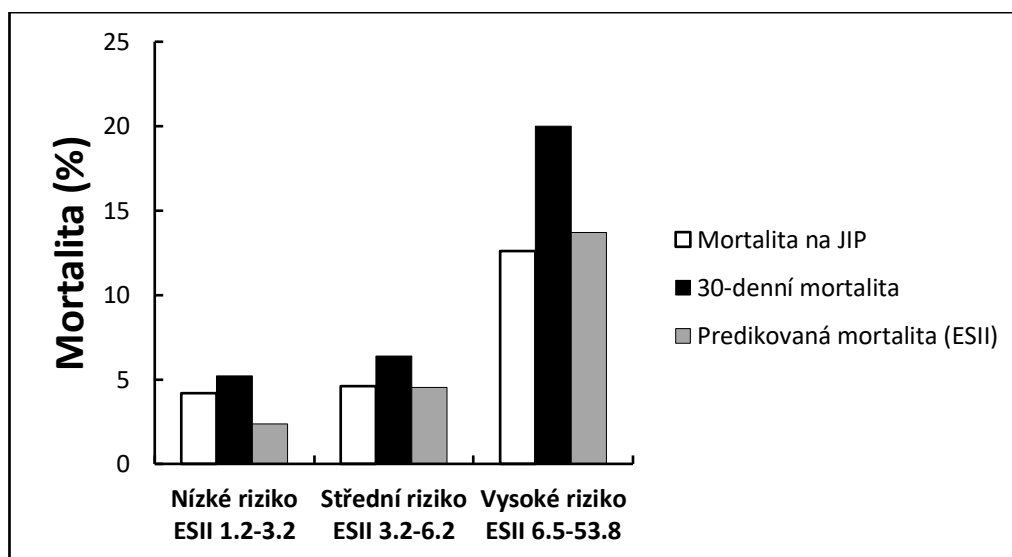
**Výsledky:** Vysoce riziková pacienta měli významně vyšší 30denní mortalitu (20 % vs. 6.4 % vs. 5.2 %,  $p < 0.001$ ) a nižší skóre podle Karnofského (44.4 vs. 70.1 vs. 70.6,  $p < 0.001$ ) ve srovnání se středně a nízkou rizikovou skupinou. Na druhou stranu, vysoce a středně riziková pacienta měli ve srovnání s nízkou rizikovou větším zlepšením funkčního stavu hodnoceno dle tříd NYHA (51 % vs. 45 % vs. 24 %,  $p < 0.05$ ).

**Závěr:** U vysoce rizikových osmdesátníků byla zaznamenána vysoká perioperační mortalita, zkrácené 2leté přežití a nízká kvalita života.

#### **4.4.2. Komentář k publikaci**

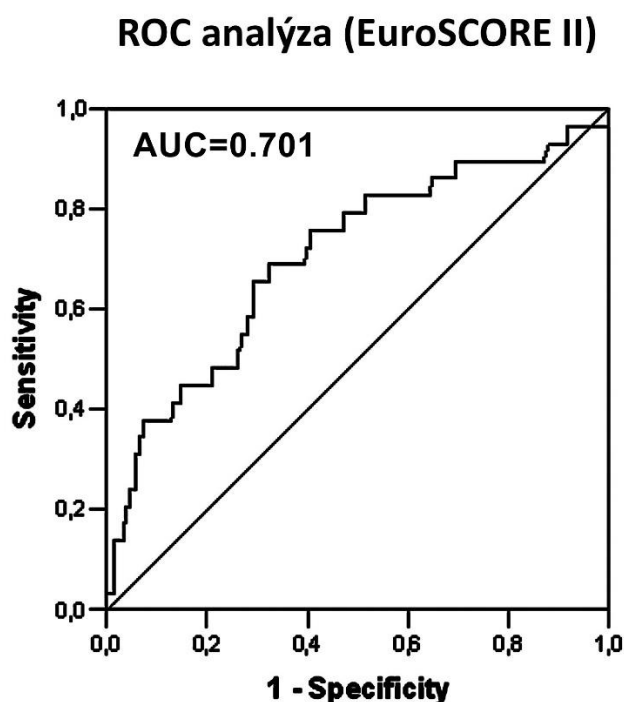
Naše studie prokázala, že kardiochirurgická operativa je u vysoce rizikových osmdesátníků spojena se zvýšenou incidencí pooperačních komplikací, vysokou 30denní mortalitou a nízkým střednědobým přežitím. Funkční stav osmdesátníků se po operaci obecně zlepšil, nicméně celková kvalita života vyjádřená pomocí Karnofského skóre byla snížena, a to zejména v této vysoce rizikové skupině. Subjektivně hodnocené parametry jako je pooperační kognitivní dysfunkce, ztráta paměti a poruchy spánku byly rovněž zaznamenány ve zvýšené míře. Navzdory všem těmto výrazně negativním ukazatelům se přeživší osmdesátníci subjektivně cítili nezávisle ve svých běžných denních aktivitách, což bylo v rozporu s objektivně vyjádřenou mírou kvality života.

Obecně je kardiochirurgická operativa u osmdesátníků relativně bezpečně prováděna, nicméně je stále zatížena zvýšenou mírou morbidity a mortality ve srovnání s mladšími věkovými skupinami (Craver et al., 1999). Vynikající operační výsledky jsou popisovány zejména u osmdesátníků podstupujících nízce rizikové výkony (Akins et al., 1997). Na druhou stranu vysoce rizikové zákroky jako výkony kombinované, reoperace či akutní aortální chirurgie jsou v této věkové skupině zatíženy neúměrnou morbiditou a mortalitou (Fukunaga et al., 2014; Neri et al. 2001). Z výše zmíněného je patrné, že většina studií zabývajících se operačními výsledky kardiochirurgických osmdesátníků se většinou soustředila na specifický typ chirurgického výkonu, a nikoliv na míru samotného operačního rizika. V běžné klinické praxi jsme nicméně postaveni do situace, kdy musíme adekvátně zhodnotit perioperační riziko smrti a významných komplikací u mnohdy těžce polymorbidních osmdesátníků před rozsáhlým a extrémně zatěžujícím zákrokem. V takovém případě typ operačního výkonu představuje jen část celkového perioperačního rizika. V naší studii byl jasný trend k vyšší pozorované mortalitě ve srovnání s predikovanou dle EuroSCORE II, který byl nejvýraznější ve skupině nízce rizikových pacientů s poměrem pozorované vs. predikované mortality 2.2, pro celkovou populaci osmdesátníků pak 1.5 (viz. obr. 1). Ve statistické analýze pomocí Hosmer-Lemeshowa testu nicméně nebylo dosaženo statistické signifikance ( $p=0.44$ ).



**Obr. č. 1:** Srovnání predikované a pozorované mortality mezi jednotlivými rizikovými skupinami osmdesátníků.

V ROC analýze byla pro ES II kalkulována plocha pod křivkou  $AUC=0.701$ , což odpovídá středně významné míře predikce mortality (viz. obr. 2). Tyto výsledky jsou v jisté kontradikci s jinými pracemi, které prokázaly významnou ztrátu predikční schopnosti ES II u kardiochirurgických osmdesátníků (Chhor et al., 2010).

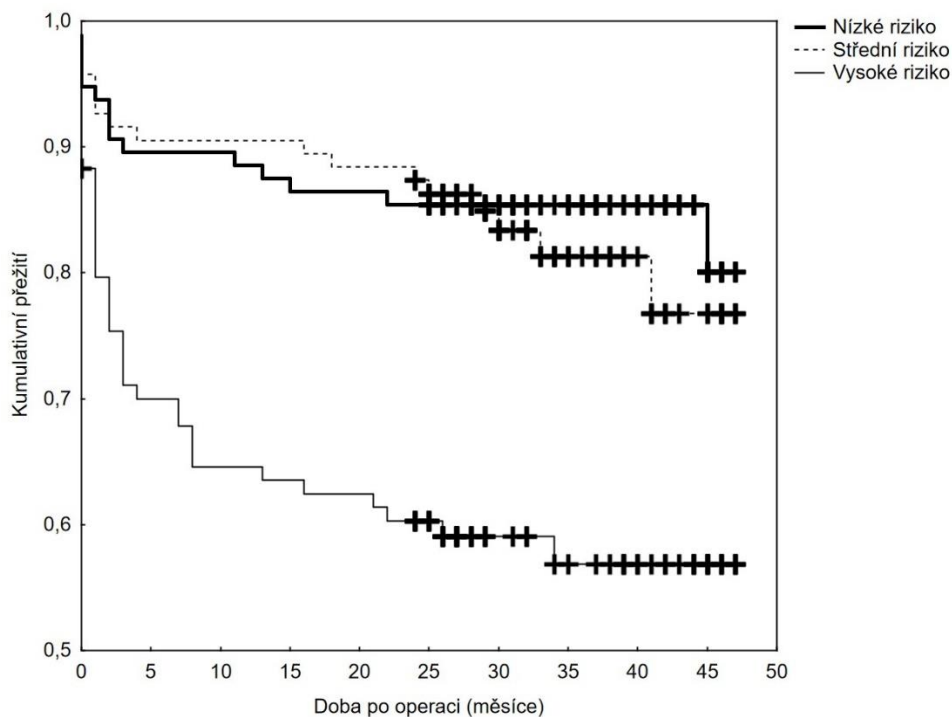


**Obr. č. 2:** Hodnocení predikční schopnosti EuroSCORE II dle ROC (Receiver operating characteristic) analýzy.

Možným vysvětlením uvedených nálezů zvýšené pozorované perioperační úmrtnosti ve srovnání s předpokládanou by mohl být vysoký podíl tzv. „křehkých“ pacientů u osmdesátníků. „Křehkost“ byla v minulosti identifikována jako nezávislý prediktor zvýšené morbidita a mortality po elektivním kardiochirurgickém výkonu (Sundermann et al., 2014). Ke snížení pooperační mortality u takto vysoce rizikových a křehkých pacientů byly navrženy minimálně invazivní metody s cílem omezení chirurgické zátěže, mezi které patří např. transkatérová náhrada aortální či mitrální chlopně (Garguilo et al., 2016). Jak však ukazují nedávné metaanalýzy, vliv těchto mini-invazivních technik na dlouhodobou prognózu zůstává nadále nejasný (Siontis et al., 2016). Běžně používané hodnocení rizika pomocí ES II tedy může podceňovat skutečné riziko perioperační mortality u křehkých starších pacientů.

Střednědobé (dvouleté přežití) ve skupině s nízkým a středním rizikem je srovnatelné s jinými studiemi (Avery et al., 2001). Naproti tomu 2leté přežití ve vysoce rizikové skupině

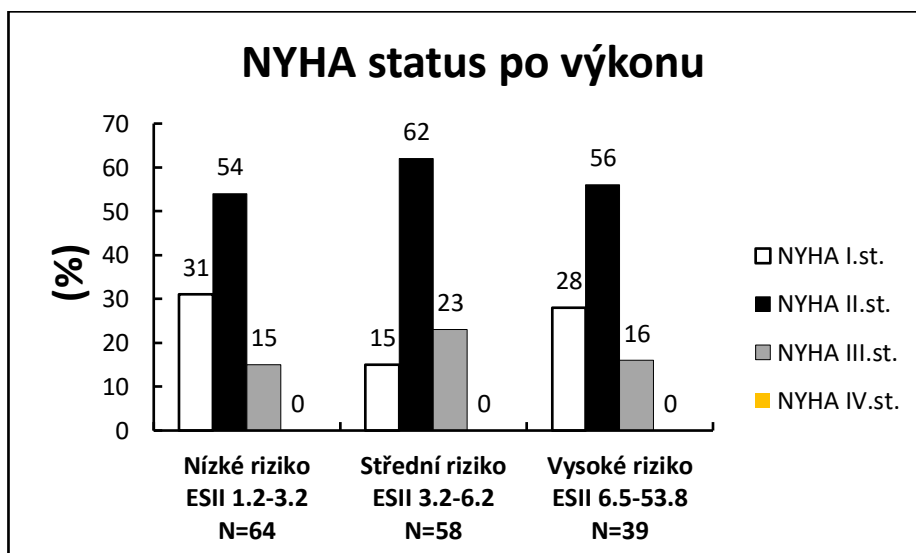
bylo významně nižší, kdy dosahovalo až 60 %. Nejvyšší míra mortality byla patrná v prvních 12 měsících, ve druhém roce byly průběhy Kaplan-Meierových křivek podobné ve všech studijních skupinách (viz. obr. 3).



**Obr. č. 3:** Hodnocení přežití pomocí Kaplan-Meierovy analýzy a jeho srovnání mezi studijními skupinami.

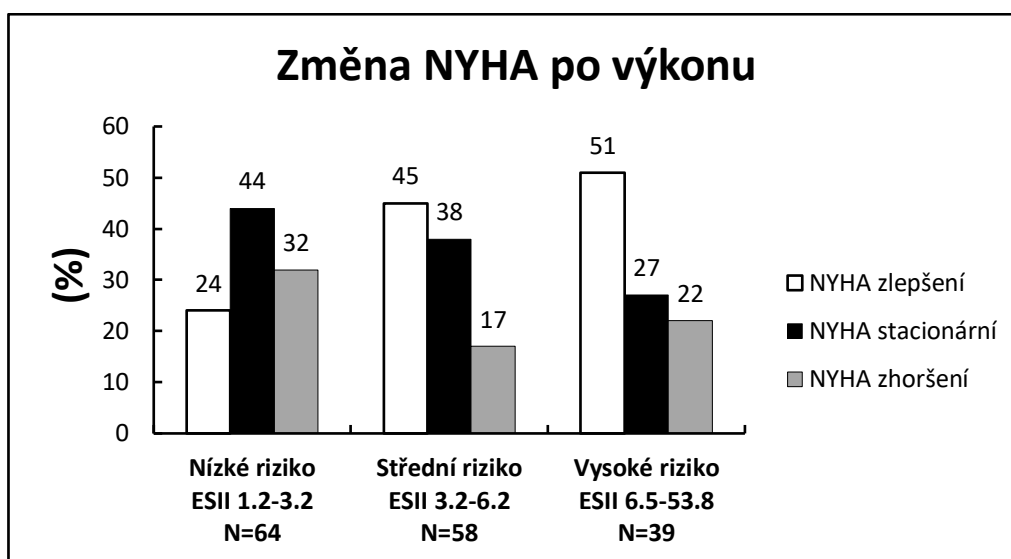
Srdeční selhání představovalo nejčastější příčinu jak perioperační, tak i pozdní smrti ve všech sledovaných skupinách. Nejzávažnější pooperační komplikací je syndrom nízkého srdečního výdeje (LCOS), který je spojen s vysokou morbiditou a mortalitou dosahující až 38% (Maganti et al., 2005). V naší studii byl významně zvýšený výskyt LCOS ve vysoce rizikové skupině ve srovnání s ostatními skupinami. Jde s největší pravděpodobností o důsledek vyšší komplexnosti kardiokirurgických výkonů s delší dobou trvání mimotělního oběhu, vyšším výskytem předoperační dysfunkce myokardu a vyšším procentem akutních výkonů ve skupině s vysokým rizikem, neboť tyto stavy byly již dříve identifikovány jako prediktory LCOS a perioperační mortality (Maganti et al., 2005). Tento fakt podporuje i vysoký výskyt srdečního selhání (15.8 %) jako příčiny perioperační smrti ve skupině s vysokým rizikem, která jasně dominovala nad ostatními příčinami smrti (78.9 % všech úmrtí).

Kvalita života je dalším významným parametrem při hodnocení výsledku srdečních operací, zejména u pacientů s omezenou předpokládanou délkou života. Informace o očekávané pooperační kvalitě života umožňuje pacientovi vytvořit si realistická očekávání týkající se, jak hlavních pooperačních komplikací a rizika smrti, tak i fyzické, funkční, emocionální a duševní pohody. Pro indikujícího lékaře je často obtížné korelovat pooperační výsledky pacienta včetně parametrů kvality života ke konkrétní hodnotě rizikového skóre. Z toho důvodu jsme stratifikovali naši studijní populaci a vytvořili tři skupiny s rizikem jako funkcí distribuce ES II, abychom objasnili vztah mezi rozsahem specifického rizikového skóre a pooperačními výsledky. Jako objektivní ukazatele kvality života jsme zvolili funkční třídu srdečního selhání NYHA a skóre dle Karnofského. Zmírnění symptomů s pozoruhodným zlepšením funkční kategorie NYHA u osmdesátníků bylo již dříve popsáno v literatuře (Fruitman et al., 1999) a výsledky naší studie tato zjištění také podporují. Významná zlepšení byla zaznamenána v kategorii NYHA ve všech studijních skupinách (viz. obr. 4). Je zajímavé, že toto zlepšení bylo větší ve skupině se středním a vysokým rizikem ve srovnání se skupinou s nízkým rizikem (viz. obr. 5). S přihlédnutím k velmi vysokému výskytu pooperačních komplikací a nadměrné perioperační mortalitě u vysoce rizikových osmdesátníků předpokládáme, že právě toto výrazné zlepšení příznaků srdečního selhání představuje zásadní klinický přínos kardiochirurgického výkonu u této skupiny pacientů.



**Obr. č. 4:** Pooperační NYHA status a jeho srovnání mezi studijními skupinami.





**Obr. č. 5:** Změna třídy NYHA po výkonu a jeho srovnání mezi studijními skupinami.

Průměrné pooperační Karnofského skóre bylo ve skupině s nízkým a středním rizikem 70.7 a 70.1, což představuje pacienty schopné se o sebe postarat doma, avšak neschopné pracovat a vyžadující různou míru pomoci. Takový relativně příznivý nálezu u osmdesátníků byl zaznamenán i v předchozích studiích (Kumar et al., 1995). Naopak vysoce riziková skupina měla průměrné Karnofského skóre 44.4, což představuje handicapované pacienty s nutností speciální asistence a časté lékařské péče. Je pravděpodobné, že takto špatný funkční výsledek, zejména u těchto vysoce rizikových osmdesátníků, může být způsoben přirozenou progresí základního srdečního onemocnění a četnými přidruženými komorbiditami souvisejícími s pokročilým věkem. Subjektivní indikátory kvality života jsou problematičtější a zahrnují řadu modalit týkajících se různých oblastí života. V pooperačním sledování jsme kladli jasné bimodální otázky týkající se pooperačních problémů s pamětí, poruch spánku, fyzického fungování a spokojenosti s nemocničním pobytem (viz tabulka č. 4). Přibližně polovina dotázaných pacientů potvrdila zlepšení fyzického fungování po operaci, což je v souladu s významným zlepšením v kategorii NYHA ve všech sledovaných skupinách. Subjektivní pocit nezávislosti na pomoci druhých udávalo 81.3 %, 82.8 % a dokonce 89.7 % pacientů ve skupině s nízkým, středním a vysokým rizikem. Toto subjektivní vnímání je v rozporu s nálezem závislého funkčního stavu, objektivně měřeného Karnofského skóre, zejména ve skupině s vysokým rizikem.

**Tabulka 4. Subjektivní hodnocení pooperačního funkčního stavu**

	Celkem, n=161	Nízké riziko, n=64	Střední riziko, n=58	Vysoké riziko, n=39	Hodnota P
Otázky:					
1.	36 (22.4 %)	16 (25 %)	9 (15.5 %)	11 (28.2 %)	0.274
2.	80 (49.7 %)	31 (48.4 %)	29 (50 %)	20 (51.3 %)	0.990
3.	20 (12.4 %)	10 (15.6 %)	7 (12.1 %)	3 (7.7 %)	0.475
4.	135 (83.9 %)	52 (81.3 %)	48 (82.8 %)	35 (89.7 %)	0.569
5.	142 (88.2 %)	56 (87.5 %)	49 (84.5 %)	37 (94.9 %)	0.417
6.	145 (90.1 %)	56(87.5 %)	51 (87.9 %)	38 (97.4 %)	0.383
Otázky:					
1. Zaznamenal/la jste po operaci poruchy paměti či snížení duševního výkonu?					
2. Zlepšil se Váš fyzický stav?					
3. Trpíte po výkonu poruchami spánku?					
4. Cítíte se nezávislý na pomoci druhých?					
5. Podstoupil/a byste operaci znovu, pokud by bylo třeba?					
6. Byl/a jste spokojena s pobytem a službami v nemocnici?					

U značného počtu pacientů byl také pocíťován určitý stupeň trvalého, subjektivně pocíťovaného mentálního nebo paměťového poškození s nejvyšší incidencí 28.2 % ve vysoce rizikové skupině. Kromě toho byly ve všech sledovaných skupinách zaznamenány také dlouhodobé pooperační poruchy spánku, s nejvyšší incidencí 15.6 % ve skupině s nízkým rizikem. Pooperační neuropsychologická a kognitivní dysfunkce je považována za významnou komplikaci, které starší pacienti čelí. Kognitivní dysfunkce po kardiochirurgickém výkonu je nejčastější neurologickou komplikací, která postihuje 20–40 % pacientů (Evered et al., 2011). Přestože není patofyziologie pooperační kognitivní dysfunkce stále plně objasněná, mezi její dlouhodobé důsledky patří snížení kvality života a ztráta soběstačnosti. Rozhodně představuje významný problém nejen pro samotné pacienty a jejich rodiny, ale i pro zdravotní systémy zatížené zvyšujícími se potřebami a náklady na péči (Steinmetz et al., 2009). Navzdory všem výše uvedeným omezením, včetně pooperačního neuropsychologického postižení a ztráty nezávislosti v běžných denních činnostech, byli téměř všichni pacienti napříč studijními skupinami s operací a službami nemocnice spokojeni a podstoupili by stejnou operaci znovu. Na základě těchto poznatků usuzujeme, že celkové

subjektivní vnímání symptomatické úlevy po kardiochirurgické operaci má pro většinu pacientů prvořadý význam.

Vzhledem k významnému snížení výskytu symptomů srdečního selhání a celkovému subjektivnímu zlepšení se domníváme, že navzdory vysoké mortalitě a nízké pooperační kvalitě života by vysoce rizikovým osmdesátníkům neměly být odepřeny výhody kardiochirurgické operace. Před provedením operace je však třeba vzít v úvahu možnost vyšší než očekávané úmrtnosti a sníženého funkčního stavu po operaci. Indikující kardiologové, kardiochirurgové a anesteziologové, tedy všichni, kteří se podílejí na perioperační péči, by měli s pacienty a jejich příbuznými otevřeně mluvit a poskytnout jim dostatek relevantních informací k tomu, aby se mohli rozhodnout, zda podstoupit kardiochirurgický výkon či nikoliv.

## **5. Pooperační analgezie v kardiochirurgii**

### **5.1. Bolest jako rizikový faktor**

Management pooperační bolesti patří k těm základním a nejdůležitějším intervencím po kardiochirurgickém výkonu. Nedostatečná analgezie v pooperačním období může vést k mnoha nežádoucím účinkům jako je hemodynamická nestabilita s rozvojem hypertenze a tachykardie, ovlivnění imunitní odpovědi s navozením poruchy hojení operační rány, rozvoj katabolismu či poruchy hemostázy při aktivaci krevních destiček (Kehlet et al., 2001). Mohutný inzult daný samotnou operací a akcentovaný použitím mimotělního oběhu způsobuje významnou stresovou reakci s uvolněním katecholaminů a možnou indukci myokardiální ischemie v pooperačním období (Imani et al., 2011). Dostatečná pooperační analgezie tlumí všechny tyto nežádoucí reakce a může potenciálně snížit morbiditu a zlepšit celkové pooperační výsledky po výkonu (Gras et al., 2005). Naopak nedostatečná analgezie může též vést ke vzniku chronické bolesti operační rány, a tak značně snižovat i následnou kvalitu života (Perkins et al., 2000). K tlumení časné pooperační bolesti se používá systémové podání analgetik intravenózní cestou, možné jsou i metody regionální anestezie.

### **5.2. Analgetické metody**

#### **5.2.1. Systémová intravenózní analgezie**

Tradičně byla pooperační analgezie v kardiochirurgii zajišťována silnými intravenózními opioidy, které sice dosahují dobré účinnosti, ale jejich podávání je zejména ve vyšších dávkách zatíženo celou řadou nežádoucích účinků. Patří sem hlavně útlum dechového centra, nadměrná sedace, zvracení a nevolnost, celotělový pruritus, rozvoj ileu či retence moči (Imani et al., 2011). Tyto nežádoucí komplikace lze snížit použitím multimodální techniky analgezie s použitím opioidů v nižších dávkách a suplementací neopioidních analgetik jakou jsou nesteroidní antirevmatika (NSAIDS), inhibitory cyklooxygenázy, acetaminofen, dexmedetomidin, klonidin a ketamin (Imani et al., 2011). Správné a efektivní dávkování opiátů lze docílit systémem tzv. “patient control analgesia” (PCA). Jedná se o zařízení, které slouží ke kontinuálnímu či intermitentnímu podávání analgetik přímo pacientem podle

aktuálně pociťované bolesti. Přístroj má celou řadu kontrolních prvků a limitací dávky či časového intervalu tak, aby nemohlo dojít k předávkování. Systém PCA lze kromě opioidů použít i k dávkování anestetik u epidurální analgezie či jiných regionálních technik (Gras et al., 2005). Ač se vzhledem k ceně přístroje jedná o ekonomicky náročnější variantu, představují PCA techniky zejména v rozvinutém světě stále rozšířenější a pacienti oblíbenou metodu pooperační analgezie.

### **5.2.2. Pooperační lokální infiltrace sternotomické rány**

Analgetický katétr k infuzi lokálního anestetika je zaveden na konci operace samotným chirurgem do podkoží sternotomické rány. V několika studiích byla dokumentována dobrá účinnost této metody s poskytnutím kvalitní pooperační analgezie, snížením dávky opioidů, rychlou mobilizací a zkrácením doby hospitalizace. Existují však obavy z možnosti infekce sternotomické rány či její nekrózy, díky nimž zatím nedošlo k širšímu rozšíření této techniky (Ziyaeifard et al., 2014).

### **5.2.3. Paravertebrální blok**

Principem paravertebrálního bloku je aplikace lokálního anestetika k páteřnímu kanálu do blízkosti intervertebrálního foramina s vyřazením aferentace spinálních nervů. Tato technika je vhodná spíše pro unilaterální operace hrudní stěny, v kardiochirurgii připadá v úvahu výkon z thorakotomie. Jedná se o jednoduchou rychle naučitelnou metodu s nízkou incidencí komplikací. Mnoho studií včetně metaanalýz potvrdilo dobrou analgetickou účinnost, rychlou mobilizaci pacientů, sníženou incidenci nauzey a zkrácený pobyt v nemocnici (Scarfe et al., 2016). Tato technika je vhodná zejména v případech preexistující koagulopatie či trombocytopenie, kdy jsou neuraxiální (spinální a epidurální) techniky kontraindikovány (Joao et al., 2003).

### **5.2.4. Interkostální blok**

K zajištění analgezie je lokální anestetikum aplikováno do bezprostřední blízkosti interkostálních nervů zejména po unilaterálních výkonech z thorakotomie. Lze aplikovat jednorázově v několika etážích během operace či až pooperačně. Rovněž byly popsány

katéetrové techniky s pokračující analgezií s poskytnutím dobré analgetické účinnosti (Kalso et al., 2001).

### **5.2.5. Intrapleurální blok**

Analgetický katétr je u této metody zaveden na konci operačního výkonu do pleurální dutiny mezi list viscerální a parietální pleury. Tato technika je opět vhodná pro unilaterální výkony na hrudní stěně. V literatuře je doloženo bezpečné použití intrapleurálního bloku s dobrou analgetickou potencí, nicméně vzhledem k principu této metody existují stále obavy z možné toxické reakce při předávkování lokálním anestetikem při ne zcela predikovatelné absorpci z pleurální dutiny (Ziyaeifard et al., 2014).

### **5.2.6 Subarachnoidální anestezie**

Principem této techniky je aplikace lokálního anestetika samotného či společně s opioidy do subarachnoidálního prostoru s navozením kvalitní peroperační anestezie a pooperační analgezie. Zejména přidání morfinu do analgetické směsi značně zesiluje a prodlužuje analgetický účinek. Adekvátní dávkování morfinu při spinální anestezii zůstává nadále nejasné. Vyšší dávky sice prodlouží a zkvalitní analgezií, nicméně jejich použití je zatíženo celou řadou nežádoucích účinků zahrnující rozvoj nauzey a zvracení, pruritu či hypotenze (Chaney et al., 1995). Snížení dávkování morfinu při zachovalé analgetické potencí a zkrácení doby umělé plicní ventilace lze docílit přidáním klonidinu do intrathekální směsi (Kalso et al., 2001).

### **5.2.7. Epidurální anestezie/analgezie**

#### ***5.2.7.1. Princip a technika provedení***

Principem epidurální anestezie je vyřazení vnímání z určité části lidského těla působením lokálního anestetika na nervové struktury nacházející se v páteřním epidurálním prostoru. Při punkci epidurálního prostoru se užívá tzv. Tuohyho jehla, což je speciální jehla se zaobleným hrotem a průměrem nejčastěji 18 Gauge. K identifikaci epidurálního prostoru

slouží dvě techniky, a to buď metoda visící kapky či metoda ztráty odporu. Podstatou těchto metod je vznik negativního tlaku v epidurálním prostoru při odtlačení dura mater od žlutého vazů. Po punkci následuje aplikace lokálního anestetika. Kvalitu a rozsah blokády pak určuje koncentrace a celkový objem aplikovaného lokálního anestetika. Vyšší koncentrace lokálního anestetika vyřazuje vedení nervových vzruchů z tlustých myelinizovaných vláken, jako jsou vlákna motorická či vlákna vedoucí cití pro dotyk. Naopak nízká koncentrace vyřazuje vedení vzruchů jen v nemyelinizovaných či tenkých myelinizovaných vláknech, kam patří preganglionární vlákna sympatiku či vlákna vedoucí cití pro bolest a teplo. Rozsah blokády ovlivňuje celkový podaný objem anestetika. Uvádí se, že 1-1,5 ml směsi anestetika blokuje jeden míšní segment. Tento objem se pak liší i v závislosti na místě podání. V bederní oblasti pro větší velikost epidurálního prostoru je dávkování v horním rozmezí uvedených hodnot, naopak v hrudní oblasti jsou dávky nižší. V kardiouchirurgii se využívá horní hrudní epidurální anestezie. Místo punkce je v úrovni obratlů Th<sub>2</sub>/Th<sub>3</sub> či Th<sub>3</sub>/Th<sub>4</sub>. Požadovaný rozsah blokády je od úrovně C<sub>6</sub> do Th<sub>10</sub> zahrnující oblast od jugula až k processus xiphoideus.

#### ***5.2.7.2. Fyziologie působení na orgánové systémy***

Epidurální anestezie ovlivňuje téměř všechny orgánové systémy, přičemž ovlivnění systému kardiovaskulárního a dýchacího má pro kardiouchirurgii největší význam. Zásadní vliv na orgánové systémy má přechodná sympatektomie způsobená epidurální blokádou pregangliových sympatických vláken, a to vždy v závislosti na rozsahu blokády.

#### ***Kardiovaskulární systém***

Hlavní účinek hrudní epidurální anestezie na srdce spočívá v blokáde hrudního sympatiku, a to především segmentů Th<sub>1</sub>-Th<sub>4</sub> přímo inervujících srdce. Blokáda hrudního sympatiku má negativně chronotropní a inotropní vliv (Bonica et al., 1968). V pokusu u lidí vedla k signifikantnímu snížení tepové frekvence ve srovnání s kontrolou (Tanaka et al., 1991). Blokáda hrudního sympatiku ovlivňuje příznivě krevní průtok koronárními tepnami. V experimentu na psech došlo k redistribuci krevního průtoku z epikardiálních do endokardiálních oblastí a ke zvýšení průtoku kolaterálami v ischemických oblastech, což bylo následně prokázáno i ve studiích u lidí (Blomberg et al., 1991). Rovněž bylo dokumentováno, že použití hrudní epidurální anestezie zmenšuje rozsah infarktu myokardu při arteficiální okluzi koronární tepny (Davis et al., 1986). Poměr myokardiální spotřeby kyslíku k jeho

dotávkou v průběhu hrudní epidurální anestezie je tak v důsledku výše uvedených efektů značně zlepšen. To dokládají mnohé studie, které potvrdily zlepšení regionální i globální myokardiální funkce a snížení výskytu ischemických echokardiografických změn u pacientů s ischemickou chorobou srdeční vystavených zátěži (Koch et al., 1990).

Extenzivní hrudní epidurální blokáda ovlivňuje také cévní systém. Způsobuje pokles cévní vaskulární resistance, a to jak tepenného, tak žilního systému. Výsledkem je pokles systémové vaskulární rezistence a zvýšení venózní kapacity. Následkem toho může docházet k tzv. funkční hypovolémii při rozvoji nepoměru mezi intravaskulárním objemem a aktuálním objemem krve, s rizikem vzniku hypotenze. Tento pokles předtížení pak může ještě více indukovat pokles tepové frekvence vaso-vagálním Bezold-Jarishovým reflexem, který prodloužením srdečního cyklu vede k lepšímu plnění srdečních komor (Baron et al., 1988). Tato přechodná hypotenze vyvolává vasokonstrikční reakci neblokovaného sympatiku a je velmi dobře korigovatelná intravenózním bolusem tekutin či malou dávkou vazopresoru. Hrudní sympatická aferentní vlákna vedou též čítí pro anginózní bolest a jejich blokáda hrudní epidurální anestézií byla úspěšně použita k tlumení refrakterních anginózních bolestí (Olausson et al., 1988).

### ***Dýchací systém***

Vysoká hrudní epidurální anestezie ovlivňuje dýchací systém, jak blokádou hrudního sympatiku, tak motorickou blokádou interkostálních svalů. Sympatickou inervaci plic zajišťují míšní segmenty Th<sub>2</sub>-Th<sub>7</sub>. Sympatická blokáda plic by teoreticky měla zvyšovat tonus bronchiálních svalů a reaktivitu bronchů, nicméně proti tomu působí účinek lokálních anestetik při jejich systémové resorpci z epidurálního prostoru (Groeben et al., 2000). Motorická blokáda interkostálních svalů snižuje mírně vitální kapacitu, totální plicní kapacitu a forsírovaný vteřinový výdechový objem u zdravých dobrovolníků, avšak bez vlivu na hodnoty krevních plynů (Veering et al., 2003). Komplikovanější je situace u pacientů s již preexistujícím plicním onemocněním (astma bronchiale, CHOPN), kde by výše zmíněný vliv epidurální anestezie na plicní funkce mohl zhoršit respirační insuficienci u těchto pacientů. Ale i studie u pacientů s CHOPN ukázaly, že při použití hrudní epidurální anestezie nebyly významně ovlivněny parametry plicní mechaniky či koncentrace krevních plynů. Z tohoto hlediska se zdá být použití epidurální analgezie bezpečné i u této vysoce rizikové kohorty pacientů (Gruber et al., 2001). Je nežádoucí, aby rozsah epidurální anestezie zasahoval kranálně až do úrovně C<sub>4</sub>. Při takto rozsáhlé propagaci dochází již k obrně bránice



s následným rozvojem respirační insuficience. První varovná známka hrozící obrny bránice je vznik Hornerovy triády při blokáde míšního segmentu C<sub>5-6</sub>. Epidurální anestezie působí naopak příznivě při pooperační dysfunkci bránice. Ta je běžná bezprostředně po velkých operacích v nadbřišku a hrudních operacích. Dysfunkce bránice se podílí na zvýšení četnosti pooperačních plicních komplikací, jako je vznik plicní nevzdušnosti či rozvoj bronchopneumonie. Etiologie brániční dysfunkce není dodnes zcela jasná. Pravděpodobně se jedná o kombinaci snížené poddajnosti břišní stěny a inhibice aktivity bráničního nervu v důsledku zvýšené viscerální aferentace. Hrudní epidurální anestezie působí příznivě blokádu nežádoucí viscerální aferentace s následným zvýšením aktivity bránice a zvýšením poddajnosti břišní stěny (Pansard et al., 1993).

### ***Stresová odpověď***

Stresová odpověď na chirurgický výkon spouští celou řadu fyziologických a metabolických procesů s uvolněním mnoha cytokinů a neuroendokrinních mediátorů. Rozvíjí se katabolický stav s hypermetabolismem, zvýšenou spotřebou kyslíku a imunosupresí. Jedná se o evolučně starou a prospěšnou reakci, která má za cíl zajistit co nejlepší připravenost organismu pro přežití. Pokud je ale tato reakce protrahovaná či příliš intenzivní, dochází naopak k poškození organismu se zvýšenou incidencí infekcí a kardiovaskulární morbiditou (Ulke et al., 2007). Jeví se tedy jako prospěšné tuto nadměrnou reakci modulovat. Mnoho klinických studií prokázalo podíl epidurální anestezie na snížení stresové reakce a následných metabolických konsekvencí. Maximální hladiny kortisolu a katecholaminů byly nižší u pacientů s epidurální anestézií (Ballantyne et al., 1998). Hrudní epidurální anestezie měla supresivní vliv na lipolýzu u pacientů v břišní chirurgii (Latterman et al., 2000), v jiné studii zase epidurální anestezie zabránila častým epizodám hyperglykemií a umožnila efektivnější kontrolu glykemie u pacientů v perioperačním období (Waurick et al., 2005).

### ***Krevní srážení***

Operační výkon představuje jeden z rizikových faktorů pro vznik tromboembolické nemoci. Příčinou je vznik protrombotického stavu, na kterém se hlavně podílí aktivace sympatického nervového systému, neuromuskulární blokáda a snížení žilního toku v důsledku snížené mobility a umělé plicní ventilace. Podíl sympatiku zahrnuje zvýšení produkce faktoru VIII a von-Willendbrandova faktoru, inhibici fibrinolýzy snížením PAI-1, pokles hladiny

antitrombinu-III a aktivaci trombocytů (Bredbacka et al., 1986). Epidurální anestezie zeslabuje vznik této protrombotické reakce a snižuje incidenci trombembolických komplikací. Podílí se na tom snížení rozvoje stresové neurohumorální reakce a zlepšení krevního průtoku dolními končetinami. Blokáda sympatiku vede k normalizaci koncentrací faktorů koagulační kaskády (Moraca et al., 2003). K dalším příznivým účinkům epidurální anestezie ovlivňujícím krevní srážení patří systémová absorpce lokálních anestetik, kvalitní tlumení bolesti a rychlejší mobilizace po výkonu.

### ***Imunitní systém***

Je známo, že chirurgický výkon způsobuje imunosupresi v pooperačním období s možným rizikem zvýšení incidence infekčních komplikací a zhoubného bujení (de-Leon Casasola et al., 1996). Příčina není úplně známa, nicméně se předpokládá, že hlavní vliv má stresová odpověď navozená chirurgickým výkonem. Epidurální anestezie by se tak mohla podílet na zachování intaktní funkce imunitního systému. Existují studie potvrzující tyto předpoklady, když ve srovnání s anestezií celkovou snížila epidurální anestezie plasmatické koncentrace některých cytokinů a interleukinů a zachovala lymfocytární aktivitu (Volk et al., 2004).

### ***Gastrointestinální systém***

U vysoce rizikových pacientů, kteří podstupují chirurgický výkon, je hypoperfúze splachniku spojena se zvýšenou morbiditou a mortalitou. Hypoperfúze je způsobena krevní redistribucí v oblasti splachniku při centralizaci oběhu mediované sympatikem a poruchou distribuce krevního toku na úrovni kapilár při stresové odpovědi. To vede k trofické poruše slizničních povrchů splachniku s následným zvýšením permeability střevní stěny a průniku střevních bakterií a endotoxinů do krevního řečiště. To v krajním případě může vést až k rozvoji syndromu multiorgánové dysfunkce a smrti pacienta. V několika studiích vysoká hrudní epidurální anestezie zlepšila mikrovaskulární perfúzi splachniku a zrychlila obnovení střevní pasáže (Carli et al., 2002). Na zrychlení obnovy střevní pasáže se podílí hlavně snížení nociceptivní aferentace a blokáda thorakolumbálního sympatiku s následnou převahou vlivu parasympatiku. K optimálnímu efektu epidurální anestezie na splachnikus pak dochází při blokádě segmentů v rozsahu Th<sub>5</sub>-L<sub>2</sub> (Moraca et al., 2003).

### ***5.2.7.3. Epidurální anestezie a ovlivnění pooperačních výsledků z pohledu medicíny založené na důkazech***

V první metaanalýze 11 studií o celkovém počtu 1173 pacientů v kardiouchirurgii bylo zjištěno, že hrudní epidurální anestezie s následnou pooperační analgezií snižuje incidenci myokardiální ischemie bez vlivu na mortalitu při srovnání s celkovou anestézií (Beattie et al., 2001). Následná metaanalýza studií provedená S. Liu hodnotící 15 klinických studií o celkovém počtu 1158 pacientů potvrdila signifikantní snížení incidence pooperačních arytmií, plicních komplikací, celkové doby intubace a kvalitnější analgezií. Naopak nezaznamenala rozdíl v mortalitě a v incidenci pooperační myokardiální ischemie (Liu et al., 2004). Přehled literatury z roku 2006 provedený A. Ronaldem potvrdil kratší dobu intubace a kvalitnější pooperační analgezií se sníženou incidencí pooperačních arytmií, infekcí rány a výskytu pooperačního deliria a posttraumatické stresové poruchy u pacientů s epidurální anestézií ve srovnání s celkovou anestézií. Naopak délka hospitalizace se mezi skupinami nelišila (Ronald et al., 2006). Nejrecentnější a zároveň nejrozsáhlejší metaanalýza studií prokázala příznivý vliv epidurální anestezie na redukci plicních komplikací či incidenci supraventrikulárních arytmií. Na druhou stranu se nepodařilo prokázat redukci v incidenci myokardiální ischemie, cévní mozkové příhody či samotné mortality (Zhang et al., 2015).

### ***5.2.7.4. Rizika epidurální anestezie v kardiouchirurgii***

Tak jako každá invazivní metoda má i epidurální anestezie svoje limitace a rizika. Při epidurální punkci může dojít k poranění nervových struktur, k rozvoji infekce v místě vpichu či rozvoji epidurálního hematomu. Posledně jmenovaná komplikace je nejvíce obávanou a je odpovědná za to, že nedošlo k většímu rozšíření této metody v kardiouchirurgii. Epidurální hematom je potenciálně devastující komplikace, která míšní kompresí může vést až k těžkému a trvalému neurologickému postižení. Riziko epidurálního hematomu může být zvýšeno vysokou heparinizací pacienta během výkonu na mimotělním oběhu. Do dnešní doby bylo publikováno několik případů výskytu epidurálního hematomu po kardiouchirurgickém výkonu v souvislosti s epidurální anestézií (Rosen et al., 2004). Existuje několik analýz, které se snažily riziko epidurálního hematomu po epidurální blokádě v kardiouchirurgii kvantifikovat, ta poslední udává riziko 1:5493 a odpovídá obdobnému riziku v břišní chirurgii (Hemmerling et al., 2013). Ač je toto riziko relativně nízké, je vždy nutné pečlivě zvážit indikaci epidurální anestezie a zohlednit případné kontraindikace. K těm nejdůležitějším patří současná antiagregační a antikoagulační léčba. Pacient podstupující kardiouchirurgický výkon

v epidurální anestezii musí mít před operací zcela normální koagulační parametry, počet a funkci trombocytů. Bezpečné intervaly mezi podáním antiagregancí či antikoagulancií a epidurální punkcí byly doporučeny odbornými společnostmi a jejich dodržování je mandatorní k minimalizaci možného rizika rozvoje epidurálního hematomu. Doba mezi punkcí epidurálního prostoru a plnou heparinizací při výkonu na mimotělním oběhu by pak neměla být kratší než 1 hodina (Horlocker et al., 2018).

## 5.3. Vlastní publikace

### 5.3.1. Publikální příloha 2

Porizka M, Koudelkova K, Kopecky P, Porizkova H, Dohnalova A, Kunstyr J. High thoracic anesthesia offers no major benefit over general anesthesia in on-pump cardiac surgery patients: a retrospective study. Springerplus. 2016 Jun 21;5(1):799. doi: 10.1186/s40064-016-2541-6. PMID: 27390640; PMCID: PMC4916068.

#### Článek in extenzo – Příloha č. 2

##### Abstrakt

**Úvod a cíle studie:** Hrudní epidurální anestezie s pokračující pooperační analgezií je v kardiokirurgii používána k účinnému tlumení bolesti s cílem zlepšení klinických výsledků a snížení pooperačních komplikací. Cílem naší studie bylo srovnat časné pooperační výsledky a incidenci hlavních komplikací u pacientů podstupujících kardiokirurgický výkon v celkové (GA) a kombinované (TEA – hrudní epidurální a celkové) anestezii.

**Metody:** V této monocentrické, retrospektivní studii byly analyzovány pooperační výsledky 288 pacientů, kteří podstoupili elektivní kardiokirurgický výkon na mimotělním oběhu. Pacienti byli rozděleni do dvou studijních skupin podle typu použité anestezie: skupina GA (n=141) a skupina TEA (n=147). Mezi sledovanými skupinami byly srovnány časné pooperační výsledky včetně kvality analgezie a incidence hlavních pooperačních komplikací.

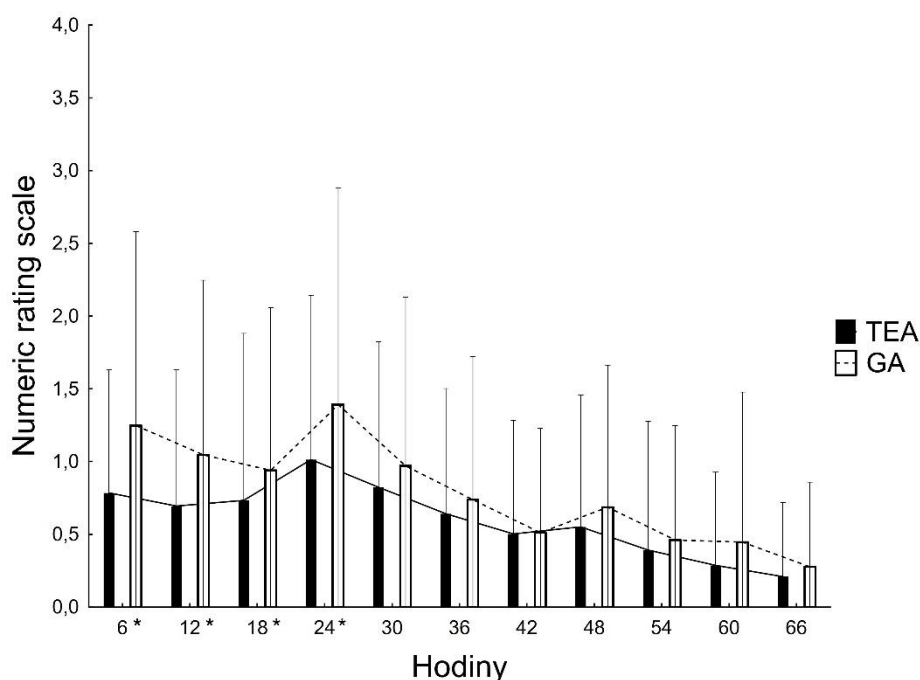
**Výsledky:** Mezi sledovanými skupinami nebyl zaznamenán žádný zásadní rozdíl v pooperačních klinických výsledcích s výjimkou kratší doby umělé plicní ventilace ( $6.0 \pm 10.0$  vs.  $6.9 \pm 8.8$  hodin,  $p < 0.05$ ) a pobytu v nemocnici ( $10.7 \pm 5.9$  vs.  $1.9 \pm 8.8$  dnů,  $p < 0.05$ ) ve

skupině TEA ve srovnání se skupinou GA. Skupina TEA měla rovněž ve srovnání se skupinou GA nižší skóre numerické hodnotící stupnice bolesti (NRS – numeric rating scale) ( $1 \pm 1.1$  vs.  $1.4 \pm 1.5$  po 24 hodinách,  $p < 0.05$ ) a dávku morfinu během prvních 24 hodin po operaci ( $148.2 \mu\text{g/kg}$  vs.  $193 \pm 85.4 \mu\text{g/kg}$ ,  $p < 0.05$ ).

**Závěr:** Incidence zásadních pooperačních komplikací se mezi studijními skupinami nelišila. Použití hrudní epidurální analgezie poskytlo kvalitnější úlevu od bolesti a bylo asociováno s kratší dobou umělé plicní ventilace a dřívějším propuštěním z nemocnice.

### 5.3.2. Komentář k publikaci

Naše studie ukázala, že použití vysoké hrudní epidurální anestezie a následné pooperační epidurální analgezie bylo spojeno s kratší dobou umělé plicní ventilace, zkrácenou délkou hospitalizace a kvalitnější analgezií ve srovnání s anestezií celkovou u pacientů podstupujících elektivní kardiologický výkon na mimotělním oběhu. Incidence hlavních pooperačních komplikací včetně časné mortality se mezi studijními skupinami nelišila. Epidurální anestezie v kardiologii poskytuje obecně lepší úlevu od bolesti ve srovnání se standardní intravenózní léčbou opioidy (Liu et al., 2004) a výsledky naší studie tato zjištění potvrzují. Zjistili jsme však, že analgetická účinnost epidurální analgezie byla významně lepší pouze v bezprostředním pooperačním období během prvních 24 hodin (viz. obr. 6). Poté se skóre bolesti mezi studijními skupinami nelišilo, což je také v souladu s předchozími studiemi (Mehta et al., 2014). Spotřeba intravenózního morfinu byla taktéž významně nižší ve skupině TEA. Mezi nežádoucí účinky opioidní analgezie patří útlum dechu, nadměrná sedace, zvracení a nauzea, zácpa, retence moči, pruritus či ileus, které ve finále mohou vést ke zhoršení klinického pooperačního stavu kardiologického pacienta (Mehta et al., 2014). Proto se i z tohoto pohledu jeví použití epidurální analgezie také jako výhodné.



**Obr. č. 6:** Srovnání analgetické účinnosti hodnocené pomocí NRS (numeric rating scale) mezi studijními skupinami v časném pooperačním období. Data jsou prezentována jako průměry se směrodatnou odchylkou. \*P < 0.05 (hodnoceno pomocí neparametrického Mann-Whitneyho testu).

Dále jsme v souladu s přechozími studiemi (Zhang et al., 2015) zjistili, že doba umělé plicní ventilace po výkonu byla u pacientů s epidurální analgezií významně kratší. Časná extubace ve spojení s účinnou analgezií a rychlou mobilizací tvoří základní kámen „fast-tracking“ konceptu v anestezii (Engelman et al., 2019) a představuje nezbytný základ zejména pro prevenci pooperačních respiračních komplikací. Pooperační plicní dysfunkce (PPD) je častá a významná po kardiochirurgických výkonech, neboť přispívá ke zvýšené mortalitě a morbiditě s prodloužením celkové doby hospitalizace (Nanvati et al., 2014). Mezi klinické projevy PDP patří vznik pleurálního výpotku, plicní atelektázy, rozvoj pooperační hypoxémie a syndrom akutní respirační tísně. Patofyziologie PPD je složitá a její mechanismy nejsou plně pochopeny. Mezi nejvýznamnější faktory však patří účinek celkové anestezie s umělou plicní ventilací, mimotělní oběh a rozvoj syndromu systémové zánětlivé odpovědi, nedostatečné tlumení pooperační bolesti a poškození funkce bránice (Diehl et al., 1994). V naší studii nicméně lepší analgezie a kratší délka umělé plicní ventilace ve skupině TEA nevedly ke snížení výskytu těchto respiračních komplikací. To je v kontrastu s nejnovější metaanalýzou, která naopak prokázala nižší riziko respiračních komplikací u pacientů léčených pooperační

epidurální analgezií ve srovnání se systémovou analgezií (Zhang et al., 2015). V recentní studii však bylo prokázáno, že časná extubace (autory definováno časovým rámcem do 9 hodin po operaci srdce) je spojena se zlepšenými klinickými výsledky a ve statistické analýze byla identifikována jako nejspolehlivější prediktor nekomplikovaného zotavení (Camp et al., 2009). Ačkoli naše studie prokázala kratší dobu do extubace ve skupině TEA, toto snížení bylo pouze mírného stupně (6 hodin ve skupině TEA vs. 6,9 hodiny ve skupině GA). Obě studijní skupiny tedy obecně splnily kritéria časné extubace, jak byla identifikována výše zmíněnou studií, což může mít příznivý dopad na pooperační výsledky v obou skupinách. Podobně úleva od bolesti byla signifikantně lepší ve skupině TEA během prvního pooperačního dne, nicméně skóre bolesti v obou skupinách bylo obecně nízké (průměrné NRS za 24 hodin  $1.4 \pm 1.5$  ve skupině GA vs.  $1 \pm 1.1$  ve skupině TEA,  $P < 0.05$ ), což představuje pouze mírný stupeň pooperační bolesti. Tyto výsledky ukazují, že morfinová analgezie ve skupině GA poskytla dostatečnou úlevu od bolesti a také umožnila časnou extubaci, což mohlo vést k podobné incidenci plicní dysfunkce jako ve skupině TEA. Kromě toho se zbytek hlavních pooperačních komplikací, včetně těch neurologických, renálního poškození, myokardiální dysfunkce, infekčních komplikací a perioperační mortality mezi sledovanými skupinami nelišil, což opět odpovídá výsledkům nedávné výše zmiňované metaanalýzy (Zhang et al., 2015). Na druhou stranu jsme také nezaznamenali snížení výskytu supraventrikulárních arytmií, což bylo prokázáno v naší vlastní předchozí studii s pacienty podstupujícími výkon při vědomí v pouhé epidurální anestezii (Porizka et al., 2011) a v dalších metaanalýzách (Liu et al., 2004). Když se však na tato publikovaná data z metaanalýz podíváme podrobněji, zjistíme, že v nejrozsáhlejší studii Scotta et al. (Scott et al., 2001) s největším dopadem na výsledky všech publikovaných metaanalýz byly beta-blokátory vysazeny pět dní před operací, což mohlo významně přispět ke zvýšenému výskytu pooperačních arytmií. Další studie publikované od té doby nebyly schopny tyto výsledky zopakovat (Hansdottir et al., 2006). Všichni pacienti v naší studii užívali pravidelnou antihypertenzní medikaci včetně betablokátorů až do dne operace s co nejčasnějším nasazením v pooperačním období. To mohlo být důvodem, proč byla incidence v obou sledovaných skupinách podobná. Tuto úvahu podporují mnohé studie z poslední doby, které prokázaly, že pooperační supraventrikulární tachyarytmie lze v kardiochirurgii redukovat právě časným použitím betablokátorů, amiodaronu či síňové stimulace (Arsenault et al., 2013).

Jak bylo uvedeno výše, epidurální analgezie představuje jednu z možných metod tzv. “fast track” anestezie, mnohými studii dokumentující kratší dobu hospitalizace při použití TEA (de Vries et al., 2002). Z tohoto pohledu předkládáme protichůdné výsledky. V naší studii nebyl žádný rozdíl v délce pobytu na JIP, zatímco pobyt v nemocnici byl kratší ve skupině TEA ( $10.7 \pm 5.9$  dnů vs.  $12.9 \pm 8.8$  dnů ve skupině GA,  $P=0.019$ ). Vzhledem k tomu, že se studijní skupiny nelišily v demografických datech, komorbiditě či incidenci pooperačních komplikací je pravděpodobné, že tento nálezný nebyl způsoben vlivem samotné epidurální analgezie, a to zejména z důvodu, že od čtvrtého pooperačního dne již nebyla epidurální analgezie používána. Na druhou stranu mohou hrát roli i další faktory, které nesouvisí přímo s tíží onemocnění pacienta nebo s použitou anestetickou či chirurgickou metodou. Patří sem zejména místní zvyklosti propouštění pacienta z nemocnice, který často zahrnuje faktor vlastního rozhodovacího procesu a preferencí chirurga. Nezanedbatelný je i sociální aspekt, který odráží, zda je pacient propuštěn z nemocnice domů či do jiného zdravotnického zařízení, což může v konečném důsledku ovlivnit celkovou délku hospitalizace.

Přes všechny výše zmíněné potenciálně příznivé účinky epidurální analgezie zůstává její použití v kardiochirurgii nadále velmi kontroverzní. Obávaným rizikem epidurální anestezie/analgezie je rozvoj hypotenze v důsledku blokády hrudního sympatiku s možnou hemodynamickou nestabilitou a zvýšenou dávkou vazopresorů. Jak však ukazují experimentální i klinické studie, sympatická blokáda nezasahuje pod sensorickou blokádu, která typicky sahá od  $Th_1$  do  $Th_8$  (Taniguchi et al., 1997; Magnusdottir et al., 1999). Sympatický tonus je tak zachován ve velkých splanchnických a končetinových cévních řečištích. V naší studii byla hemodynamická stabilita hodnocena pomocí dávky a trvání vasopresorické podpory noradrenalinem a dále pak celkovou kumulativní bilancí tekutin. Nebyl nalezen žádný významný rozdíl v počtu pacientů vyžadujících noradrenergní podporu a ve výskytu vysoké dávky podpory noradrenalinem ( $> 0.1 \mu\text{g/kg/min}$ ) mezi studijními skupinami. Ve skupině TEA byl zachycen trend ke kratšímu trvání a nižší celkové dávce noradrenergní podpory, nicméně bez průkazu statistické signifikance. Hodnotili jsme také celkovou kumulativní bilanci tekutin na konci pobytu na JIP, neboť volumoterapie představuje lék první volby u hypotenzních stavů, a proto může odrážet stupeň pooperační hemodynamické nestability. Naše výsledky opět nepotvrdily žádný statisticky významný rozdíl v tekutinové bilanci mezi studijními skupinami. Existují ale i další perioperační faktory indukující hypotenzi, které mohou ovlivnit konečnou bilanci tekutin a použití vazopresorů.



Patří sem zejména antihypertenzní medikace podávaná v den výkonu, velikost krevní ztráty, stupeň myokardiální dysfunkce, výskyt časně sepse po výkonu či doba trvání mimotělního oběhu (Fisher et al., 2010), nicméně ani jeden z těchto parametrů se mezi studijními skupinami nelišil. Všechny tyto nálezy naznačují, že stupeň hypotenze není zvýšen a hemodynamická stabilita je u pacientů s epidurální analgezií zachována. Další možnou komplikací při použití epidurální anestezie v kardiouchirurgii je rozvoj epidurálního hematomu, nicméně v naší studii jsme toto u žádného z pacientů nezaznamenali.

Závěrem lze konstatovat, že výsledky naší studie jsou konzistentní s výsledky publikovaných, výše zmiňovaných metaanalýz zkoumajících efektivitu epidurální anestezie/analgezie v možném zlepšení pooperačních výsledků u kardiouchirurgických nemocných. Epidurální analgezie přes své nesporné výhody jako je kvalitnější analgezie či mírné snížení některých pooperačních komplikací (supraventrikulární arytmie, respirační komplikace) nemá významný vliv na snížení incidence těch opravdu zásadních. Patří sem zejména výskyt pooperační ischemie myokardu, cévní mozkové příhody, pooperačního deliria či samotné perioperační mortality. Tyto faktory vedly zcela jistě k tomu, že za posledních 15 let došlo k postupnému opuštění této metody jako rutinní techniky peroperační analgezie v kardiouchirurgii. Tento fakt byl určitě ovlivněn i obavou z možného rozvoje epidurálního hematomu, který může mít pro pacienta devastující konsekvence. Ač je toto riziko dle recentních analýz poměrně nízké, současná defenzivní medicínská praxe toto jen podpořila. Použití epidurální anestezie a následné pooperační analgezie v kardiouchirurgii je jistě obhajitelné u pacientů se závažným plicním postižením, kdy adekvátní analgezie představuje zcela zásadní intervenci snižující respirační komplikace v pooperačním období.

## 6. Sepse po kardiochirurgickém výkonu

I přes veškerý medicínský pokrok v posledních letech představuje sepse nadále stav, který je asociovaný s vysokou mortalitou pacientů a značným negativním socioekonomickým dopadem. Její incidence celosvětově stoupá, ve všeobecné intenzivní péči představuje nejčastější příjmovou diagnózu (Levy et al., 2018). Progrese sepse do septického šoku je spojená s dalším navýšením mortality, která v případě refrakterního septického šoku může dosáhnout až 90 % (De Backer et al., 2010). U kardiochirurgických nemocných je časná sepse v bezprostředním období po výkonu relativně vzácná, s udávanou incidencí 0.39-2.5 %. Nicméně je zatížena velmi vysokou mírou komplikací prodlužujících délku umělé plicní ventilace a délku pobytu na jednotce intenzivní péče a v nemocnici. Mortalita je v takových případech extrémně vysoká, dle některých studií dosahuje až 65-79 % (Olivira et al., 2010). K nejčastějším časným infekcím v perioperačním období patří pneumonie, uroinfekce, katérové infekce či enterocolitis způsobená *Clostridium difficile*. V pozdějším období často po dimisi z nemocnice jsou typické ranné infekce či endokarditida (Matthew et al., 2012). Sepse představuje smrtící komplikaci zejména v kohortě starších a křehkých kardiochirurgických nemocných, jejichž imunitní reakce na infekci je ve vysokém věku oslabená a nedostatečná (Paternoster et al., 2015). Časná a správná diagnostika sepse s následnou promptní a adekvátní léčbou je v takových případech zcela kruciólní, jakékoliv zásadní prodlení v doporučeném časovém rámci je zatíženo dalším navýšením mortality (Levy et al., 2018).

### 6.1. Patofyziologie sepse

Sepse je obecně definována jako syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS – systemic inflammatory response syndrome) způsobený infekcí. Samotný SIRS představuje stav generalizované deregulované odpovědi organismu na různé inzulty. Jedná se o syndrom, který je spojen s vysokou smrtností, a to zejména v případě jeho progrese s rozvojem syndromu multiorgánové dysfunkce (Multiple organ dysfunction syndrome – MODS). SIRS může být vyvolán celou řadou inzultů, a to jak infekčních, tak neinfekčních. Z infekčních agens se jedná nejčastěji o bakteriální infekce, k tomuto stavu však mohou vést jakékoliv další infekce včetně virových či parazitárních. Mezi neinfekční patří celá řada příčin jako např. trauma, operace, infarkt myokardu, plicní embolie, akutní pankreatitida, akutní tepenný uzávěr atd. (Vincent et al., 2013). Z patofyziologického hlediska je zcela zásadní úloha

imunitního systému. Jakýkoliv výše zmíněný inzult vede k aktivaci buněk vrozené imunity, jakou jsou neutrofilů a monocytů/makrofágy. Ty společně s aktivovanými destičkami produkují cytokiny iniciální fáze SIRS, a to TNF (tumor necrosis factor) a Interleukin-1. Tyto cytokiny pak následně aktivují sympato-adrenální systém, způsobují rozvoj horečky a v neposlední řadě stimulují produkci dalších cytokinů zánětlivé kaskády (Interleukin-6, Interleukin-8 a Interferon gama) vedoucích k produkci reaktantů akutní fáze (např. C-reaktivní protein) (Wiersinga et al, 2014). Regulační reakci k výše uvedené kaskádě představuje rozvoj tzv. kompenzatorní protizánětlivé reakce (CARS – compensatory anti-inflammatory syndrome), který limituje rozsah původní zánětlivé odpovědi. Rovnováha mezi těmito dvěma reakcemi je následně odpovědná za konečný dopad na efektorové orgány. Generalizovaná a deregulovaná prozánětlivá reakce vede k poškození buněk orgánů, a to jak přímo, tak nepřímo aktivací koagulační, fibrinolytické, kalikrein-kininové a komplementové kaskády. Poškozením endotelu (tzv. endoteliální dysfunkce) potencuje celou kaskádu produkce metabolitů kyseliny arachidonové a další aktivaci buněk imunitního systému (Boyle et al, 1997). To vše pak způsobuje významné hemodynamické a metabolické konsekvence. Mezi nejzávažnější hemodynamické důsledky patří rozvoj generalizované vasodilatace způsobující pokles periferní cévní resistance a rozvoj šokového stavu s hypotenzí. To vede k poruše perfúze orgánů s následnou poruchou jejich funkce až s eventuálním úplným selháním. Aktivace sympato-adrenálního systému způsobuje kompenzatorní hemodynamickou reakci s vasokonstrikcí periferních tkání (kůže, splachnikus) k zachování perfúze vitálních orgánů (mozek, srdce, nadledviny, bránice). Dalším důsledkem aktivace sympatiku je navození katabolické reakce s akcelerovanou aerobní glykolýzou, lipolýzou a proteokatabolismem. Při takto vystupňované reakci dochází následně k rozvoji metabolické laktátové acidózy při poruše perfúze tkání s navozením anaerobního metabolismu. To ve svém důsledku způsobuje selhání orgánů (MODS) a může vést ke smrti pacienta (Laffey et al, 2002).

## **6.2. Definice a diagnostika sepse**

Od roku 1991 je diagnostika SIRS založena na přítomnosti alespoň dvou ze čtyř diagnostických kritérií (tzv. kritéria dle Bonea, později modifikována Levym, viz. tabulka č.5) (Levy et al., 2003).

<b>Tabulka č. 5 - SIRS kritéria</b>	
Tělesná teplota	> 38° nebo < 36 °C (rektální teplota)
Tepová frekvence	> 90/min
Dechová frekvence	> 20/min nebo PaCO <sub>2</sub> < 4.3 kPa
Celkový počet bílých krvinek	> 12 x 10 <sup>9</sup> /L nebo < 4 x 10 <sup>9</sup> /L nebo > 10 % nezralých tyčů

Klinická diagnostika sepse tedy následně vycházela z těchto klasických kritérií v klinickém kontextu infekčního procesu. V posledním doporučení iniciativy Surviving Sepsis Campaign z roku 2016 je sepsa definována jako život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená deregulovanou odpovědí organismu na infekci. Diagnostika sepse je tak nově založena na změně stupně orgánové dysfunkce, kvantifikované jako zvýšení tzv. SOFA skóre o 2-3 body (SOFA – Sequential organ failure assessment – klinické skóre kvantifikující míru orgánové dysfunkce). Septický šok je dle nového doporučení definován jako stav, u něhož nelze udržet homeostázu organismu bez medicínské intervence. Diagnostická kritéria septického šoku zahrnují podmínku hypotenze (systolický TK pod 90 mmHg) a dále hyperlaktatémii (nad 2.5 mmol/L) odrážející hypoperfúzi a hypoxii tkání (Singer et al, 2016). Diagnóza sepse je ideálně potvrzena pozitivním kultivačním vyšetřením s identifikací mikrobiologického agens. To však bývá až ve 30% negativní, a to zejména u pacientů, kterým byla v předchozím průběhu podána antibiotika (Levy et al., 2018).

U kardiochirurgických nemocných je diagnostika sepse v pooperačním období často velmi ztížena. Výše uvedená diagnostická kritéria, ať již starší dle Bonea či novější dle Surviving Sepsis Campaign, jsou obtížně použitelná v situaci, kdy je SIRS či SIRS šok způsoben jinými, často velmi intenzivními inzulty, jako je rozsáhlý dlouhotrvající operační výkon, použití mimotělního oběhu, masivní hemoragie či pooperační šok jiné etiologie. Rovněž perioperační profylaktické podání antibiotik výrazně snižuje šanci záchytu mikrobiologického agens. Rozlišení infekčního a neinfekčního SIRS je tudíž v časné fázi po kardiochirurgickém výkonu velmi obtížné (Nearman et al., 2014).

### **6.3. Biomarkery**

Doplňkovou a pomocnou funkci v diagnostice sepse představuje použití tzv. biomarkerů. Jedná se o molekuly, které jsou různými mechanismy produkovány v časné fázi

sepsu a jejich zvýšené koncentrace tak mohou podpořit její definitivní diagnózu. Historicky bylo studováno více než 170 těchto molekul, avšak v klinické praxi se uplatnilo jen několik málo z nich. Ideální biomarker by měl být parametr, který je snadno a přesně měřitelný, vysoce senzitivní a specifický k danému diagnostickému účelu, poskytující predikci stupně závažnosti onemocnění a v neposlední řadě ekonomicky racionální (Henriquez-Camacho et al., 2014).

### **6.3.1. C-reaktivní protein (CRP)**

Jedná se o reaktant akutní fáze produkovaný v játrech. Jeho syntéza je stimulována prozánětlivými cytokiny, a to zejména interleukinem-6. Úloha CRP v proti-infekční odpovědi není zatím plně pochopena, předpokládá se vazba na fosfolipidové součásti buněčné membrány patogenů s následnou prezentací makrofágům. CRP patří k nejčastěji využívaným biomarkerům k detekci či potvrzení infekce, jeho specificita je ale především u stavů po operaci či traumatu značně nízká, a tudíž v této situaci není příliš použitelné (Pepys et al., 2014).

### **6.3.2. Prokalcitonin**

Jedná se o prohormon, perkurzor kalcitoninu, který je primárně produkován C-buňkami štítné žlázy. Při zánětlivé reakci na bakteriální infekci je však uvolňován i z ostatních parenchymových buněk jiných orgánů jako jsou játra, ledviny, příčně pruhované svaly či tuková tkáň. Během reakce na bakteriální infekci se hladiny prokalcitoninu zvyšují až 5000x, a to během 2-4 hod. U virových infekcí dochází naopak k down-regulaci produkce prokalcitoninu. Ač se hladiny prokalcitoninu zvyšují rovněž v bezprostředním pooperačním období, je elevace jeho hladiny v diagnostice sepsu významně specifitější než CRP (Sridharan et al., 2014). Prokalcitonin byl úspěšně použit v protokolárním řízení antibiotické léčby u pacientů s exacerbací CHOPN či s komunitní pneumonií. Hlavní výhodou tohoto přístupu bylo snížení dávky a délky podávání antibiotik při zachování klinické účinnosti bez vlivu na mortalitu pacientů (Prkno et al., 2013).

### 6.3.3. Další biomarkery

V poslední době jsou hledány a testovány další biomarkery, které by s vysokou sensitivitou a specificitou diagnostikovaly infekci. Patří sem např. interleukiny, interferon-gama, endocan, sTREM-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1), suPAR (soluble urokinase-type plasminogen receptor, pro-ADM (proadrenomedullin) či presepsin (Prkno et al., 2014). Posledně jmenovaný je nejvíce prozkoumaným experimentálním biomarkerem. Jedná se o subtyp solubilní formy molekuly CD14. Tento glykoprotein je běžně exprimován v buněčné membráně makrofágů a monocytů a slouží jako vazebné místo pro lipopolysacharid a lipopolysacharid-vazebný protein. Je tak součástí vrozené imunitní reakce a činností sérových proteáz se i v malé koncentraci vyskytuje v plazmě jako volná solubilní frakce. Při rozvoji bakteriálního infektu se jeho hladiny násobně zvyšují, což vytváří podklad pro jeho diagnostické využití. Provedené klinické studie zatím prokazují diagnostické vlastnosti na úrovni prokalcitoninu (Endo et al., 2012).

### 6.3.4. Celkový počet bílých krvinek a nezralé granulocyty

Absolutní počet bílých krvinek či přítomnost nezralých tyčů v kvantitě nad 10 % z celkového počtu představuje jedno z původních čtyř kritérií pro diagnostiku SIRS. Toto tzv. Boneovo schéma bylo později modifikováno Levym na 10 % jakýchkoliv nezralých forem při normálním celkovém počtu bílých krvinek. Diferenciace neinfekčního a infekčního SIRS pomocí celkového počtu bílých krvinek je nejméně spolehlivá metoda ze všech klinicky používaných biomarkerů (Dorge et al., 2003). Na druhou stranu hladina nezralých forem granulocytů prokázala v několika studiích dobrou diagnostickou schopnost s přesnou predikcí závažnosti a prognózy septického stavu (Nierhaus et al., 2013). Samotná granulopoéza probíhá ve dvou fázích. V první tzv. mitotické fázi dochází k 7dennímu dělení a diferenciaci kmenové buňky na myeloblasty, promyelocyty a myelocyty. Ve druhé taktéž 7denní maturační fázi myelocyty vyžívají postupně na metamyelocyty, tyče, a nakonec plně segmentované neutrofilní granulocyty. Ty jsou následně při infekčním inzultu uvolňovány do cirkulace (Benez et al., 1990). K detekci a kvantifikaci nezralých forem lze použít manuální mikroskopickou metodu či nověji moderní automatické hemoanalyzátoary (Nierhaus et al., 2013). V literatuře používaný termín nezralých granulocytů odpovídá nezralým formám první mitotické fáze. Samotná hladina nezralých granulocytů je vyjadřována buď absolutním počtem či jako procento z celkového počtu. Schopnost nezralých granulocytů rozlišit sepsi od

neinfekčního SIRS byla testována v dětské i dospělé populaci pacientů, a to s protichůdnými výsledky. U nechirurgických kriticky nemocných dospělých byla identifikována pouze středně významná prediktivní schopnost nezralých granulocytů (ROC AUC 0.73), která byla shodná s prediktivní schopností CRP (van der Geest et al., 2014). Naopak ve studii Mare et al. nezjistili vůbec žádnou schopnost nezralých granulocytů předpovídat infekci u kriticky nemocných dospělých pacientů (Mare et al., 2015). Na druhou stranu u chirurgických pacientů počet nezralých granulocytů predikoval infekci přesněji ve srovnání s CRP a interleukinem-6 s vysokou ROC AUC 0.861 (Nierhaus et al., 2013). Relevantní data pro kardiochirurgické pacienty bohužel chybějí.

## 6.4. Vlastní publikace

### 6.4.1. Publikační příloha 3

Porizka M, Volny L, Kopecky P, Kunstyr J, Waldauf P, Balik M. Immature granulocytes as a sepsis predictor in patients undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;28(6):845-851.

#### Článek in extenso – Příloha č. 3

##### Abstrakt

**Úvod a cíle studie:** Schopnost diskriminace infekčního a neinfekčního SIRS byla testována u procenta nezralých granulocytů u pacientů podstupující elektivní kardiochirurgický výkon.

**Metody:** Byla provedena retrospektivní monocentrická analýza u 124 pacientů u nichž se po kardiochirurgickém výkonu vyvinul neinfekční SIRS či sepse. Schopnost procenta nezralých granulocytů predikovat sepsi byla srovnána s prokalcitoninem, celkovým počtem bílých krvinek a tělesnou teplotou. Regresní a ROC analýza byla použita k hodnocení diagnostické přesnosti těchto parametrů se stanovením optimálních prahových hodnot, senzitivity a specificity.

**Výsledky:** U 44 pacientů byla diagnostikována sepse, u zbývajících 80 pak neinfekční SIRS. V ROC analýze byla nejvyšší plocha pod křivkou (AUC) a tedy nejvyšší diagnostická

přesnost stanovena pro prokalcitonin (0.72) ve srovnání s procentem nezralých granulocytů (0.71), celkovým počtem bílých krvinek (0.62) a teplotou (0.58). Nejlepší prahová hodnota pro diagnózu sepse u procenta nezralých granulocytů byla 1.45% (sensitivita 70.5 %, specificita 60 %) a u prokalcitoninu 1.43 µg/L for PCT (sensitivita 65.9 %, specificita 75 %). Sestrojením kombinovaného skóre nezralých granulocytů a prokalcitoninu se predikční schopnost dále zvýšila (AUC 0.8, senzitivita 63.6 %, specificita 88.8 %).

**Závěr:** Procento nezralých granulocytů představuje u kardiochirurgických nemocných středně významný prediktor sepse srovnatelný se sérovým prokalcitoninem. Kombinace těchto dvou parametrů ještě zvýšila schopnost diferencovat sepsi a neinfekční SIRS.

#### **6.4.2. Komentář k publikaci**

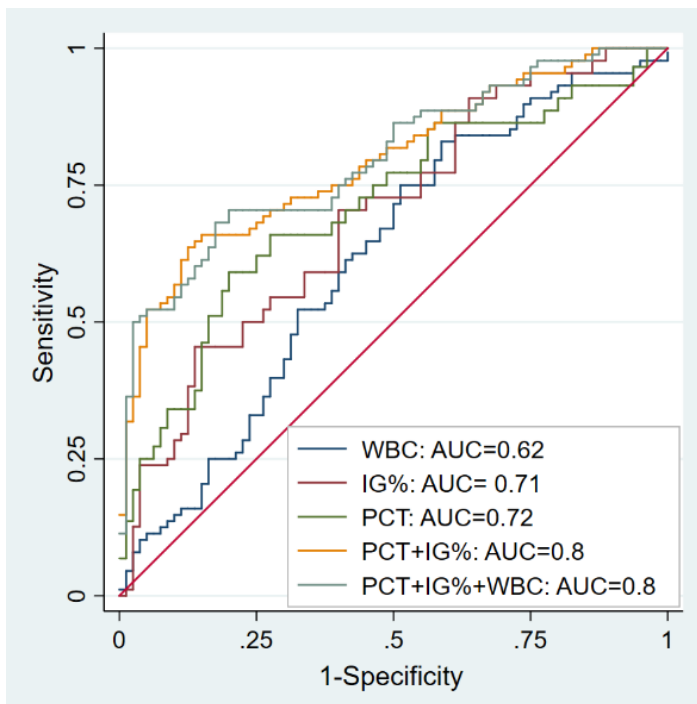
Naše studie ukázala, že procento nezralých granulocytů disponuje středně významnou schopností detekovat sepsi u kardiochirurgických pacientů, která byla srovnatelná s prokalcitoninem, nicméně je významně lepší než predikční schopnost celkového počtu bílých krvinek a tělesné teploty. Na druhé straně kompozitní skóre nezralých granulocytů a prokalcitoninu poskytlo nejlepší schopnost predikovat sepsi, a to jak ve srovnání s jednotlivými biomarkery, tak s jinými kombinovanými skóre. Z historického hlediska byla leukocytóza s neutrofilii tradičně používána jako marker infekce (Bone et al., 2002). Avšak její klinická využitelnost byla prokázána jako významně omezená, zejména u kriticky nemocných a chirurgických pacientů (Seigel et al., 2012). V poslední době se tak výrazně obnovil zájem o další zánětlivé parametry, počet nezralých granulocytů nevyjímaje. Polymorfonukleární neutrofilní granulocyty představují první linii obranné reakce hostitele proti infekčním patogenům. Zvýšený výskyt nezralých granulocytů v krvi tak poukazuje na zvýšenou aktivaci kostní dřeně, ke které dochází zejména v sepsi (Summers et al., 2010). V naší studii byla ROC analýzou vypočtena plocha pod křivkou pro procento nezralých granulocytů 0.71, což je v souladu s jinou nedávnou studií provedenou u pacientů na oddělení urgentního příjmu (Karon et al., 2017). Podobně jako u jiných biomarkerů nemusí být elevace nezralých granulocytů specifická pouze pro infekci a může být detekována i u jiných stavů včetně chirurgického zákroku, akutního krvácení, chronických zánětlivých onemocnění či nádorového onemocnění (Cornbleet et al., 2002). To vše potvrzuje i naše studie, kdy specificita nezralých granulocytů byla relativně nízká, nicméně stále vyšší ve srovnání s



celkovým počtem bílých krvinek (60 vs. 57.5 %), ale nižší než specificita prokalcitoninu (75 %).

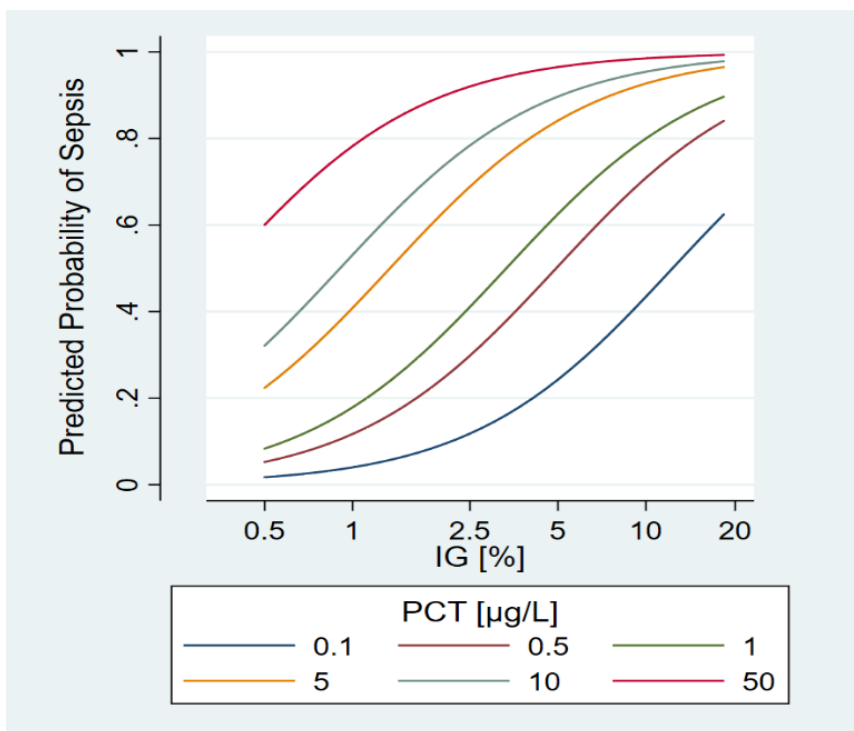
Sérový prokalcitonin byl v posledních dvou desetiletích ve srovnání s nezralými granulocyty zkoumán mnohem detailněji. V podmínkách bakteriální infekce je prokalcitonin produkován v různých extrathyroidálních neuroendokrinních buňkách s následným rychlým zvýšením jeho plazmatických koncentrací, a proto je považován za poměrně specifický marker bakteriálního zánětu (Henriquez-Camacho et al., 2014). V populaci nechirurgických kriticky nemocných pacientů byl mnohými studii potvrzen jako spolehlivější biomarker pro časnou diagnostiku sepse než konvenční parametry jako je celkový počet bílých krvinek, tělesná teplota a CRP. Několik metaanalýz, které byly dosud v této kohortě pacientů provedeny, však ukázalo protichůdné výsledky v celkové schopnosti prokalcitoninu přesně předpovídat sepsi (Hoeboer et al., 2015). Naopak u chirurgických pacientů bylo opakovaně zjištěno, že prokalcitonin je přesnější než CRP (Uzzan et al., 2003). U kardiochirurgických pacientů existují stále omezené důkazy pro rutinní použití prokalcitoninu při diagnostice sepse. V prospektivní studii snížila antibiotická terapie vedená za pomoci prokalcitoninu významně použití antibiotik a celkové náklady na pooperační péči, avšak bez vlivu na klinické výsledky (Maravic-Stojkovic et al., 2006). Celkový počet bílých krvinek a tělesná teplota vykazovaly špatné výsledky v predikci sepse s ROC AUC pouze 0.62, což je taktéž v souladu s předchozími studii (Seigel et al., 2012). Konkrétně u chirurgických pacientů může být teplota ovlivněna mnoha neinfekčními faktory včetně analgetické terapie paracetamolem či nesteroidními antiflogistiky (Marik et al., 2000). To je i případ naší studie, kdy všichni pacienti dostávali paracetamol v dávce 4 g/den v prvních třech pooperačních dnech.

Vzhledem ke komplexní patofyziologii sepse není pravděpodobné, že bude nalezen jediný ideální biomarker. Nicméně kombinace několika biomarkerů může pomoci zvýšit celkovou senzitivitu a specificitu testu a tím umožnit včasnou diagnostiku sepse a eventuelně i účinnost léčby. Ve všeobecné intenzivní péči bylo u dospělých pacientů provedeno několik studií, které uvádějí zvýšenou schopnost kompozitních skóre biomarkerů diagnostikovat sepsi, nejčastěji pak kombinují prokalcitonin a CRP (Robriquet et al., 2013). Relevantní údaje pro populaci kardiochirurgických pacientů opět v literatuře chybí. V naší studii jsme použili logistickou regresní a ROC analýzu k porovnání různých kombinací studovaných biomarkerů. V ROC analýze se AUC různých kombinací biomarkerů zvýšila až na 0.8 (viz. obr. 7).



**Obr. č. 7:** ROC analýza jednotlivých biomarkerů a kompozitních skóre. WBC, celkový počet bílých krvinek; IG%, procento nezralých granulocytů; PCT, prokalcitonin; AUC, plocha pod křivkou.

Kombinace pouze prokalcitoninu a nezralých granulocytů překvapivě poskytla stejné výsledky jako kombinace všech čtyř biomarkerů v ROC analýze. Toto zjištění lze vysvětlit skutečností, že celkový počet bílých krvinek a tělesná teplota měly již špatné výsledky ve své individuální analýze, a proto nepřidávaly dostatečnou prediktivní hodnotu ve složeném skóre. Specifická testu se rovněž zlepšila u kompozitního skóre prokalcitoninu a nezralých granulocytů, a to až na 88.8 % ve srovnání s nižšími individuálními hodnotami (75 % a 60 %). Současně se zvýšila i pozitivní prediktivní hodnota kompozitního skóre až na 75.7 % ve srovnání s individuálními hodnotami (59.2 % a 49.2 %) (viz. obr. 8). Toto zlepšení má prvořadý význam vzhledem ke skutečnosti, že falešně pozitivní elevace biomarkerů je u chirurgických pacientů běžná a představuje hlavní omezení jejich použití v klinické praxi (Tang et al., 2007). Rutinní používání tohoto vysoce specifického složeného skóre tak může vést k přesnější a včasější diagnostice sepse a mohlo by případně zlepšit klinické výsledky s ohledem na významně zvýšený výskyt pooperačních komplikací u septických pacientů ve srovnání s neinfekční skupinou SIRS.



**Obr. č. 8:** Vztah hladin prokalcitoninu a procenta nezralých granulocytů k predikci sepse získaný logistickou regresní analýzou. PCT, prokalcitonin; IG%, procento nezralých granulocytů.

Výhodou je, že stanovení hladiny nezralých granulocytů je nedílnou součástí každého měření počtu bílých krvinek u většiny moderních automatických analyzátorů. Stanovení hladiny nezralých granulocytů k běžně používaným biomarkerům proto nenese žádné dodatečné náklady. Dřívější studie prokázaly, že použití prokalcitoninu k diagnostice časné sepse snižuje finanční náklady na pooperační péči u kardiochirurgických pacientů (Maravic-Stojkovic et al., 2006). Kompozitní skóre prokalcitoninu a nezralých granulocytů má tak vzhledem ke svým vynikajícím diagnostickým schopnostem potenciál být klinicky a nákladově efektivní strategií.

## 7. Závěr

Společným jmenovatelem všech tří komentovaných studií je kardiochirurgický pacient ohrožený celou řadou rizikových faktorů s potenciálem negativního ovlivnění finálních klinických výsledků včetně těch nejdůležitějších, a to kvality života a přežití. Rizikové faktory přicházejí v celém perioperačním průběhu, a to již před samotnou operací až do momentu propuštění z nemocnice do domácího prostředí. Vzhledem k prodlužujícímu se věku dožití a zlepšené chirurgické technice podstupují operaci i starší, těžce polymorbidní a křehcí nemocní, u nichž i sebemenší komplikace může vést k fatálním následkům. Proto jsou přesná znalost rizik a možnosti jejich ovlivnění nesmírně důležité pro akceptovatelné výsledky kardiochirurgické operativy.

Ve své práci jsem se věnoval všem třem fázím perioperačního průběhu. V první studii jsme prokázali, že běžné skórovací systémy podhodnocují riziko kardiochirurgického výkonu u osmdesátníků, které je obecně velmi vysoké. Na druhou stranu subjektivní úleva zejména stran dušnosti a zlepšení fyzické výkonnosti svědčí o smysluplnosti operačního přístupu. Výslednou strategií u letitých nemocných by proto měla být důkladná stratifikace rizika výkonu, zhodnocení možností zlepšení kvality života a zejména adekvátní informování pacienta o riziku a přínosu operace. V případě neúměrného rizika lze pacienta indikovat k jinému intervenčnímu či paliativnímu řešení. Ve druhé studii jsme se soustředili na typ anestezie a následné pooperační analgezie a její vliv na pooperační komplikace a klinické výsledky. Zjistili jsme, že epidurální analgezie ve srovnání s opiátovou poskytla kvalitnější tlumení pooperační bolesti a byla asociována s kratší celkovou dobou pobytu v nemocnici. Ač je vzhledem k obavě z rizika vzniku epidurální hematomu tato metoda na ústupu, má z našeho pohledu stále své místo u dobře selektovaných pacientů. Patří sem zejména ti, u kterých kvalitní analgezie a rychlá mobilizace s rehabilitací zlepšují klinické výsledky, tedy zejména pacienti s těžkým stupněm onemocnění respiračního aparátu. V poslední, třetí studii jsme se zabývali možnostmi diagnostiky sepse v časném pooperačním průběhu pomocí biomarkerů. Hlavním výsledkem byl nález kombinovaného skóre prokalcitoninu a procenta nezralých granulocytů, které poskytlo vynikající schopnost diagnostikovat sepsi a odlišit ji tak od neinfekčního syndromu systémové zánětlivé odpovědi. Tato přesná a včasná diagnóza sepse s promptní antibiotickou a celkovou podpůrnou léčbou má potenciál ke snížení incidence následných komplikací a zvýšení přežití u kardiochirurgických nemocných. Z uvedeného je patrné, že systematická identifikace a modulace rizik v celém perioperačním průběhu může být úspěšnou strategií k optimalizaci klinických výsledků kardiochirurgického výkonu, na

jehož konci by měl být živý, soběstačný a spokojený pacient zapojený zpět do svého sociálního, popřípadě pracovního prostředí.

## 8. Seznam publikací autora

### Publikace s IF

1.

**Porizka M**, Stritesky M, Semrad M, Dobias M, Dohnalova A, Korinek J.

Standard blood flow rates of cardiopulmonary bypass are adequate in awake on-pump cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Apr;39(4):442-50. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.11.054. Epub 2011 Jan 14. PMID: 21237669. **(Q1, IF 2.39)**

2.

**Porizka M**, Stritesky M, Semrad M, Dobias M, Dohnalova A. Postoperative outcome in awake, on-pump, cardiac surgery patients. *J Anesth*. 2011 Aug;25(4):500-8. doi: 10.1007/s00540-011-1159-7. Epub 2011 May 11. PMID: 21560028. **(Q2, IF 0.84)**

3.

Mlejnsky F, Klein AA, Lindner J, Maruna P, Kvasnicka J, Kvasnicka T, Zima T, Pecha O, Lips M, Rulisek J, Porizka M, Kopecky P, Kunstýr J. A randomised controlled trial of roller versus centrifugal cardiopulmonary bypass pumps in patients undergoing pulmonary endarterectomy. *Perfusion*. 2015 Oct;30(7):520-8. doi: 10.1177/0267659114553283. Epub 2014 Sep 25. PMID: 25258197. **(Q1, IF 1.442)**

4.

Bláha J, Mráz M, Kopecký P, Stříteský M, Lipš M, Matias M, Kunstýř J, Pořízka M, Kotulák T, Kolníková I, Šímanovská B, Zakharchenko M, Rulíšek J, Šachl R, Anýž J, Novák D, Lindner J, Hovorka R, Svačina Š, Haluzík M. Perioperative Tight Glucose Control Reduces Postoperative Adverse Events in Nondiabetic Cardiac Surgery Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;100(8):3081-9. doi: 10.1210/jc.2015-1959. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26079777. **(Q1, IF 6.209)**

**5.**

**Porizka M**, Koudelkova K, Kopecky P, Porizkova H, Dohnalova A, Kunstyr J. High thoracic anesthesia offers no major benefit over general anesthesia in on-pump cardiac surgery patients: a retrospective study. Springerplus. 2016 Jun 21;5(1):799. doi: 10.1186/s40064-016-2541-6. PMID: 27390640; PMCID: PMC4916068. **(Q1, IF 0.982)**

**6.**

**Porizka M**, Kunstyr J, Vanek T, Nejedly M, Buckova J, Mocrejs J, Mosna F. Postoperative Outcome of High-Risk Octogenarians Undergoing Cardiac Surgery: A Multicenter Observational Retrospective Study. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2017 Aug 20;23(4):188-195. doi: 10.5761/atcs.oa.16-00280. Epub 2017 May 24. PMID: 28539544; PMCID: PMC5569253. **(Q3, IF 0.94)**

**7.**

Lips M, Cerny V, Balik M, **Porizka M**. Arterialized blood from a central venous catheter after cardiac surgery: a puzzle for the intensivist. Can J Anaesth. 2018 Aug;65(8):951-952. doi: 10.1007/s12630-018-1098-y. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29488176. **(Q1, IF 3.377)**

**8.**

Matloch Z, Kratochvílová H, Cinkajzlová A, Lipš M, Kopecký P, Pořízka M, Haluzíková D, Lindner J, Mráz M, Kloučková J, Lacinová Z, Haluzík M. Changes in omentin levels and its mRNA expression in epicardial adipose tissue in patients undergoing elective cardiac surgery: the influence of type 2 diabetes and coronary heart disease. Physiol Res. 2018 Dec 18;67(6):881-890. doi: 10.33549/physiolres.933909. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30204471. **(Q3, IF 1.324)**

**9.**

Mráz M, Cinkajzlová A, Kloučková J, Lacinová Z, Kratochvílová H, Lipš M, Pořízka M, Kopecký P, Pierzynová A, Kučera T, Melenovský V, Stříž I, Lindner J, Haluzík M. Coronary Artery Disease Is Associated with an Increased Amount of T Lymphocytes in Human Epicardial Adipose Tissue. Mediators Inflamm. 2019 Feb 7;2019:4075086. doi: 10.1155/2019/4075086. PMID: 30881222; PMCID: PMC6383418. **(Q2, IF 3.549)**

**10.**

**Porizka M**, Volny L, Kopecky P, Kunstyr J, Waldauf P, Balik M. Immature granulocytes as a sepsis predictor in patients undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019 Jun 1;28(6):845-851. doi: 10.1093/icvts/ivy360. PMID: 30689873. **(Q2, IF 1.756)**

**11.**

Balik M, Porizka M, Matousek V, Brestovansky P, Svobodova E, Flaksa M, Rulisek J, Mlejnsky F, Hodkova G, Grus T, Vobruba V, Belohlavek J. Management of accidental hypothermia: an established extracorporeal membrane oxygenation centre experience. *Perfusion*. 2019 Apr;34(1\_suppl):74-81. doi: 10.1177/0267659119830551. PMID: 30966899. **(Q1, IF 1.147)**

**12.**

Mráz M, Cinkajzlová A, Kloučková J, Lacinová Z, Kratochvílová H, Lipš M, Pořízka M, Kopecký P, Lindner J, Kotulák T, Netuka I, Haluzík M. Dendritic Cells in Subcutaneous and Epicardial Adipose Tissue of Subjects with Type 2 Diabetes, Obesity, and Coronary Artery Disease. *Mediators Inflamm*. 2019 May 9;2019:5481725. doi: 10.1155/2019/5481725. PMID: 31210749; PMCID: PMC6532274. **(Q2, IF 3.549)**

**13.**

Valenta J, Stach Z, Porizka M, Michalek P. Analysis of hemocoagulation tests for prediction of venom-induced consumption coagulopathy development after Viperidae bite. *Bratisl Lek Listy*. 2019;120(8):566-568. doi: 10.4149/BLL\_2019\_092. PMID: 31379178. **(Q3, IF 0.859)**

**14.**

Balik M, Waldauf P, Maly M, Matousek V, Brozek T, Rulisek J, Porizka M, Sachl R, Otahal M, Brestovansky P, Svobodova E, Flaksa M, Stach Z, Pazout J, Duska F, Smid O, Stritesky M. Efficacy and safety of 1C class antiarrhythmic agent (propafenone) for supraventricular arrhythmias in septic shock compared to amiodarone: protocol of a prospective randomised double-blind study. *BMJ Open*. 2019 Sep 3;9(9):e031678. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031678. PMID: 31481571; PMCID: PMC6731952. **(Q1, IF 2.376)**



**15.**

**Porizka M**, Kopecky P, Dvorakova H, Kunstyr J, Lips M, Michalek P, Balik M. Methylene blue administration in patients with refractory distributive shock - a retrospective study. *Sci Rep.* 2020 Feb 4;10(1):1828. doi: 10.1038/s41598-020-58828-4. PMID: 32020043; PMCID: PMC7000741. **(Q1, 4.011)**

**16.**

Brozek T, Bruthans J, Porizka M, Blaha J, Ulrichova J, Michalek P. A Randomized Comparison of Non-Channeled Glidescope™ Titanium Versus Channeled KingVision™ Videolaryngoscope for Orotracheal Intubation in Obese Patients with BMI > 35 kg·m<sup>-2</sup>. *Diagnostics (Basel).* 2020 Nov 29;10(12):1024. doi: 10.3390/diagnostics10121024. PMID: 33260374; PMCID: PMC7759911. **(Q2, 3.11)**

**17.**

**Porizka M**, Rulisek J, Flaksa M, Otahal M, Lips M, Belohlavek J, Balik M. Dual veno-arterial extra-corporeal membrane oxygenation support in a patient with refractory hyperdynamic septic shock: a case report. *Perfusion.* 2021 Feb 26:267659121998962. doi: 10.1177/0267659121998962. Epub ahead of print. PMID: 33637030. **(Q1, 1.972)**

**18.**

Balik M, Rulisek J, Flaksa M, Porizka M, Mosna F, Lindner J, Heller S, Belohlavek J, Adla T, Schmid C, Philipp A, Havlin J, Burkert J, Lischke R. A patient with pulmonary hypertension waiting for donor lungs during the pandemic: 194 days on extracorporeal life support including 143 days on pulmonary artery to left atrium shunt. *Am J Transplant.* 2022;10.1111/ajt.16949. doi:10.1111/ajt.16949. **(Q1, 8.086)**

**19.**

Malik J, Novakova L, Valerianova A, Chytilova E, Lejsek V, Buryskova Salajova K, Lambert L, Grus T, Porizka M, Michalek P. Wall Shear Stress Alteration: a Local Risk Factor of Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2022 Jan 26. doi: 10.1007/s11883-022-00993-0. Epub ahead of print. PMID: 35080718. **(Q1, 5.113)**

**20.**

Horejsek J, Kunstyr J, Michalek P, **Porizka M.** Novel Methods for Predicting Fluid Responsiveness in Critically Ill Patients-A Narrative Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Feb 16;12(2):513. doi: 10.3390/diagnostics12020513. PMID: 35204603; PMCID: PMC8871108. **(Q2, 3.674)**

## **Publikace bez IF**

**1.**

Kunstyr J, Lips M, Romaniv S, Dobias M, Rulisek J, Matias M, Porizka M, Jindrova B, Balik, M. Usage of peroperative transoesophageal echocardiography (TOE) during cardiac surgery in the Czech Republic by anaesthetists. *Anesteziol Intenzivni Med.* 2011;22(4), 200-203

**2.**

**Pořízka M,** Kopecký P, Prskavec T, Kunstýř J, Rulíšek J, Balík M. Successful use of extracorporeal membrane oxygenation in a patient with streptococcal sepsis: a case report and review of literature. *Prague Med Rep.* 2015;116(1):57-63. doi: 10.14712/23362936.2015.47. PMID: 25923972.

**3,**

**Pořízka M.** Echocardiographic evaluation of the right ventricular function. *Anesteziol Intenzivni Med.* 2014;25(6):427-33.

**4.**

**Porizka M.** Echocardiography in the acute coronary syndrome. *Anesteziol Intenzivni Med.* 2016;27(5):309-14.

**5.**

**Pořízka, M.,** Kunstýř, J., Kopecký, P., Balík, M. Successful use of methylene blue in a patient with refractory shock on veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. [Úspěšné

použití methylenové modři u pacienta v refrakterním šoku na veno-arteriální extrakorporální membránové oxygenaci]. *Anesteziol Intenzivni Med.* 2017;28(5):305-8.

**6.**

Kunstýř, J., Pořízka, M. Echocardiography in acute aortic syndromes. [Echokardiografické vyšetření u akutního aortálního syndromu]. *Anesteziol Intenzivni Med.* 2017;28(5):316-9

**7.**

**Pořízka M**, Kopecký P, Mikulenk V, Kunstýř J, Lipš M, Balík M. Catastrophic Left Ventricular Thrombosis Complicating Extra-corporeal Membrane Oxygenation: A Case Report. *Prague Med Rep.* 2017;118(4):139-146. doi: 10.14712/23362936.2017.15. PMID: 29324221.

**8.**

Kunstýř J, Pořízka M. Použití plicnicového katétru na kardiochirurgických pracovištích v České a Slovenské republice – mezinárodní dotazníková studie. *Anesteziol Intenzivni Med.* 2018;29(5):251-7.

**9.**

**Porizka M**, Michalek P, Votruba J, Abdelmalak BB. Extracorporeal oxygenation techniques in adult critical airway obstruction: a review. *Prague Med Rep.* 2021;122(2):61-72. doi: 10.14712/23362936.2021.7.

**10.**

**Porizka M**, Riha H, Balik M. Použití methylenové modři v terapii refrakterního distributivního šoku. *Anest. intenziv. Med.*, 32, 2021, č. 4-5, s. 211-216.

**11.**

**Porizka M**, Kunstýř J, Lips M, Stritesky M. Náš článek po 10 letech: “Awake cardiac surgery”. *Anest. intenziv. Med.*, 32, 2021, č. 4-5, s. 229-233.

## 9. Seznam zkratek

- AUC – Area under curve (plocha pod křivkou)
- CRP – C-reaktivní protein
- ES II – EuroSCORE II
- GA – general anaesthesia (celková anestezie)
- CHOPN – Chronická obstrukční brochnopulmonální nemoc
- IG% – procento nezralých granulocytů
- LCOS – Low cardiac output syndrome (syndrom nízkého srdečního výdeje)
- MODS – Multiple organ dysfunction syndrome
- NYHA – New York Heart Association
- PCA – Patient controlled analgesia
- PPD – Pooperační plicní dysfunkce
- ROC – Receiver operating characteristic
- SIRS – Systemic inflammatory response syndrome
- SF-36 – Short form health survey
- SOFA – Sequential organ failure assessment
- TAVI – Trans-katétrová náhrada aortální chlopně
- TEA – thoracic epidural anaesthesia (hrudní epidurální anestezie)
- TNF – tumour necrosis factor
- WBC – white blood cells (celkový počet bílých krvinek)

## 10. Použitá literatura

Akins CW, Daggett WM, Vlahakes GJ, et al. Cardiac operations in patients 80 years old and older. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(3):606-615.

Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369:840-51.

Arnaoutakis GJ, George TJ, Alejo DE, et al. Society of Thoracic Surgeons Risk Score predicts hospital charges and resource use after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(3):650-655. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.02.038.

Aronson S, Boisvert D, Lapp W. Isolated systolic hypertension is associated with adverse outcomes from coronary artery bypass grafting surgery. *Anesth Analg.* 2002;94(5). doi:10.1097/00000539-200205000-00005.

Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(1):CD003611.

Avery GJ, Ley SJ, Hill D, Hershon JJ, Dick SE. Cardiac surgery in the octogenarians: evaluation of risk, cost, and outcome. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:591-6.

Badhwar V, Rankin JS, Thourani VH, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2018 Update on Research: Outcomes Analysis, Quality Improvement, and Patient Safety. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(1):8-13.

Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg.* 1998;86(3):598-612. doi:10.1097/00000539-199803000-00032

Barili F, Pacini D, Capo A, et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J.* 2013;34(1):22-29. doi:10.1093/eurheartj/ehs342.

Baron JF, Payen D, Coriat P, Edouard A, Viars P. Forearm vascular tone and reactivity during lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg.* 1988;67(11):1065-1070.

Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg.* 2001;93(4):853-8.

Benez EI. Hematologic response to acute inflammation: the band neutrophil revisited. *Tex Med.* 1990;86:26-8.

Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm-issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(7):731-737.  
doi:10.1093/gerona/62.7.731

Biancari F, Vasques F, Mikkola R, Martin M, Lahtinen J, Heikkinen J. Validation of EuroSCORE II in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(6):1930-1935. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.02.064

Blomberg S, Emanuelsson H, Kvist H, et al. Effects of thoracic epidural anesthesia on coronary arteries and arterioles in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology.* 1990;73(5):840-847. doi:10.1097/00000542-199011000-00008

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101(6):1644-1655. doi:10.1378/chest.101.6.1644

Bonica JL. Autonomic innervation of the viscera related to nerve block. *Anesthesiology.* 1968;28:793-813.

Bosworth HB, Siegler IC, Olsen MK, et al. Social support and quality of life in patients with coronary artery disease. *Qual Life Res.* 2000;9(7):829-839.

Boyle EM Jr, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(1):277-284. doi:10.1016/s0003-4975(96)01061-2

Bredbacka S, Blomback M, Hagnevik K et al.: Pre- and postoperative changes in coagulation and fibrinolytic variables during abdominal hysterectomy under epidural or general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1986; 30: 204-210.

Camp SL, Stamou SC, Stiegel RM, et al. Can timing of tracheal extubation predict improved outcomes after cardiac surgery? *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2009;1(2):39-47.

Carli F, Mayo N, Klubien K, Schrickler T, Trudel J, Belliveau P. Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colonic surgery: results of a randomized trial. *Anesthesiology*. 2002;97(3):540-549. doi:10.1097/00000542-200209000-00005

Cook DJ, Rooke GA. Priorities in perioperative geriatrics. *Anesth Analg*. 2003;96:1823-1836.

Cornbleet PJ. Clinical utility of the band count. *Clin Lab Med*. 2002;22(1):101-136.

Craver JM, Puskas JD, Weintraub WW, et al. 601 octogenarians undergoing cardiac surgery: outcome and comparison with younger age groups. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(4):1104-1110. doi:10.1016/s0003-4975(99)00154-x

Daniel, HV., Diaz, R., Alvarez-Cabo, R. et al. Performance of EuroSCORE II in octogenarians with comorbidities undergoing aortic valve replacement. *J Cardiothorac Surg*. 2015;10, A57.

Das S, Forrest K, Howell S. General anaesthesia in elderly patients with cardiovascular disorders: choice of anaesthetic agent. *Drugs Aging*. 2010 Apr 01;27(4):265-82.

Davis RF, DeBoer LWV, Maroko PR. Thoracic epidural anesthesia reduces myocardial infarct size after coronary artery occlusion in dogs. *Anesth Analg* 1986;65:711-7.

De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362(9):779-789. doi:10.1056/NEJMoa0907118

Dörge H, Schöndube FA, Dörge P, Seipelt R, Voss M, Messmer BJ. Procalcitonin is a valuable prognostic marker in cardiac surgery but not specific for infection. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;51(6):322-326. doi:10.1055/s-2003-45425

de Leon-Casasola OA. Immunomodulation and epidural anesthesia and analgesia. *Reg Anesth.* 1996;21(6 Suppl):24-25.

de Vries AJ, Mariani MA, van der Maaten JM, Loef BG, Lip H. To ventilate or not after minimally invasive direct coronary artery bypass surgery: the role of epidural anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;16(1):21-26. doi:10.1053/jcan.2002.29645

Diehl JL, Lofaso F, Deleuze P, Similowski T, Lemaire F, Brochard L. Clinically relevant diaphragmatic dysfunction after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(2):487-498.

Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother.* 2012;18(6):891-897. doi:10.1007/s10156-012-0435-2

Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB, et al. Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations. *JAMA Surg.* 2019;154(8):755-766.

Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg.* 2011;112(5):1179-1185. doi:10.1213/ANE.0b013e318215217e

Falcoz PE, Chocron S, Mercier M, Puyraveau M, Etievent JP. Comparison of the Nottingham Health Profile and the 36-item health survey questionnaires in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(4):1222-1228. doi:10.1016/s0003-4975(02)03371-4

Finfer S, Heritier S., NICE Study Management Committee and SUGAR Study Executive Committee. The NICE-SUGAR (Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation) Study: statistical analysis plan. *Crit Care Resusc.* 2009 Mar;11(1):46-57.

Fischer GW, Levin MA. Vasoplegia during cardiac surgery: current concepts and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;22(2):140-144.

Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-M156.



Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(3):255-263. doi:10.1093/gerona/59.3.m255

Fruitman DS, MacDougall CE, Ross DB. Cardiac surgery in octogenarians: can elderly patients benefit? Quality of life after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(6):2129-35.

Fukunaga N, Okada Y, Konishi Y, Murashita T, Kanemitsu H, Koyama T. Redo valvular surgery in elderly patients aged > 75 years. *J Heart Valve Dis.* 2014;23(2):228-234.

Gargiulo G, Sannino A, Capodanno D, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;165(5):334-344. doi:10.7326/M16-0060

Garin O, Ferrer M, Pont A, et al. Disease-specific health-related quality of life questionnaires for heart failure: a systematic review with meta-analyses. *Qual Life Res.* 2009;18(1):71-85. doi:10.1007/s11136-008-9416-4

Geissler HJ, Hölzl P, Marohl S, et al. Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17(4):400-406. doi:10.1016/s1010-7940(00)00385-7

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285(18):2370-2375. doi:10.1001/jama.285.18.2370

Grass JA. Patient-controlled analgesia. *Anesth Analg.* 2005;101:S44-61.

Green P, Woglom AE, Genereux P, et al. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(9):974-981.

Groban L. Diastolic dysfunction in the older heart. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005 Apr;19(2):228-36.

Groeben H. Effects of high thoracic epidural anesthesia and local anesthetics on bronchial hyperreactivity. *J Clin Monit Comput.* 2000;16(5-6):457-463. doi:10.1023/a:1011448927817

Gruber EM, Tschernko EM, Kritzing M, et al. The effects of thoracic epidural analgesia with bupivacaine 0.25% on ventilatory mechanics in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Anesth Analg.* 2001;92(4):1015-1019. doi:10.1097/00000539-200104000-00039

Hansdottir V, Philip J, Olsen MF, Eduard C, Houltz E, Ricksten SE. Thoracic epidural versus intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery: a randomized controlled trial on length of hospital stay and patient-perceived quality of recovery. *Anesthesiology.* 2006;104(1):142-151. doi:10.1097/00000542-200601000-00020

Hedenstierna G, Tokics L, Scaramuzzo G, Rothen HU, Edmark L, Öhrvik J. Oxygenation Impairment during Anesthesia: Influence of Age and Body Weight. *Anesthesiology.* 2019;131(1):46-57. doi:10.1097/ALN.0000000000002693

Hemmerling TM, Cyr S, Terrasini N. Epidural catheterization in cardiac surgery: the 2012 risk assessment. *Ann Card Anaesth.* 2013;16(3):169-177.

Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:547818. doi: 10.1155/2014/547818

Higgins TL. Quantifying risk and assessing outcome in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1998;12:330–40.

Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld AB. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(5):474-481. doi:10.1016/j.cmi.2014.12.026

Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(3):263-309.

Chakravarthy M. Modifying risks to improve outcome in cardiac surgery: An anesthesiologist's perspective. *Ann Card Anaesth.* 2017;20(2):226-233.

Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth.* 1995;42:891-903

Chhor V, Merceron S, Ricome S, et al. Poor performances of EuroSCORE and CARE score for prediction of perioperative mortality in octogenarians undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(8):702-707.

doi:10.1097/EJA.0b013e32833a45de

Imani F. Postoperative pain management. *Anesth Pain*. 2011;1(1):6-7.

Irwin MG, Ip KY, Hui YM. Anaesthetic considerations in nonagenarians and centenarians. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019 Dec;32(6):776-782.

João PRD, Faria Junior F. Immediate post-operative care following cardiac surgery. *Jornal de Pediatria*. 2003;79:S215.

Kaiser MJ, Bauer JM, Rämisch C, et al. Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using the mini nutritional assessment. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(9):1734-1738. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.03016.x

Kalso E, Mennander S, Tasmuth T, Nilsson E. Chronic poststernotomy pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:935-9.

Karon BS, Tolan NV, Wockenfus AM, et al. Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients. *Clin Biochem*. 2017;50(16-17):956-958.

doi:10.1016/j.clinbiochem.2017.05.014

Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth*, 2001;87:62-72.

Khan JH, McElhinney DB, Hall TS, Merrick SH. Cardiac valve surgery in octogenarians: improving quality of life and functional status. *Arch Surg*. 1998;133(8):887-93.

Koch CG, Khandwala F, Blackstone EH. Health-related quality of life after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;12(3):203-217.

Kock M, Blomberg S, Emanuelsson H, Lomsky M, Strömblad SO, Ricksten SE. Thoracic epidural anesthesia improves global and regional left ventricular function during stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg*. 1990;71(6):625-630. doi:10.1213/00000539-199012000-00009

Krishna N, Varma P. Risk stratification in cardiac surgery. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;31(3):224–233.

Kumar P, Zehr KJ, Chang A, Cameron DE, Baumgartner WA. Quality of life in octogenarians after open heart surgery. *Chest.* 1995;108(4):919-26.

Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002;97:215-52.

Latterman R, Carli F, Schriker T. Epidural blockade suppresses lipolysis during major abdominal surgery. *Reg Anesth Pain Med.* 2000;27:469-475.

Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Medicine. *Intensive Care Med.* 2018;44:925-8.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29(4):530-538.  
doi:10.1007/s00134-003-1662-x

Liu SS, Block BM, Wu CL. Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology.* 2004;101(1):153-61.

Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg.* 2017;152(3):292-298.

Lytwyn J, Stammers AN, Kehler DS, et al. The impact of frailty on functional survival in patients 1 year after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(6):1990-1999.  
doi:10.1016/j.jtcvs.2017.06.040.

Madhavan MV, Gersh BJ, Alexander KP, Granger CB, Stone GW. Coronary Artery Disease in Patients  $\geq 80$  Years of Age. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May 08;71(18):2015-2040.

Maganti MD, Rao V, Borger MA, Ivanov J, David TE. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated aortic valve surgery. *Circulation.* 2005;112(9 Suppl):I448-I452.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.526087

Magnúsdóttir H, Kirnö K, Ricksten SE, Elam M. High thoracic epidural anesthesia does not inhibit sympathetic nerve activity in the lower extremities. *Anesthesiology*. 1999;91(5):1299-1304.

Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Jan;57(1):6-14.

Maravić-Stojković V, Lausević-Vuk L, Jović M, Ranković A, Borzanović M, Marinković J. Procalcitonin-based therapeutic strategy to reduce antibiotic use in patients after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Srp Arh Celok Lek*. 2011;139(11-12):736-742.

Mare TA, Treacher DF, Shankar-Hari M, et al. The diagnostic and prognostic significance of monitoring blood levels of immature neutrophils in patients with systemic inflammation. *Crit Care*. 2015;19(1):57. Published 2015 Feb 25. doi:10.1186/s13054-015-0778-z

Marik PE. Fever in the ICU. *Chest*. 2000;117:855-869.

Matthew EC, Denis W, MacLaren G. Infectious Complications of Cardiac Surgery: A Clinical Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26:1094-100.

Mehta Y, Arora D. Benefits and risks of epidural analgesia in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(4):1057-1063.

Messaoudi N, De Cocker J, Stockman BA, Bossaert LL, Rodrigus IE. Is EuroSCORE useful in the prediction of extended intensive care unit stay after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36:35–9.

Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. *Ann Surg*. 2003;238(5):663-673. doi:10.1097/01.sla.0000094300.36689.ad

Moss S, Doyle M, Nagaraja V, Peeceeyen S. A systematic review and meta-analysis of the clinical outcomes of TAVI versus SAVR in the octogenarian population. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;36(4):356-364. doi:10.1007/s12055-019-00912-0

Muravchick S. Anesthesia for the elderly. In: Miller RC, ed. *Anesthesia*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone. 2000;2140-2156.

Nanavati AJ, Prabhakar S. Fast-track surgery: Toward comprehensive peri-operative care. *Anesth Essays Res.* 2014;8(2):127-133.

Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:9-13.

Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41:734-44.

Nearman H, Klick JC, Eisenberg P, Pesa N. Perioperative Complications of Cardiac Surgery and Postoperative Care. *Crit Care Clin.* 2014;30:527-55.

Neri E, Toscano T, Massetti M, Capannini G, Carone E et al. Operation for acute type A aortic dissection in octogenarians: is it justified? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121(2):259-67.

Neupane I, Arora RC, Rudolph JL. Cardiac surgery as a stressor and the response of the vulnerable older adult. *Exp Gerontol.* 2017;87(Pt B):168-174.

Nierhaus A, Klatte S, Linszen J, et al. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis--a prospective, observational study. *BMC Immunol.* 2013;14:8. Published 2013 Feb 12. doi:10.1186/1471-2172-14-8

Olausson K, Magnusdottir H, Lurje L. Anti-ischemic and anti-anginal effects of thoracic epidural anesthesia versus those of conventional medical therapy in the treatment of severe refractory unstable angina pectoris. *Circulation.* 1997;96:2178-2182.

O'Neill DE, Knudtson ML, Kieser TM, Graham MM. Considerations in Cardiac Revascularization for the Elderly Patient: Age Isn't Everything. *Can J Cardiol.* 2016;32(9):1132-1139. doi:10.1016/j.cjca.2016.05.003.

Oliveira DC, Oliveira Filho JB, Silva RF, et al. Sepsis in the postoperative period of cardiac surgery: problem description. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(3):332-356. doi:10.1590/s0066-782x2010000300012

Pansard JL, Mankikian B, Bertrand M, Kieffer E, Clergue F, Viars P. Effects of thoracic extradural block on diaphragmatic electrical activity and contractility after upper abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1993;78(1):63-71. doi:10.1097/0000542-199301000-00011

Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease [published correction appears in *Circulation* 1990 Sep;82(3):1078]. *Circulation*. 1989;79(6 Pt 2):I3-I12.

Paternoster G, Guarracino F. Sepsis after Cardiac Surgery: From Pathophysiology to Management. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2015;30:773-80.

Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805–12.

Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology*. 2000;93:1123-33.

Porizka M, Stritesky M, Semrad M, Dobias M, Dohnalova A. Postoperative outcome in awake, on-pump, cardiac surgery patients. *J Anesth*. 2011;25(4):500-508.

Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013 Jan;9(1):63-75.e2.

Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock – a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(6):R291.

Ramly E, Kaafarani HM, Velmahos GC. The effect of aging on pulmonary function: implications for monitoring and support of the surgical and trauma patient. *Surg Clin North Am*. 2015 Feb;95(1):53-69.

Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489-495. doi:10.1503/cmaj.050051.

Ronald A, Abdulaziz KA, George Day T, Scott M. In patients undergoing cardiac surgery, thoracic epidural analgesia combined with general anaesthesia results in faster recovery and fewer complications but does not affect length of hospital stay. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2006 Jun;5(3):207-16.

- Rooke GA. Cardiovascular aging and anesthetic implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003 Aug;17(4):512-23.
- Rosen DA, Hawkinberry DW 2nd, Rosen KR, et al. An epidural hematoma in an adolescent patient after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2004; 98:966–969
- Rumsfeld JS, MaWhinney S, McCarthy M Jr, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality following coronary artery bypass graft surgery. Participants of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Processes, Structures, and Outcomes of Care in Cardiac Surgery. *JAMA.* 1999;281(14):1298-1303.
- Samarendra P, Mangione MP. Aortic stenosis and perioperative risk with noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Jan 27;65(3):295-302.
- Scarfe AJ, Schuhmann-Hingel S, Duncan JK, Ma N, Atukorale YN, Cameron AL. Continuous paravertebral block for post-cardiothoracic surgery analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(6):1010-1018.
- Scott NB, Turfrey DJ, Ray DA, et al. A prospective randomized study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg.* 2001;93(3):528-535.
- Sepehri A, Beggs T, Hassan A, et al. The impact of frailty on outcomes after cardiac surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(6):3110-3117.  
doi:10.1016/j.jtcvs.2014.07.087.
- Shafer SL. The pharmacology of anesthetic drugs in elderly patients. *Anesthesiol Clin North Am.* 2000 Mar;18(1):1-29
- Shahian DM, Blackstone EH, Edwards FH, et al. Cardiac surgery risk models: a position article. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1868–77.
- Schlanger LE, Bailey JL, Sands JM. Electrolytes in the aging. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010 Jul;17(4):308-19.
- Schulte K, Antoniou A, Attia R. Does fast-track recovery improve outcomes in adult cardiac surgery? *Ann Cardiol Vasc Med.* 2018;3:1012.



Seigel TA, Cocchi MN, Saliccioli J, et al. Inadequacy of temperature and white blood cell count in predicting bacteremia in patients with suspected infection. *J Emerg Med*. 2012;42(3):254-259. doi:10.1016/j.jemermed.2010.05.038

Sieber FE. *Geriatric Anesthesia*. New York, NY: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2007.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10.

Siontis GC, Praz F, Pilgrim T, Mavridis D, Verma S et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016; Jul 7. pii: ehw225.

Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):333-341. doi:10.1016/0735-1097(94)00397-9.

Sridharan P, Chamberlain RS. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;14(6):489–511.

Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS, ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. 2009;110:548–55.

Stephens RS, Whitman GJ. Postoperative Critical Care of the Adult Cardiac Surgical Patient: Part II: Procedure-Specific Considerations, Management of Complications, and Quality Improvement. *Crit Care Med*. 2015;43(9):1995-2014.

Summers C, Rankin SM, Condliffe AM, Singh N, Peters AM, Chilvers ER. Neutrophil kinetics in health and disease. *Trends Immunol*. 2010;31:318-24.

Sündermann SH, Dademasch A, Seifert B, et al. Frailty is a predictor of short- and mid-term mortality after elective cardiac surgery independently of age. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18(5):580-585. doi:10.1093/icvts/ivu006

Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation.* 2015 Jun 23;131(25):2176-84.

Robriquet L, Séjourné C, Kipnis E, D'Herbomez M, Fourrier F. A composite score combining procalcitonin, C-reactive protein and temperature has a high positive predictive value for the diagnosis of intensive care-acquired infections. *BMC Infect Dis.* 2013;13:159.

Tanaka K, Harada T, Dan K. Low-dose thoracic epidural anesthesia induces discrete thoracic analgesia without reduction in cardiac output. *Reg Anesth.* 1991;16:318-21.

Taniguchi M, Kasaba T, Takasaki M. Epidural anesthesia enhances sympathetic nerve activity in the unanesthetized segments in cats. *Anesth Analg.* 1997;84(2):391-397.

Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:210–217.

Thiele RH, Rea KM, Turrentine FE, et al. Standardization of care: impact of an enhanced recovery protocol on length of stay, complications, and direct costs after colorectal surgery [published correction appears in *J Am Coll Surg.* 2015 May;220(5):986]. *J Am Coll Surg.* 2015;220(4):430-443.

Tokarek T, Dziewierz A, Dudek D. MitraClip for mitral valve regurgitation and transcatheter aortic valve implantation for severe aortic valve stenosis: state-of-the-art. *Postepy Kardiol Interwencyjne.* 2021;17(2):155-162. doi:10.5114/aic.2021.107493

Tran D, Rajwani K, Berlin DA. Pulmonary effects of aging. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018 Feb;31(1):19-23.

Tully PJ, Baker RA, Kneebone AC, Knight JL. Neuropsychologic and quality-of-life outcomes after coronary artery bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass: a prospective randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22(4):515-521.

Ulke SZ, Senturk M. Non-analgesic effects of thoracic epidural anesthesia. *Agri*. 2007; 19:2

Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006;34:1996–2003.

van Beek AH, Claassen JA, Rikkert MG, Jansen RW. Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008 Jun;28(6):1071-85.

van der Geest PJ, Mohseni M, Brouwer R, van der Hoven B, Steyerberg EW, Groeneveld AB. Immature granulocytes predict microbial infection and its adverse sequelae in the intensive care unit. *J Crit Care*. 2014;29(4):523-527. doi:10.1016/j.jcrc.2014.03.033

Veering BT. Cardiovascular effect of epidural anesthesia. *Minerva Anesthesiol*. 2003;69:433-7.

Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey K. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013;381:774-5.

Volk T, Schenk M, Vogt K et al.: Postoperative epidural anesthesia preserves lymphocyte, but monocyte, immune function after major spine surgery. *Anesth Analg*. 2004; 98: 1086-1092.

Wang C, Yao F, Han L, Zhu J, Xu ZY. Validation of the European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE) in Chinese heart valve surgery patients. *J Heart Valve Dis*. 2010;19:21-7.

Waurick R, Van Aken H: Update in thoracic epidural analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005 Jun; 19(2): 201-213.

Whang W, Bigger JT Jr. Diabetes and outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients with severe left ventricular dysfunction: results from The CABG Patch Trial database. The CABG Patch Trial Investigators and Coordinators [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jun 1;37(7):2012]. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1166-1172. doi:10.1016/s0735-1097(00)00823-8.

Wiersinga WJ, Stije L, Cranendonk D, Van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014;5:36-44.

Yanagawa B, Graham MM, Afilalo J, Hassan A, Arora RC. Frailty as a risk predictor in cardiac surgery: Beyond the eyeball test. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(5):1905-1909.

Zamboni M, Rossi AP, Corzato F, Bambace C, Mazzali G, Fantin F. Sarcopenia, cachexia and congestive heart failure in the elderly. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2013;13(1):58-67. doi:10.2174/1871530311313010008.

Zhang S, Wu X, Guo H, Ma L. Thoracic epidural anesthesia improves outcomes in patients undergoing cardiac surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Med Res.* 2015;20(1):25. doi:10.1186/s40001-015-0091-y.

Ziyaeifard M, Azarfarin R, Golzari SE. A Review of Current Analgesic Techniques in Cardiac Surgery. Is Epidural Worth it? *J Cardiovasc Thorac Res.* 2014;6(3):133-140. doi:10.15171/jcvtr.2014.001

## 11. PŘÍLOHY PRACÍ IN EXTENSO

### Publikační příloha 1

Porizka M, Kunstyr J, Vanek T, Nejedly M, Buckova J, Mokrejs J, Mosna F. Postoperative Outcome of High-Risk Octogenarians Undergoing Cardiac Surgery: A Multicenter Observational Retrospective Study. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Aug 20;23(4):188-195.

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/atcs/23/4/23\\_oa.16-00280/article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/atcs/23/4/23_oa.16-00280/article)

### Publikační příloha 2

Porizka M, Koudelkova K, Kopecky P, Porizkova H, Dohnalova A, Kunstyr J. High thoracic anesthesia offers no major benefit over general anesthesia in on-pump cardiac surgery patients: a retrospective study. *Springerplus*. 2016 Jun 21;5(1):799. doi: 10.1186/s40064-016-2541-6.

<https://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/s40064-016-2541-6>

### Publikační příloha 3

Porizka M, Volny L, Kopecky P, Kunstyr J, Waldauf P, Balik M. Immature granulocytes as a sepsis predictor in patients undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;28(6):845-851.

<https://academic.oup.com/icvts/article/28/6/845/5299882?login=false>