

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**Klinický význam použití nových
technologií při vedení mimotělního
oběhu**

Disertační práce

Hradec Králové, 2010

Vladimír Svitek

Prohlášení

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v Digitálním repozitáři Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, 25. 6. 2010

Poděkování

Děkuji svému školiteli Doc. MUDr. Janu Harrerovi, CSc. za odborné vedení mojí vědecké přípravy, mnoho cenných rad při studiu a vytvoření dobrých podmínek k práci. Poděkovat chci především Doc. MUDr. Vladimíru Lonskému, Ph.D. za pomoc při výběru tématu, realizaci studie a za čas, který věnoval četbě rukopisu, za cenné rady a připomínky k práci. Bez jeho pomoci by tato práce nikdy nevznikla.

Také chci poděkovat celému týmu kardiologů, perfuzionistů, anesteziologů a zdravotních sester za spolupráci na studii. Jmenovitě: Doc. MUDr. Jiřímu Mandákovi, Ph.D., MUDr. Vladimíru Brzkovi, Jaroslavu Kubíčkoví, Martinu Voltovi, MUDr. Michaelu Bartošovi a dalším. Prof. MUDr. Janu Dominikovi, CSc. patří díky za pomoc na začátku mé práce. Kolegům z Ústavu klinické imunologie a alergologie LF UK a FN Hradec Králové: Mgr. Martině Koláčkové, Mgr. Manuele Trojáčkové Kudlové, Ph.D. a Prof. RNDr. Janu Krejskovi, CSc. patří poděkování za důkladné zpracování laboratorních výsledků a cenné odborné připomínky. Za precizní statistické zpracování dat děkuji RNDr. Evě Čermákové z Ústavu lékařské biofyziky LF UK v Hradci Králové.

Velmi děkuji manželce Miroslavě za nesmírnou trpělivost a podporu během studia a tvorby práce.

Tato práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR NR 9090-4.

OBSAH

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	6
ÚVOD	9
1 SYSTÉMOVÁ ZÁNĚTOVÁ REAKCE A MIMOTĚLNÍ OBĚH	12
1.1 AKTIVACE A REGULACE ZÁNĚTOVÉ KASKÁDY	13
1.2 MEDIÁTORY IMUNITNÍHO SYSTÉMU A ORGÁNOVÉ POŠKOZENÍ	14
2 PATOFYZIOLOGICKÉ ASPEKTY VZHLEDEM K TECHNOLOGII A VEDENÍ MIMOTĚLNÍHO OBĚHU	17
2.1 UZAVŘENÝ VS. OTEVŘENÝ SYSTÉM MIMOTĚLNÍHO OBĚHU	17
2.2 CENTRIFUGÁLNÍ VS. VÁLEČKOVÁ PUMPA	18
2.3 VLIV POUŽITÍ KARDIOTOMICKÉHO SÁNÍ	20
2.3.1 Alterace koagulace	21
2.3.2 Mikroembolizace	22
2.3.3 Imunitní reakce	24
2.3.4 Hemolýza	25
2.3.5 Rekuperace krve	26
2.4 BIOKOMPATIBILNÍ ÚPRAVA POVRCHU	29
2.4.1 Heparinový coating	30
2.4.2 Fosforylcholinový coating	32
2.5 NĚKTERÉ ASPEKTY PERFUZE	34
2.5.1 Hodnota průtoku, technické aspekty	35
2.5.2 Porucha mikrocirkulace	38
2.5.3 Autoregulace, redistribuce a hierarchie průtoku	39
2.5.4 Efektivita průtoku	41
2.6 VLIV STUPNĚ HEMODILUCE, RETROGRÁDNÍ AUTOLOGNÍ PRIMING	42
2.6.1 Patofyziologické aspekty hemodiluce, orgánové komplikace	44
2.6.2 Retrográdní autologní priming	48

2.7	PEROPERAČNÍ OCHRANA MYOKARDU – TEPLÁ VS. STUDENÁ KREVNÍ KARDIOPLEGIE	49
2.7.1	Intermitentní antegrádní teplá krevní kardioplegie	50
2.7.2	Klinické výsledky při použití teplé krevní kardioplegie	52
2.8	MINIINVAZIVNÍ SYSTÉMY	53
2.8.1	Princip a definice	55
2.8.2	Použití	56
2.8.3	Některé odlišné aspekty perfuze	57
2.8.4	Bezpečnost perfuze	58
2.8.5	Minisystémy vs. off-pump chirurgie	58
2.8.6	Klinické výsledky (minisystémy vs konvenční mimotělní oběh)	61
3	CÍLE	64
4	METODIKA	66
4.1	SOUBOR PACIENTŮ	66
4.2	CHIRURGICKÝ POSTUP	69
4.3	STANDARDNÍ MIMOTĚLNÍ OBĚH	70
4.4	MINIINVAZIVNÍ MIMOTĚLNÍ OBĚH	71
4.5	ANESTEZIOLOGICKÝ POSTUP A POOPERAČNÍ PÉČE, DEFINICE ORGÁNOVÝCH KOMPLIKACÍ	73
4.6	ODOBĚR VZORKŮ A LABORATORNÍ ZPRACOVÁNÍ IMUNOLOGICKÝCH PARAMETRŮ	77
4.7	STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ	78
5	VÝSLEDKY	81
5.1	KLINICKÝ PRŮBĚH	81
5.1.1	Peroperační charakteristiky – chirurgické	81
5.1.2	Vedení mimotělního oběhu, hemodiluce, perfuze	82
5.1.3	Pooperační komplikace	85
5.2	IMUNOLOGICKÉ PARAMETRY	95
5.2.1	Prozáněťové mediátory	95

5.2.2 Protizáněťové mediátory	102
6 DISKUZE	109
6.1 KLINICKÝ PRŮBĚH	109
6.1.1 Peroperační charakteristiky – chirurgické	109
6.1.2 Vedení mimotělního oběhu, hemodiluce, perfuze	110
6.1.3 Pooperační komplikace	115
6.2 IMUNOLOGICKÉ PARAMETRY	139
6.2.1 Prozáněťové mediátory	139
6.2.2 Protizáněťové mediátory	145
7 SHRNU TÍ	153
8 ZÁVĚRY	156
POUŽITÁ LITERATURA	159
PŘÍLOHY	
Seznam tabulek, obrázků a grafů	

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACC	American College of Cardiology
ACD	pravá věnčitá tepna
ACEI	inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu
ACT	aktivovaný čas srážení
AHA	American Heart Association
AKB	aorto-koronární bypass
AKI	akutní renální poškození
ALI	akutní plicní poškození
ARB	blokátor receptoru pro angiotenzin
ARDS	syndrom akutní respirační tísně
ARI	akutní renální insuficience
AST	aspartát-amino transferáza
ATP	adenosintrifosfát
BE	přebytek bazí
BMI	index tělesné hmotnosti
BSA	povrch těla
CABG	aortokoronární bypass
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CARS	kontraregulační antagonistická reakce/syndrom
cCPB	konvenční mimotělní oběh
CK	kreatinkináza
CMP	cévní mozková příhoda
CNS	centrální nervový systém
CRP	C-reaktivní protein
D	diuréza
DO ₂	dodávka kyslíku do tkání
DM	diabetes mellitus
EBM	medicína založená na důkazech
EBR	erythrocyty bez buffy coatu resuspendované z plné krve
ECC	extracorporeal circulation, mimotělní oběh

EF	ejekční frakce
EKG	elektrokardiogram
ELISA	enzýmová imunoanalýza
FFP	čerstvá zmražená plazma
FiO ₂	inspirační frakce kyslíku
GF	glomerulární filtrace
HC	úprava povrchu systému heparinem
CHOPN	chronická nemoc bronchopulmonální
IABP	intraaortální balónková kontrapulzace
IAWBC	intermitentní antegrádní teplá krevní kardioplegie
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL-1	interleukin-1
IL-1ra	antagonista receptoru pro interleukin-1
IL-3	interleukin-3
IL-6	interleukin-6
IL-8	interleukin-8
IL-10	interleukin-10
IM	infarkt myokardu
INR	mezinárodní normalizovaný poměr
JIP	jednotka intenzivní péče
KAVD	kineticky asistovaný žilní návrat
KS	kardiotomické (koronární) sání
LCA	levá věnčitá tepna
LCO	syndrom nízkého srdečního výdeje
LD	lineární dávkovač
LIMA	levá mamární arterie
LMWH	nízkomolekulární heparin
MCP-1	monocytový chemoatrakční protein-1
mCPB	miniinvazivní mimotělní oběh
MO	mimotělní oběh
NAP	nestabilní angina pectoris

NO	oxid dusnatý
OPCAB	chirurgická revaskularizace koronárních tepen bez použití mimotělního oběhu
paO ₂	parciální tlak kyslíku v arteriální krvi
paCO ₂	parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi
PC	fosforylcholínová úprava povrchu systému
PCI	perkutánní koronární intervence
PFS	pooperační fibrilace síní
PMNE	neutrofilová elastáza
PVR	plicní vaskulární rezistence
RAP	retrográdní náplň systému pro mimotělní oběh autologní krví
RIFLE	klasifikace k definici stupně renálního poškození
RIVA/RIA	přední mezikomorová větev levé věnčité tepny
RMS	marginální větev levé věnčité tepny
SCAD	dilatace malých kapilár a arteriol
ScvO ₂	saturace hemoglobinu kyslíkem v centrální žilní krvi
SIRS	syndrom systémové zánětové odpovědi
Skr	sérový kreatinin
SVR	systémová vaskulární rezistence
TIA	tranzitorní ischemická ataka
TNF- α	tumor nekrotizující faktor- α
TNFR1 (II)	receptory pro tumor nekrotizující faktor I a II
TnT	troponin T
TRALI	akutní poškození plic v souvislosti s krevní transfuzí
TU	transfuzní jednotka
UPV	umělá plicní ventilace
VAVD	podtlakově asistovaný žilní návrat

"The important thing in science is not so much to obtain new facts as to discover new ways of thinking about them."

Sir William Henry Bragg

ÚVOD

Kardiovaskulární onemocnění patří mezi nejčastější příčiny úmrtí ve vyspělých zemích. Ischemická choroba srdeční (ICHS) s jejími komplikacemi stojí za čtvrtinou úmrtí v populaci středoevropského regionu. Je také častou příčinou invalidizace a to již v produktivním věku. ICHS tak ovlivňuje nejen délku a kvalitu života pacientů, ale má i dopady na ekonomické a sociální poměry ve společnosti. Z těchto důvodů patří tato onemocnění do popředí zájmu medicíny a výzkumu.

Jednou z terapeutických možností ovlivnění ICHS je chirurgická revaskularizace koronárních tepen pomocí extraanatomických arteriálních nebo venózních konduitů (CABG). Je to jeden z nejčastějších chirurgických zákroků vůbec. Celosvětově je jich v současnosti ročně proveden téměř 1 milion s ročními finančními náklady, které přesahují 20 miliard USD. V ČR se ročně uskuteční kolem 12 000 operací srdce, přibližně třetina až polovina z nich jsou CABG. Existuje více technik chirurgické revaskularizace, ale CABG s použitím mimotělního oběhu (MO) je pořád nejakceptovanější a nejrozšířenější.

Kardiochirurgie v posledních desetiletích překonává několik zásadních změn. S rozvojem intervenční kardiologie mají počty operací pro ICHS celosvětově klesající tendenci. Současně se ale také mění spektrum kardiochirurgických pacientů. Za posledních 10-15 let se průměrný věk operovaných v ČR zvýšil z 55 na 65 let, téměř polovina nemocných je starších 70 let a operace u nemocných starších 80 let nejsou žádnou výjimkou. Se stoupajícím věkem je spojena i celá řada

přidružených onemocnění, také základní srdeční onemocnění bývá velmi pokročilé.

Skutečností je, že CABG je z pohledu metody sice paliativním, ale zato efektivním způsobem léčby ICHS. Má velmi dobré dlouhodobé výsledky, prokazatelně prodlužuje délku života a zvyšuje jeho kvalitu. Stoupá počet reoperací a pokročilost kardiálního postižení opět předurčuje komplexnost výkonů. Důsledkem je prodloužení operačního času včetně trvání MO. I přes tyto tendence, díky zlepšení chirurgických technik, postupů perfuze, kardioanestezie a kolemoperační péče, jsou výsledky srdečních operací lepší než v minulosti. Stále však zůstává jistý počet pooperačních komplikací, které v přímé souvislosti se zákrokem zvyšují pooperační i pozdní morbiditu a mortalitu a negativně ovlivňují kvalitu života. Nemalé jsou i finanční náklady na pooperační péči u komplikovaných pacientů. V USA je na komplikace v kardiochirurgii ročně vynaložena jedna miliarda USD. Specifickou problematikou kardiochirurgie je také spotřeba krevních derivátů. 10 % z celkového množství spotřebovaných krevních derivátů ve zdravotnictví je spojeno s CABG a 20 % transfuzí ve velkých nemocničních centrech spotřebuje kardiochirurgie.

Od prvního úspěšného použití MO Johnem Gibbonem uplynulo již více než 55 let. Od počátku zavedení do klinické praxe jsou studovány negativní dopady jeho použití. Největší důraz je kladen na studium tvorby mikroembolů, aktivaci proteinových systémů krve s následným rozvojem systémové zánětové odpovědi organismu a následnou orgánovou dysfunkcí v důsledku kontaktu krve s umělým povrchem systému. Lepší poznání patofyziologie MO vede k neustálému technologickému vývoji a zdokonalování systémů pro MO a metod pooperační ochrany myokardu. Snaha minimalizovat komplikace plynoucí z MO a také ekonomické důvody vedly koncem 80. let k znovuobjevení techniky z éry před MO – revaskularizaci na bijícím srdci (OPCAB). Také tato technika prošla svým vývojem a dnes jsou prokázány mnohé její výhody především u rizikových pacientů. I dnes je ale stále zlatým standardem operace na

zastaveném srdci s použitím MO. Hlavní limitací OPCAB může být hemodynamická nestabilita především při revaskularizaci marginálních větví myokardu. Proto byl počátkem 90. let zaveden do praxe uzavřený systém MO jako oběhová podpora při tomto typu operace. Postupně se pod názvem miniinvazivní mimotělní oběh dostával do širšího povědomí jako komplexní přístup ve změně technologie, který se snaží na několika úrovních minimalizovat nežádoucí vlivy klasického MO a přitom poskytovat jeho výhodu – možnost operovat na zastaveném srdci v přehledném operačním poli se stabilně zajištěnou perfuzí orgánů. Přes mnohé menší práce a stále se množící studie s většími soubory pacientů, není zatím jednoznačně prokázán jejich přínos ve všech oblastech, které lze teoreticky předpokládat.

Předkládaná práce je zaměřena na porovnání klinických výsledků chirurgické revaskularizace myokardu s použitím klasického a miniinvazivního MO se současným vyhodnocením dynamiky a intenzity produkce vybraných parametrů imunitního systému v průběhu operace i v pooperačním období. Cílem práce je vyhodnotit klinický význam použití této nové technologie.

1 SYSTÉMOVÁ ZÁNĚTOVÁ ODPOVĚĎ A MIMOTĚLNÍ OBĚH

Přes všechna vylepšení technologií se doposud nepodařilo eliminovat veškeré negativní účinky použití MO na organismus. Stále se tedy v současnosti setkáváme s určitým stupněm zánětové reakce, koagulačních poruch, hemolýzy a hemodiluce v souvislosti s jeho použitím. Vše představuje v současnosti stále určitá rizika pooperačních komplikací pro nemocného. Celý systém MO postrádá nesmáčivou endotelovou výstelku, která v biologickém systému odděluje krev od cévní stěny. Povrch standardního systému MO navíc dosahuje až 6 – 9 m² (podle složení systému). V okamžiku kontaktu krve s tímto syntetickým povrchem nastává aktivace proteinových i buněčných složek krve. Subklinická forma těchto změn je známa jako tzv. systémová zánětlivá reakce (SIRS), někdy je také nazývána postperfuzní syndrom. Klinická manifestace této reakce, která se u určitého procenta nemocných může projevit ve formě izolovaných poruch plicních a ledvinových funkcí, poruch krevní srážlivosti a poruch centrálního nervového systému (CNS) nebo ve formě dysfunkce až selhání více orgánových systémů, se nazývá syndrom multiorgánové dysfunkce/multiorgánového selhání. Po kontaktu krve se syntetickým povrchem systému je aktivováno několik plazmatických proteolytických systémů (koagulační, fibrinolytický, komplementový, kallikrein-kininový a systém kontaktní) a také dochází k aktivaci buněk (leukocytů, trombocytů a endotelových buněk) (1).

Kardiochirurgická operace s použitím mimotělního oběhu je komplexním narušením tělní integrity, které vede k mohutné deregulaci homeostázy s iniciací celé řady reakcí, jejichž převážná většina však probíhá pouze na laboratorní a subklinické úrovni a je zcela reverzibilní. Klinické komplikace se pak mohou objevit u 1% – 2 % nemocných. Ani tyto však nutně nevedou u všech nemocných k nezvratným změnám, nicméně za jistých okolností může být u některých pacientů průběh letální (1). Z těchto důvodů je cílem současného výzkumu a vývoje v oblasti

systemů pro MO právě taková technologie, která bude aktivaci těchto reakcí minimalizovat a tím bude zabezpečovat optimální a přitom efektivní podporu oběhu v průběhu kardiochirurgické operace.

1.1 AKTIVACE A REGULACE ZÁNĚTOVÉ KASKÁDY

Systemová zánětová odpověď je obecnou reakcí organismu na inzult. Účastní se jí složky imunity jak neadaptivní (vrozené), tak specifické. Její úlohou je obrana před infekčním agens endogenního i exogenního původu. Kromě toho je také nástrojem na eliminaci poškozených struktur vlastního organismu, procesu hojení a reparace tkání. V kardiochirurgii jde o fyziologickou reakci především na použití MO (2, 3).

Bioinkompatibilita MO je způsobená především materiálově závislým mechanismem, a to kontaktem krví s neendotelizovaným povrchem systému. Hladiny zánětových mediátorů jsou přitom závislé na trvání aortální svorky. Výrazný vzestup koncentrací je zaznamenán především při délce srdeční zástavy nad 60 - 100 minut. Pravděpodobně to reflektuje delší dobu kontaktu krve a cizích povrchů. Mezi materiálově nezávislé mechanismy patří ischemicko-reperfuční poškození myokardu a plic, použití koronárního sání, kontakt krve se vzduchem, hypotermie, heparinizace, nepulzatilní tok a hemodiluce (4). SIRS je ale také indukován chirurgickým traumatem (incize, sternotomie, kanylace velkých cév, manipulace se srdcem, vlastní výkon na srdci) a uvolněním bakteriálních endotoxinů (5).

Zánětová reakce organismu je způsobená aktivací imunokompetentních buněk s produkcí celého spektra mediátorů (Tab. 1), jejichž účinky jsou zodpovědné za projevy orgánové dysfunkce a poruchy mikrocirkulace (6-8). Mnohé mediátory mají synergický efekt, a tak amplifikují celý proces. Produkce cytokinů je nepostradatelná pro imunitní děje jako ochrana a odpověď organismu na rozličné podněty. Intenzita této reakce ale musí být kontrolována. Adekvátnost imunitní odpovědi na

různé inzulty je výsledkem souhry a rovnováhy pro- i protizáněťových mechanismů. Kontraregulační antagonistická odpověď/syndrom (CARS) je proces, který omezuje záněťovou odpověď protizáněťovým až imunosupresivním účinkem prostřednictvím autoprotilátek, solubilních receptorů a antagonistů receptorů pro prozáněťové mediátory ve snaze obnovit homeostázu organismu (9-12). Obě reakce (pro- i protizáněťová) mohou mít také nepříznivé důsledky, jestliže jsou jejich mediátory produkovány v nadbytku. Výsledný stav je tak plně závislý na rovnováze obou systémů. Převaha prozáněťové složky se může projevit vyšší pravděpodobností orgánových komplikací, naopak při převaze protizáněťové až imunosupresivní se pak mohou manifestovat infekční komplikace včetně sepse.

1.2 MEDIÁTORY IMUNITNÍHO SYSTÉMU A ORGÁNOVÉ POŠKOZENÍ

V procesu záněťové reakce participuje celé spektrum mediátorů (Tab. 1). Významnou složkou ze skupiny humorálních mediátorů zánětu jsou cytokiny, chemokiny a proteolytické enzymy neutrofilů.

Kontaktem krve s nefyziologickým povrchem systému se primárně aktivuje kontaktní systém s následnou kaskádou dějů, které vyúsťují, kromě jiného, k produkci celé řady mediátorů. Konkrétně cytokiny zvyšují expresi adhezních molekul, které podporují adherenci neutrofilů k endotelu. Zvýšená adherence a taxie neutrofilů jsou chápány jako hlavní příčina orgánového poškození zánětem (13). Produkce konkrétních cytokinů (napr. TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8) je asociovaná s vyšším počtem komplikací po kardiochirurgických výkonech s použitím MO (14-17). Samotná záněťová odpověď a deregulovaná produkce cytokinů hraje klíčovou roli v rozvoji multiorgánové dysfunkce (18). Redukce uvolňování proinflamatorních cytokinů může mít důležitý vliv na limitaci rozvoje pooperačního SIRS. Patofyziologické odpovědi, které jsou spuštěny MO, mohou pokračovat dlouho po ukončení operace (19). Detailní popis

patogenetických mechanismů přesahuje rámec práce a dále budou uvedeny jen některé souvislosti s použitím MO během srdeční operace.

Tab. 1 Složky zánětové reakce

Proteínové systémy

Koagulační
Kalikreínový
Fibrinolytický
Komplementový

Buněčná složka

Neutrofilly
Monocyty
Trombocyty
endotelové buňky

Humorální mediátory

cytokiny (napr. TNF- α , IL-6)
chemokiny (napr. MCP-1)
proteolytické enzymy (napr. PMNE)
aktivní formy kyslíku

TNF- α – tumor necrosis factor, IL-6 – interleukin 6, MCP-1 – monocytový chemoatrakční protein-1, PMNE – neutrofilová elastáza

Globální myokardiální ischemie a reperfúze myokardu způsobují masivní uvolnění cytokinů v myokardu, který se tak stává jejich největším zdrojem. Poukazuje na to srovnání koncentrací cytokinů v systémové krvi a krve z koronárního sinu (20, 21). Produkce je především ze samotných kardiomyocytů, mastocytů a rezidentních makrofágů myokardu ve fázi ischemie a reperfúze. Na základě rozdílu koncentrací cytokinů v krvi z pravé srdeční síně a systémové krve event. z levé síně je možné usuzovat, že plicní tkáň jistým způsobem tyto mediátory spotřebovává (22). Některé práce hovoří o větší produkci cytokinů v důsledku MO v

plicní tkáni oproti systémové produkci – alveolární makrofágy vs. plazmatické monocyty (13, 23). Rovněž v důsledku hypoperfuze ostatních orgánů (ledviny, CNS) může být lokálně zvýšená produkce mediátorů zánětu. Cirkulující cytokiny nemusí striktně reflektovat lokální produkci, protože jejich typické účinky nejsou endokrinní, nýbrž autokrinní nebo parakrinní (24).

K samotnému ovlivnění nebo aktivaci imunitní reakce přímo infekčním agensem může docházet při případné kontaminaci operačního pole, ale také translokací lipopolysacharidů bakterií přes střevní stěnu při hypoperfuzi splachnického řečiště v průběhu operace. K tomu může dojít nejenom při nižším minutovém průtoku, ale také v důsledku redistribuce průtoku krve při hypotermii.

Stupeň modulace exprese a produkce cytokinů vykazuje značné interindividuální rozdíly, a to nejen v předoperačních výchozích hodnotách, ale také během a po srdeční operaci s MO (25). Za jeden z hlavních důvodů této variability je považována genetická predispozice (26, 27). Další faktory jsou např. nutriční stav pacienta před operací (28), různý stupeň poškození kardiovaskulárního systému (ateroskleróza) a přítomnost ostatních přidružených onemocnění (autoimunitní onemocnění, neoplazie, infekce a pod.).

Jednotlivé cytokiny je možné také použít jako ukazatele průběhu a prognózy onemocnění nebo pooperačního průběhu včetně komplikací a odezvy na terapii. Koncentrace mediátorů mohou být zvýšené v rámci orgánového poškození bez nutnosti přímé role v procesu systémové zánětové odpovědi (29). Podobně jako v naší práci jsou některé mediátory zánětu využívány ve studiích srovnávající vliv použité technologie MO na aktivaci imunitního systému.

2 PATOFYZIOLOGICKÉ ASPEKTY VZHLEDEM K TECHNOLOGII A VEDENÍ MIMOTĚLNÍHO OBĚHU

Systemy pro MO jsou od počátku používání neustále technicky zdokonalovány. V současné době jsou standardně používány membránový oxygenátor, různé filtry, pořád častěji se setkáváme s použitím centrifugální pumpy a biokompatibilní úpravy povrchu systému. V několika posledních letech se vlivem nových poznatků z patofyziologie MO postupně mění názor na teplotu vedení perfuze, hemodiluci nebo způsob peroperační ochrany myokardu.

V teoretické části práce jsou rozebírány vybrané patofyziologické aspekty systémů pro MO, s ohledem na technologii, některé změny v názorech na vedení perfuze a peroperační ochrany myokardu. Pochopení patofyziologie je základem dalšího technického vývoje v této oblasti. Tématem závěrečné části kapitoly je miniinvazivní oběh jako nová technologie se specifickým vedením perfuze.

2.1 UZAVŘENÝ VS. OTEVŘENÝ SYSTÉM MIMOTĚLNÍHO OBĚHU

Uzavřený systém se liší od klasického otevřeného okruhu, kde je součástí pevný rezervoár (hard shell) s integrovaným kardiotoomickým rezervoárem a filtrem tím, že jeho podstatnou část tvoří kolapsibilní (soft shell) rezervoár. Kardiotoomický rezervoár může být součástí systému, ale bývá oddělen od vlastního uzavřeného okruhu. Z praktického hlediska (bezpečnost, ekonomická náročnost a případné technické nároky operace) je preferováno použití otevřeného rezervoáru. Jeho použití ale do značné míry prohlubuje negativní dopady MO. Nevýhodou je, že všechna venózní krev obvykle kontinuálně prochází filtrem a dochází tak k značně většímu kontaktu krve s umělým povrchem. Druhým nepříznivým mechanismem je kontakt krve se vzduchem v otevřeném rezervoáru.

V klinických studiích byla opakovaně prokázána lepší biokompatibilita uzavřeného systému s menší aktivací imunitní a koagulační kaskády. Menší hodnoty koncentrace cytokinů jako ukazatelů aktivity zánětu a nižší peroperační krevní ztráty byly pozorovány jak na uzavřeném systému bez dalších úprav (30), tak v kombinaci s heparinovým povrchem (31) nebo nízkým objemem primární náplně (32). Pozitivní efekt uzavřeného systému v kombinaci s heparinovou úpravou povrchu byl zaznamenán i v dětské kardiologii (33).

2.2 CENTRIFUGÁLNÍ VS. VÁLEČKOVÁ PUMPA

Alternativou k válečkovým pumpám jsou pumpy centrifugální. Pracují na odstředivém principu, což má zásadní význam především v menší destrukci krevních elementů. Další důležitá vlastnost je absence okluze, takže jsou plně závislé na venózním návratu (přítoku) a na hodnotě rezistence za pumpou, což klade mírně odlišné nároky na přístrojové vybavení a vedení perfuze.

Snížení traumatizace krevních elementů bylo jasně prokázáno v in-vivo a in-vitro studiích (nižší koncentrace volného hemoglobinu, menší změny v počtu a funkci trombocytů) (34-37). Udává se, že při gravitační žilní drenáži je trojnásobně vyšší hemolýza oproti systémům, kde nedochází ke kontaktu krve se vzduchem. Při srovnání asistovaných žilních návratů byl vyšší stupeň hemolýzy nalezen u VAVD (ve srovnání s KAVD). V systému MO se může kavitace vyskytovat v prostředí negativního tlaku, který je u válečkových pump značně vyšší než u centrifugálních. Při kavitaci (při podtlakových fenoménech, při nedostatečné náplni systému nebo aktivním nasávání krve) dochází k formaci mikrobublin a poškozování buněčných součástí krve. V písemnictví jsou ale také publikovány práce, které tento vliv na destrukci erytrocytů nebo trombocytů popírají (38-40). Hansbro a spol. ve své práci uvádí dominantní roli kardiotorackého sání a jen nevýznamnou úlohu

typu arteriální pumpy jako příčiny hemolýzy (41). U centrifugálních pump je příčinou destrukce krevních elementů vysoký negativní tlak (KAVD), který zvyšuje množství mikrobublin a také generuje střižní síly při turbulentním toku krve.

Tab. 2 Mechanizmy vzniku hemolýzy vlivem působení mimotělního oběhu

Mechanizmy vzniku hemolýzy

kontakt krve s neendotelizovaným povrchem
negativní tlak – např. VAVD, koronární sání
pozitivní tlak – např. okluze válečkové pumpy
kontakt krve se vzduchem - kolaps bublin
turbulentní tok, střižní síly
hypotermie
roztoky dextranů - primární náplň

VAVD – vakuově asistovaný venózní návrat

Lepší biokompatibilita centrifugálních pump je podkladem ke snížené aktivaci koagulační (42) a zánětové kaskády (36, 43). Klein a spol. uvádí snížení použití krevních derivátů a pooperačního krvácení ve skupině nemocných, u kterých byla použita centrifugální pumpa při srovnání s válečkovou (38). Při použití centrifugální pumpy byl také dokumentován nižší počet mikroembolizací (44), s čímž souvisí nižší výskyt neurologických komplikací při jejím využití (38, 45, 46).

Některé menší studie s krátkou dobou MO u méně rizikových pacientů ale jejich klinický benefit neprokázaly (37, 39, 47). Mnoho z výhodných vlastností centrifugálních pump předurčuje její použití u delších kombinovaných výkonů. Zvýraznění jejich výhod je také markantnější, když jde o použití společně s jinou modifikací MO (miniinvazivní oběh, uzavřený systém, biokompatibilní povrch apod.).

V současnosti je již tento typ pumpy používán standardně na většině pracovišť včetně našeho.

2.3 VLIV POUŽITÍ KARDIOTOMICKÉHO SÁNÍ

Kardiotomické (koronární) sání (KS) se během kardiochirurgického výkonu s použitím MO používá k odsávání krve z operačního pole (perikard, pleurální dutiny, otevřené srdeční dutiny) s možností následné reinfuze krve do oběhu nemocného. Krev se spolu s ostatním obsahem perikardiální dutiny odsává nejčastěji válečkovou pumpou do kardiotomického rezervoáru, který téměř standardně bývá integrální součástí venózního rezervoáru. Po filtraci 20 – 40 μm filtrem a odvodušnění pomocí tzv. antifoamu (polyuretanová pěna s povrchem kolem 2 m^2 krytá silikonovým olejem, který snižuje povrchové napětí mikrobublin vzduchu a způsobuje tak jejich destrukci) je odsátá krev smíchaná s venózní krví ve venózním rezervoáru. Po průchodu oxygenátorem je znovu vrácena do cirkulace pacienta (48). Důvodem jeho použití je udržení náplně systému MO, zabezpečení přehledného operačního pole a zachování autologní krve při peroperačních krevních ztrátách a tak udržení adekvátní koncentrace hemoglobinu a oběhové stability. Snaha snížit potřebu alogenních transfuzí peri- a pooperačně vychází ze známých rizik a nevýhod transfuzí (riziko přenosu infekčních nemocí, rozvoj potransfuzních reakcí, zvýšení finančních nákladů na léčbu). V poslední době je publikováno množství prací, které popisují souvislost mezi počtem podaných krevních transfuzí a vyšší morbiditou a mortalitou pacientů, včetně těch kardiochirurgických (49-51).

Tab. 3 Negativní účinky použití koronárního sání a klinické důsledky

Negativní účinek	Klinický důsledek
porucha hemostázy	zvýšené krvácení a spotřeba krevních derivátů
mikroembolizace	orgánové poruchy, hlavně neuropsychické komplikace
hemolýza	orgánové poruchy (koagulace, imunita, renální funkce...)
aktivace imunity	orgánové poruchy, např. v rámci rozvoje SIRS

V současnosti je KS standardní součástí systému pro MO na většině pracovišť téměř pro všechny kardiologické výkony. V následujícím přehledu popisujeme některé patofyziologické aspekty jeho použití. Novější poznatky ukazují, že spotřeba krevních derivátů nemusí být vždy menší. Naopak dochází k větší aktivaci imunitního systému, rozvoje koagulopatie a zvýšení rizika mikroembolizací. Na základě toho je výsledkem tendence k vyšším pooperačním krevním ztrátám, následně ke zvýšené spotřebě krevních derivátů a rozvoji orgánové dysfunkce. Tyto poznatky mohou být důvodem k přehodnocení jeho rutinního použití u některých typů výkonů, především u primární chirurgické revaskularizace myokardu.

2.3.1 Alterace koagulace

Retransfundovaná nerecuperovaná krev z perikardu je jednou z hlavních příčin poruchy hemostázy, exacerbace pooperačního krvácení a zvýšené spotřebě krevních derivátů (52).

Vlivem primární náplně systému a kardioplegie dochází k diluci koagulačních faktorů a trombocytů. Nižší krevní viskozita vede k snížení systémové vaskulární rezistence a poruchám funkce trombocytů a následným hemoragickým komplikacím (53). Další příčinou alterace koagulace je reinfuze krve z perikardu a pleurálních dutin při použití KS. Retransfundovaná krev cestou indukce aktivace imunitního systému stimuluje rovněž koagulaci (aktivace trombocytů a tvorba trombinu) (54).

Krev z perikardu obsahuje vysokou koncentraci koagulačních a fibrinolytických metabolitů a je primárním aktivátorem tvorby trombinu během MO. V serózních dutinách dochází ke spotřebě koagulačních faktorů a trombocytů a rovněž k jejich dysfunkci, což dále poškozuje hemostatické funkce. Vlivem KS dochází k aktivaci fibrinolýzy (55, 56). Porucha koagulace souvisí také s mechanickým poškozením krevních elementů kombinací turbulentního proudění v hadici KS a kontaktem krve se vzduchem (57, 58). Dochází především k hemolýze erytrocytů, což je možno prokázat vyšší hladinou volného hemoglobinu. Vysoké koncentrace volného hemoglobinu způsobují sekundárně trombocytární dysfunkci. V důsledku reologického traumatu dochází též k trombocytopenii (54, 59). Z práce Westenberga vyplývá, že CABG bez použití retransfundovaných malých a středních objemů krve z perikardu (200 – 500 ml) signifikantně redukuje zánětovou reakci a to bez vlivu na pooperační koncentraci hemoglobinu (60). V současnosti začíná převládat názor, že použití KS není rutinně indikováno při nekomplikovaném CABG, protože jeho vyloučení ze systému není asociováno se zvýšením krevních transfuzí (59, 61).

2.3.2 Mikroembolizace

I když výskyt těžkých neurologických komplikací je menší než 3 %, lehká kognitivní dysfunkce může přetrvávat u značné části pacientů i několik týdnů až měsíců pooperačně (62). Neurologická dysfunkce je jednou z hlavních příčin snížené kvality života po kardiochirurgickém výkonu. Dalším aspektem s tím spojeným je zvýšení morbidity, prodloužení hospitalizace a zvýšení celkových finančních nákladů na léčbu. Etiologie je značně multifaktoriální, ale za jednu z hlavních příčin těchto komplikací je považováno KS s reinfuzí krve (63). Dominantním mechanismem vzniku jsou mikroembolizace do centrálního nervového systému (CNS). Potencionální emboligenní substance jsou partikulární a plynové částice. Partikulární mikroemboly mohou být organického

i neorganického původu. Organické jsou tvořeny tukem kostní dřené a mediastinálních struktur, shluky denaturovaných bílkovin a agregáty trombocytů a fibrinu z perikardu. Jsou aspirované KS a tvoří nezanedbatelnou skupinu zdroje embolizací (64-66). Neorganické mohou být zbytky kostního vosku, vláken, uvolněné částice hadicového systému apod. Vzduch nasávaný KS (až 3 m³/hod.) se mísí s krví a i při odpěňovacích zařízeních vzniká, po vyřazení plicní cirkulace jako přirozeného filtru při naložení aortální svorky, možnost embolizace do CNS ev. jiných orgánů (63, 67, 68). Vzduchové emboly okludují malé arterioly a způsobují distální ischemii (65, 69). Výsledkem pak může být difúzní cerebrální hypoxemie s následnou poruchou neuronálního metabolismu a cytotoxickým edémem (70).

Poškození je dokumentováno elevací márků neuronálního poškození (sérový gliální protein S100 β, neuron-specifická enoláza apod.) (71) a rovněž sekčními nálezy změn vaskulatury mozku označovanými jako tzv. small capillary and arteriolar dilatations (SCAD) (72, 73). Mikroemboly postihují samozřejmě i jiné orgány. Klinický význam mohou mít mikroinfarkty ledvin. Přispívají pravděpodobně spolu s poškozením produkty hemolýzy a imunitních reakcí k rozvoji akutní pooperační renální dysfunkce (74, 75). Možností, jak se vyhnout nebo minimalizovat mikroembolizace z KS, je několik. Použití filtrů může snížit výskyt embolizací, ale neovlivní poruchy koagulace a imunitních reakcí. Méně účinné je kontrolované odsávání (zapnutí jen v případě nutnosti) s redukcí kontaktu krev – vzduch a mechanického celulárního poškození. Úplné vyloučení KS (malé ztráty při revaskularizačních výkonech) významně sníží četnost nejen mikroembolizačních příhod ale i intenzitu imunitní aktivace a hemolýzy (60, 76, 77). Intraoperační využití rekuperace krve (cell saver) významně sníží retransfuzi partikul s embolizačním potenciálem (tuky, tromby) (62, 73).

2.3.3 Imunitní reakce

KS se může spolupodílet na rozvoji a potenciaci zánětové reakce organismu v kardiochirurgii. Biokompatibilita MO (míra aktivace komplementu a koagulace, hemolýza apod.) do značné míry závisí na množství retransfundované krve z perikardu a pleurálních dutin. Perikardiální krev obsahuje vysoké koncentrace některých cytokinů (55, 60). Rovněž je důležitým zdrojem endotoxinů. Reinfuze této krve tedy může významně přispívat k rozvoji systémové zánětové reakce. Odstranění antigenů a cytokinů rekuperací a filtrací tak může zlepšit pooperační průběh u pacientů v kardiochirurgii (78).

Snížení aktivace koagulace a SIRS při eliminaci KS ze systému MO možno vysvětlit i redukcí kontaktu krve se vzduchem (79). Jsou známy konsekvence cytokinů a jiných prozánětových mediátorů na myokard, plicní parenchym apod. Při sledování konkrétního vlivu KS byla zaznamenaná skutečnost, že akutní retransfuze krve s vysokým obsahem cytokinů signifikantně redukuje systémovou vaskulární rezistenci (SVR). Vazodilatace je proporcionální s aktivací imunity a může být redukována rekuperací krve (cell saver) (80). Rovněž ale byla publikovaná i práce, kde po reinfuzi neupravené krve došlo k mírnému vzestupu SVR (ale v delším časovém horizontu pooperačně) oproti krvi upravené rekuperací a filtrací, což mělo negativní vliv na hemodynamiku ve smyslu poklesu srdečního výdeje. Vliv neupravené perikardiální krve na oxygenační nebo ventilační funkci plic prokázaný nebyl (81). V etiologii neurologického poškození hraje svou roli jak systémová, tak i lokální cerebrální zánětová reakce. Lokální aktivace imunitní kaskády vzniká v důsledku určitého inzultu. Příkladem je ischemie parenchymu mikroembolizací. V místě postižení mozkového parenchymu nacházíme typické buňky zánětu – podpůrné gliální buňky (mikroglia) v roli scavengerů (zametačů). Mikroglie je společně s astrocyty největším zdrojem cytokinů v mozkové tkáni. Rovněž samotné neurony mohou produkovat cytokiny. Mediátory následně ovlivňují endoteliální buňky, mikrovaskulaturu mozku a procesy

leukocytární infiltrace s následným ovlivněním mozkových funkcí (63, 67, 82). Vliv reinfundované nerecuperované krve z perikardu na renální funkce má rovněž několik aspektů. Hypoteticky je jedním z nich akutní pokles SVR v důsledku nadprodukce cytokinů eventuálně její vzestup se snížením srdečního výdeje se všemi konsekvencemi na už i tak dramatické hemodynamické změny během MO a pooperačně. Jisté je, že samotná imunitní reakce iniciuje nebo akcentuje renální poškození (83, 84). Spolu se subklinickým poškozením renálního parenchymu, a to především tubulární nekrózou, stoupá systémová a lokální odpověď ve smyslu syntézy prozáněťových cytokinů. Těžká akutní renální dysfunkce je vždy spojena se signifikantním nárůstem některých cytokinů (85).

2.3.4 Hemolýza

Přítomnost KS a kardiotoického rezervoáru v systému MO je jedním z hlavních zdrojů hemolýzy (41, 86). Preformované elementy krve jsou během MO vystavené mechanickému stresu, který vede k určitému stupni poškození jejich celulární integrity. Zdá se, že na destrukci krvinek se z velké části podílí okluze válečkové pumpy. Je publikovaná práce, která poukazuje na dominantní efekt koronárního odsávání.

Při nasávání krve dochází v důsledku rozdílné viskozity krve a vzduchu k turbulentnímu proudění a poškození krvinek odstředivými silami. Druhým faktorem je produkce bublin v otevřeném rezervoáru. K traumatizaci elementů krve pak dochází při kolapsu těchto bublin, kdy vznikají lokální tlakové impulzy a rychlé proudy (mikrojet) (86). Ve snaze eliminovat tyto mechanismy traumatizace můžeme použít nízký podtlak a minimalizovat koaspiraci vzduchu. To znamená odsávat pod hladinou a intermitentně sání vypínat event. použít KS s optickým senzorem a automatickým vypínáním (57). Kontroverzně byly publikované experimentální práce, které popírají vliv vyšších hodnot podtlaku (- 300 až - 700 mm Hg) na hemolýzu (87, 88). Mechanické síly mohou způsobit kompletní destrukci erytrocytů (okamžitou nebo s časovým odstupem),

ale rovněž jsou známé i změny mechanických vlastností erytrocytů (snížení deformability, povrchového náboje, zvýšení fragility a agregability). Subletální poškození erytrocytů a ztráta jejich reologických vlastností erytrocytů snižují práh k hemolýze (89).

Volný plazmatický hemoglobin je normálně odstraňován tzv. scavengery (zametači) jako je haptoglobin, hemopexin, CD163 receptory. Jejich koncentrace mohou být použity ke kvantifikaci hemolýzy. Při plné saturaci intravaskulární kapacity scavengerů jsou detekovatelné zvýšené plazmatické hodnoty volného hemoglobinu a hemu. Právě tento stav je spojen s nepříznivým klinickým vývojem ve smyslu rozvoje orgánových dysfunkcí v důsledku hemolýzy. Mezi klinické dopady hemolýzy (včetně subletálního poškození erytrocytů) a především při vyčerpání kapacity scavengerů, patří zvýšená systémová a plicní vaskulární rezistence (PVR), alterace koagulace, dysfunkce trombocytů, poruchy mikroperfúze s následným poškozením orgánů ischemií. Produkty hemolýzy vedou rovněž k poškození renálních tubulů a to jak přímo, tak prostřednictvím oxidativního stresu. Mechanismem vzniku některých dějů je deplece oxidu dusnatého (NO) (90). Volný hemoglobin ireverzibilně váže NO derivovaný z endotelu. Nedostatek NO vede ke zvýšení SVR a PVR, zvýšení formace trombinu, depozici fibrinu, aktivaci a agregaci trombocytů. Degradční produkty hemoglobinu jsou spouštěčem prozáněťové reakce. Haptoglobin patří mezi proteiny akutní fáze. Jako odpověď na zvýšené hladiny hemoglobinu a hemu je zvýšená i hladina interleukinu-10 (IL-10) (86). Při použití KS je možné snížit hladinu volného hemoglobinu (ve snaze eliminovat jeho efekt) rekuperací krve z kardiotoomického rezervoáru před její reinfuzí do oběhu pacienta (48).

2.3.5 Rekuperace krve

Ve snaze eliminovat některé dopady retransfundované krve z perikardu byla do praxe sekundárně zavedena metoda specifické lipidové a leukocytární filtrace a rekuperace erytrocytů s odstraněním

prozáněťových, profibrinolytických a protrombinových elementů. Výhodou je rovněž odstranění subletálně poškozených erytrocytů. Přínos zařízení k rekuperaci a filtraci krve (cell saver) v zachování autologní erytrocytární masy a snížení počtu pooperačně podaných transfuzí v současnosti při rutinním použití není jednoznačný. Někteří autoři udávají redukci spotřeby krevních derivátů (59, 91), jiní ne (58). Rozdíly možno vysvětlit pravděpodobně rozdílnou metodikou prací. Limitací zařízení jsou především excesivní krevní ztráty a jejich korekce pouze rekuperovanými erytrocyty, což může vést k masivní ztrátě koagulačních faktorů a trombocytů s opětovnou exacerbací krvácení a nutností použití většího množství krevních derivátů (61). Na základě metaanalýzy vyslovil Wang závěr, že použití cell saveru k rekuperaci krve z kardiotoomického rezervoáru během větších operací nejenom, že nevede k redukci nutných krevních transfuzí, ale dokonce se zvýší spotřeba mražené plazmy (92).

Nevýhodou cell saveru je nemožnost okamžité retransfuze krve při větších krevních ztrátách při časové náročnosti rekuperace. Použití této techniky ale nevylučuje použití koronárního sání v případě potřeby. Intraoperační rekuperace krve redukuje tukové mikroembolizace do CNS a snižuje výskyt neurologických komplikací po kardiochirurgickém výkonu (69, 73). Jsou ale publikované práce, které neprokazují jednoznačný klinický benefit ve smyslu menšího počtu komplikací (včetně tří měsíčního sledování) při srovnání s použitím KS (61). Cell saver částečně snižuje retransfuzi cytokinů a aktivovaných leukocytů. Neeliminuje kontakt krve se vzduchem, ale na druhé straně přítomnost heparinu redukuje aktivaci koagulace a tím i imunity (62, 73). Navzdory těmto teoretickým předpokladům ani pozitivní vliv na imunitní reakci není jednoznačný. I v rekuperované krvi je možno detekovat zvýšené hladiny některých prozáněťových mediátorů, produktů hemolýzy a faktorů aktivujících trombocyty, což může ovlivňovat pooperační průběh. Na základě rozporuplných pozorování není podle některých autorů rutinní použití cell saveru vhodné. Důvodem je i vyšší finanční náročnost tohoto postupu (51). V případě jeho použití se doporučuje upravenou krev transfundovat

jen v nevyhnutných případech. Podstatný je rovněž fakt, že rekuperace krve dále nezhoršuje funkci erytrocytů (deformabilita, obsah 2,3-difosfoglycerát) (93). Boodhwani popisuje, že zpracování krve z kardiotoického rezervoáru centrifugací, rekuperací a filtrací vede k poklesu SVR a PVR, čímž může přispět ke zlepšení kardiální funkce (pokles afterloadu). Tento hemodynamický projev může být nevýznamný u nízkorizikových pacientů, ale jeho význam stoupá u nemocných s komorovou dysfunkcí (81). Výhodou je, že cell saver lze použít i v pooperačním období. Podle doporučení Americké společnosti hrudních chirurgů a kardiovaskulárních anesteziologů (třída doporučení IIa, úroveň znalostí C – podle klasifikace pracovní skupiny pro tvorbu doporučení ACC/AHA) je pooperační reinfuze rekuperované krve vhodná strategie k zachování autologní krve, pokud je kombinovaná s jinými intervencemi (94).

Zdá se, že v současnosti je dostatek důkazů o tom, že použití KS má několik závažných nežádoucích atributů. Riziko rozvoje poruchy koagulačního systému, podstatný nárůst emboligenního potenciálu, hemolýza a systémová odezva imunitního systému mohou mít různý rozsah dopadu na pooperační průběh u konkrétních nemocných. U dnešního spektra kardiokirurgických pacientů nastává mnohdy situace, kdy tyto nepříznivé účinky převažují nad jediným benefitem, který tato technika nabízí. Touto situací je nesporně právě primární chirurgická revaskularizace myokardu s relativně malými krevními ztrátami. Vyloučení KS ze systému MO může mít pozitivní efekt především u rizikových nemocných s malou funkční rezervou jednotlivých orgánových systémů. Náklady na úpravu systému pro MO jsou nulové. Navíc, v případě komplikací, můžeme mít koronární sání okamžitě k dispozici.

2.4 BIOKOMPATIBILNÍ ÚPRAVA POVRCHU

Ve snaze vyhnout se rozvoji potencionálně škodlivé zánětové systémové odpovědi organismu na MO se výzkum zaměřuje na rozvoj takových materiálů, které alespoň do určité míry imitují povrch cév. Nutná vlastnost biomateriálu pro jeho funkci v prostředí tkání a tekutin organismu k zajištění jeho funkce s minimalizací negativních dopadů se nazývá biokompatibilita nebo hemokompatibilita. Kompatibilní jsou tedy takové povrchy, které při kontaktu s proudem krve nezpůsobují žádné (nebo minimální) nežádoucí reakce. Tyto materiály jsou definovány jako ty, které neinicují trombogenní děje, neaktivují komplement, nezpůsobují hemolýzu a chronickou zánětovou reakci, kontaktem s krví nevolňují toxické produkty, při opotřebování nevolňují částice materiálu a jsou chemicky inertní (95). Atraktivní alternativa zavádění nových produktů je modifikace povrchů materiálů již existujících (v technologii pro MO jsou používány polymery - polyvinylchlorid pro hadicové systémy a polypropylén pro membrány oxygenátoru). Jde o selektivní zlepšení biokompatibility závislé na vlastnostech povrchu pokud možno bez ovlivnění ostatních vlastností materiálu. Metodou úpravy je tzv. coating (překrytí povrchu účinnou látkou v terminální fázi úpravy materiálu), nebo tzv. surface modifying additive (úprava materiálu již ve fázi jeho polymerizace, kdy se změnou vnější molekulární vrstvy materiálu zlepšuje jeho biokompatibilita).

Hlavním problémem biokompatibility u polymérů je stimulace adsorpce, adheze a aktivace bílkovinných systémů. Kontakt s krví nevyhnutně vede k okamžité adsorpci proteinů na povrchu, což vede k aktivaci kaskádových systémů s dopadem především na koagulaci a inflamaci. Celulární struktury adherují k adsorbované vrstvě bílkovin víc, než k samotnému materiálu. Vysvětlením akumulace buněk na biomateriálu je pravděpodobně v interakci integrinů fagocytů a trombocytů s vrstvou adsorbovaného fibrinogenu.

Byly zavedeny různé techniky úprav povrchu materiálů s cílem zlepšit biokompatibilitu. Nejvíce používané jsou heparinizované materiály. Mohou se lišit způsobem vazby heparinu. Druhou úspěšnou skupinou je skupina tzv. fosforylcholínových povrchů. Ostatní jsou méně používané (Polymethoxyethylacrylate (X Coating) (Capiox SX 18R[®], Terumo Medical Corporation, Somerset, NJ, USA), Quadrox-Safeline (Albumin) Treatment (Quadrox Safeline[®] VKMO 4230, Jostra, Hirrlingen, Německo), Biopassive Surface[®] (Trillium Affinity NT, Medtronic, Minneapolis, MN, USA apod.). Vývoj biomateriálů zaznamenal cestu od inertních v minulosti, přes bioaktivní v současnosti. V budoucnu se počítá s materiály biointeraktivními, tj. schopnými vytvářet funkční tkáň.

2.4.1 Heparinový coating

Ze všech povrchových úprav systémů pro MO je heparinový coating (HC) nejvíce používán v klinické praxi a také nejčastěji zkoumán jak experimentálně, tak klinicky. Jeho principem je napodobení antitrombogenních vlastností heparansulfátu v přirozené cévní endoteliální výstelce. Poprvé byl HC popsán v roce 1963, kdy Gott poprvé popsal iontovou vazbu heparinu na umělý povrch. V roce 1983 Larm a spol. publikovali práci s popisem alternativní - kovalentní vazby heparinu (96). V 80. letech byl uveden na trh Carmeda Bioactive Surface[®] (Medtronic) s kovalentní vazbou heparinu. Dlouholeté zkušenosti poukazují na sníženou reaktivitu imunitních reakcí při jeho použití. Později byl na trh uveden povrch DuraFlo II[®] (Jostra) s iontově vázaným heparinovým komplexem s benzalkoniumchloridem. Jsou publikovány studie s příznivými klinickými výsledky, ale i studie, které zpochybňují opodstatnění jeho použití (97, 98). BioLine coating[®] (Jostra) používá fixovaný polypeptid rovnoměrně vázaný na arteficiální povrch, na který je heparin vázán jak kovalentní, tak iontovou vazbou, což zajišťuje aktivní stabilní heparinový povrch. Bylo dokázáno, že šetří trombocyty a redukuje zánětlivou reakci, ale nepotlačí aktivaci trombocytů a koagulace (99).

Corline Heparine Surface[®] (Corline systems AB) je konjugát makromolekulárního heparinu ireverzibilně vázaného na vrstvu polymerního aminu. Ve studiích bylo prokázáno snížení adheze krevních elementů (100) i menší aktivace leukocytů a trombocytů. Bylo prokázáno, že snižuje akutní i pozdní fázi zánětové reakce u pacientů operovaných s MO především minimalizací interakcí krve a cizího materiálu. Redukce prozánětové odpovědi a zlepšení biokompatibility je prokázané v četných studiích: snížení aktivace komplementu, redukce uvolňování cytokinů, suprese aktivace leukocytů, redukce fibrinolýzy (33, 101-105).

Heparinový coating, zejména s redukcí systémové heparinizace, může významně redukovat pooperační krevní ztráty a nutnost podávání krevních transfuzí (106, 107), a to obzvláště u rizikových reoperací (108). Podobné klinické výsledky byly zaznamenány i u absence redukce heparinizace (109). Jsou ale i práce, které poukazují na větší riziko trombogenní aktivity při nedostatečném efektu nižší heparinizace navzdory heparinovému povrchu (110). Zajímavé je, že i když je laboratorně prokázána inhibice koagulačního faktoru Xa a trombinu v důsledku imobilizovaného heparinu, některým klinickým studiím se nepodařilo prokázat sníženou tvorbu trombinu (111, 112). Nižší tvorba trombinu je popsána u povrchu Duraflo II[®] (Jostra) a Corline[®] (Corline systems AB) (110).

Především s integrovanou snahou o minimalizaci krevních ztrát jsou lepší výsledky co do délky pobytu na JIP, délky trvání hospitalizace a umělé plicní ventilace (UPV), ve snížení morbidit i mortality (113) i ve skupině rizikových nemocných. Rovněž je popsána redukce plicní dysfunkce, renálního poškození u diabetiků (114), trombogenních komplikací (infarkt myokardu (IM), tranzitorní ischemická ataka (TIA)), fibrilace síní, myokardiálního poškození a nutnosti inotropní podpory, cerebrální dysfunkce (115-117). Zlepšení plicních funkcí v porovnání s nepotahovanými systémy bylo sledováno na hodnotách arteriální tenze kyslíku, PVR, statické plicní poddajnosti a intrapulmonálních zkratů. Změny jsou nejvýraznější v závěru operace a většinou nemají vliv na

délku UPV nebo pobytu na JIP (118, 119). Při srovnání MO s HC s redukcí antikoagulace a OPCAB nebyl nalezen rozdíl v klinických výsledcích (120) i když zánětová reakce se zdá být u OPCAB nižší v porovnání s MO s HC úpravou (121).

HC je efektivní ve snížení zánětové reakce, morbidity a mortality zejména v situaci, kdy je materiálově independentní aktivace kontrolovaná a minimalizovaná globální strategií zlepšení biokompatibility (např. centrifugální pumpa, eliminace koronárního sání, redukce hemodiluce apod.). Slibné výsledky jsou dosahovány zejména u rizikových nemocných.

2.4.2 Fosforylcholinový coating

Charakteristickým znakem biologických membrán je jejich funkční a stavební lipidová asymetrie s predominancí distribuce negativně nabitých fosfolipidů ve vnitřní a neutrálních ve vnější vrstvě. Tato asymetrie slouží k udržení citlivé rovnováhy mezi hemostázou a trombózou. Fosforylcholinový coating (PC) imituje vlastnosti biomembrán (kamuflace základní složkou vnější celulózní membrány - fosforylcholinem). Jde o biomimetickou úpravu povrchu. PC technologie je založena na platformě metakrylátového polyméru inkorporujícího fosforylcholin (122). Oproti negativně nabitým fosfolipidům vnitřní membrány, neutrální fosforylcholin neaktivuje koagulační systém a patří tedy mezi antitrombogenní úpravy. Značně také redukuje adsorpci bílkovin a aktivaci komplementu (123, 124). V klinické praxi je dnes používán Phosphorylcholine Inert Surface - PHISIO (D-903 Avant[®], Dideco, Mirandola, Itálie).

Studie ukazují, že zánětová reakce a mikrobiální adheze jsou při použití PC podstatně redukovány. Trombogenní, toxické a alergické reakce se téměř nevyskytují. Závažné imunologické reakce nebo karcinogenní efekt také nebyly pozorovány (95). PC povrchy způsobují menší odezvu imunologických reakcí a to především v důsledku menší aktivace komplementu (125) a nižší exprese prozánětových cytokinů

(126). Při použití PC systémů je zaznamenán menší pokles počtu trombocytů u pacientů po CABG. Je popisován menší sklon k tvorbě trombinu, snížení počtu tromboembolických komplikací (126-128) a krevních ztrát. Rovněž byl prokázán vliv na zkrácení doby ventilace a pobytu na JIP (129).

Kontakt krevních elementů s povrchem MO (především membrány oxygenátoru a tepelného výměníku) může vést k rozvoji trombotické komplikace, která je známá pod označením „high pressure-drop“. Fenomén vzniká v důsledku neadekvátní aktivace trombocytů s následným zhoršením funkce oxygenátoru, s vysokou rezistencí v systému mimotělního oběhu, zvýšení hemolýzy a následně selháním funkce přístroje s nutností výměny oxygenátoru. Abnormálně vysoké tlaky v oxygenátoru vznikají depozicí trombocytárních agregátů na povrchu membrán, což vede k insuficienci funkce oxygenátoru a větší traumatizaci krevních elementů. Tento fenomén zůstává většinou nerozpoznán. V krajním případě vede k arteriální hypoxii, vzestupu tlaků v systému MO a makroskopické hemolýze. PC úprava oxygenátoru má signifikantně nižší vstupní tlak (před oxygenátorem) bez ohledu na jeho typ při srovnání s nepotahovaným povrchem (128).

Metaanalýza klinických studií zaměřených na biokompatibilní povrchy ukázala, že při jejich použití je nižší spotřeba krevních transfuzí, menší výskyt fibrilace síní a zkracuje se pobyt na JIP (130). Větší klinický efekt možno očekávat tam, kde je biokompatibilní povrch použit v rámci komplexních úprav systému pro MO ve snaze vyhnout se aktivaci imunitního, koagulačního a fibrinolytického systému. Vliv biokompatibilního povrchu na spotřebu krevních derivátů je akcentován redukcí heparinizace, hemodiluce a absencí koronárního sání.

2.5 NĚKTERÉ ASPEKTY PERFUZE

Nastavení průtoku krve systémem MO musí být takové, aby poskytovalo adekvátní dodávku kyslíku do tkání. Optimální perfuze, nebo alespoň adekvátní či dostatečná, je taková, při které pooperační stav operovaného nemocného není komplikován orgánovou dysfunkcí, která vznikla v souvislosti s hypoperfuzí tkáně během MO. Doposud však nebyla určena optimální hodnota průtoku v randomizovaných studiích. Kalkulace hodnoty průtoku, která je používána v současné době, vychází z fyziologických měření na pokusných zvířatech v počátcích používání MO v 50. letech minulého století (131).

Nastavení průtoku není limitované pouze standardními ukazateli dodávky kyslíku do tkání jako jsou hematokrit, parciální tlak O₂ nebo spotřebou kyslíku tkáněmi, ale závisí také na autoregulačních mechanismech, redistribuci průtoku krve k jednotlivým orgánům a intraorgánové heterogenitě průtoku (Tab. 4).

Tab. 4 Faktory určující nejnižší (ještě bezpečný průtok) arteriální pumpy během mimotělního oběhu

Determinanty dodávky kyslíku	Faktory určující spotřebu kyslíku
obsah kyslíku v krvi hematokrit saturace hemoglobinu kyslíkem parciální tlak kyslíku v krvi	teplota povrch těla věk hloubka celkové anestézie myorelaxace
Redistribuce průtoku	komorbidity
orgánová heterogenita intraorgánová heterogenita	hypertyreóza, sepse, toxikománie diabetes mellitus, obezita farmaka acidobázická rovnováha

Dnes je obecně akceptováno, že hodnota průtoku ve tkáních je během standardně vedeného MO ovlivněna prakticky především stupněm hemodiluce jako faktorem, který určuje dodávku kyslíku a teplotou těla určující spotřebu kyslíku. Pro normotermní perfuzi je doporučován průtok $2,5 - 2,8 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (1). V experimentu bylo ale prokázáno, že při průtoku nad $2,4 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ v normotermii již dále spotřeba kyslíku ve tkáních nestoupá. Krevní elementy jsou navíc při vyšších průtocích zatěžovány větším stupněm mechanické destrukce.

Nižší minutový průtok během MO je umožněn celkovou hypotermií, kdy progresivně klesá spotřeba kyslíku ve tkáních (1). V průběhu mimotělního oběhu má organismus k dispozici dva základní regulační mechanismy k zachování své perfuze. Jedním z nich je redistribuce průtoku krve k důležitým orgánům na úkor svalů, splachniku a později i ledvin. A druhým je desaturace žilní krve při zvýšení extrakce kyslíku tkáněmi.

2.5.1 Hodnota průtoku, technické aspekty

Vyšší průtok pumpou je plně závislý na dostatečném venózním návratu. K zabezpečení vyššího průtoku je proto nezbytné použití dostatečně širokých žilních kanyl. Ke zlepšení venózního návratu může být použitý i některý z typů asistované venózní drenáže (1). Bylo prokázáno, že asistovaná venózní drenáž při high-flow MO (MO s vysokou hodnotou průtoku) vede k snížení potřeby tekutin během MO a tím menší kumulaci tekutin v intersticiu. Snižuje také nežádoucí ohřívání myokardu během srdeční zástavy. Nezbytné je také použití dostatečně široké arteriální kanyly, abychom se vyvarovali vysokých tlaků a turbulentního proudění v arteriální lince. Během MO s vyšším průtokem musí být také hrazeny ztráty objemu tekutiny do intersticia.

Tab. 5 Důvody ke snížení průtoku a limitace průtoku během mimotělního oběhu

Faktory ovlivňující průtok	Důvody k snížení průtoku
venózní návrat	přehledné operační pole
žilní linka a kanyly	snížení ohřevu srdce
arteriální kanyla a linka	snížení negativních dopadů MO
tlak před oxygenátorem	- mechanické traumatizace elementů krve
objem cévní náplně	- expozice krve ve styku s umělým povrchem
vaskulární tonus	technické důvody

Volně upraveno podle: Lonský V.: Perfuze; průtoky a tlaky během mimotělního oběhu; mechanická omezení mimotělního oběhu. V: Lonský V.: Mimotělní oběh v klinické praxi. Grada Publishing, Praha 2004;216 s .

MO je spojen s akumulací tekutiny ve tkáních především v důsledku poruchy mikrocirkulace v terénu hemodiluce při náplni systému krystalickými roztoky. Tkáňový edém se spolupodílí na rozvoji orgánové dysfunkce v pooperačním období (např. myokardiální edém může vést k rozvoji systolické i diastolické dysfunkce srdce). Nevýhodou zvýšeného průtoku během MO může být právě akcentace akumulace tekutin v intersticiu tkání s nutností přidávání většího množství tekutin do systému pro MO ke kompenzaci ztráty do intersticiálního prostoru (132-134). Perfuze vysokým průtokem může potencovat zánětovou reakci zvýšením střížných sil při častějším kontaktu krve s povrchem systému za časovou jednotku. Predisponuje také k větší retenci tekutin a může komplikovat ochranu myokardu. Perfuzi orgánů navíc zlepšovat nemusí, protože nepostihuje patofyziologický mechanismus alterace mikrocirkulace. Může zvýšit hemolýzu a také predisponuje k vyššímu počtu mikroembolizací (134). Mikroembolizace jsou čtenější nejenom v důsledku vyššího průtoku, ale i vyššího arteriálního tlaku, který může způsobit mikrotraumata ve vzestupné aortě s vyšším rizikem odloučení aterosklerotických hmot. Na zvířecím experimentu byl ale popsán přínos

vyššího průtoku a tlaku ke zlepšení kolaterálního průtoku v hypoperfundovaných oblastech při případné embolizaci (135).

Adekvátní dodávka kyslíku při low flow perfuzi (perfuze s nízkou hodnotou průtoku) ($30 - 40 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ nebo $1,3 - 1,7 \text{ l.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$) je spojením redukce metabolických požadavků tkání při hypotermii s nižší dodávkou při menším průtoku. Antilla a spol. v závěru své experimentální práce uvádí, že jednoznačným faktorem, který určuje hodnotu nejnižšího bezpečného průtoku, je teplota a nikoliv hodnota hematokritu (hematokrit 20 vs 30 %) (136). Je známo, že snížení průtoku při střední hypotermii ($26 - 31 \text{ }^\circ\text{C}$) zlepšuje myokardiální protekci (133). Sníží se ohřívání srdce v kardioplegické zástavě snížením bronchiálního kolaterálního průtoku, průtoku mediastinálními a perikardiálními nekoronárními kolaterálami, které do velké míry ohřívají srdce a vymývají kardioplegický roztok. Low flow perfuze také poskytuje adekvátní mozkovou a systémovou perfuzi. Arteriální tlak je funkcí průtoku, krevní viskozity a vaskulárního tonu. Cerebrální autoregulace zabezpečuje perfuzi v širokém rozmezí perfuzního tlaku, a proto při low-flow způsobu vedení MO není perfuze CNS alterována. Normální hodnota saturace hemoglobinu kyslíkem v centrální žilní krvi (ScvO_2) během low-flow ale nevylučuje, že nedochází k regionální hypoperfuzi, která může být přítomna také u high-flow perfuze z důvodu poruchy mikrocirkulace. Je publikováno několik experimentálních prací, které poukazují na to, že průtok krve viscerálními orgány může být výrazněji snížen při nižších hodnotách průtoku během MO (137). Zvýšení systémového průtoku však nevede jednoznačně ke zlepšení orgánové perfuze. Značná část průtoku je při high-flow perfuzi redistribuována do kosterních svalů (138). Low-flow perfuze nevyžaduje přidávání tekutin do systému a může být použita agresivní hemokoncentrace nebo ultrafiltrace s možností pokusu o ovlivnění zánětlivé odpovědi. Při nízkém průtoku může docházet, v důsledku větší aktivace sympatiku, k hyperglykémii. Také je redukována incidence ventrikulární distenze a nutnost použití ventu. Snižuje se tím možnost nasátí vzduchu do srdečních dutin a naopak zvyšuje se efektivita průtoku (omezení levostranného ventování).

2.5.2 Porucha mikrocirkulace

Regionální desaturace žilní krve, indikující orgánovou hypoperfuzi, může být způsobena redistribucí průtoku během MO bez ohledu na jeho hodnotu, přičemž právě alterace mikrocirkulace hraje v této redistribuci nejspíše klíčovou roli. Jde o snížení a heterogenitu perfuze malých cév. I když každá operace a celková anestézie je s dysfunkcí mikrocirkulace spojená (139), zdá se, že použití MO a hypotermie indukuje větší, i když jen přechodnou, poruchu mikrovaskulární perfuze (139-141).

Vlivem aktivace imunitního systému dochází, v rámci inflamace, k extenzivní aktivaci endotelu, leukocytů a trombocytů s následnou vazokonstrikcí, agregací buněk v lumen kapilár a formací edému. Volné kyslíkové radikály vedou rovněž k poruše endotelu, a to jednak poruchou na endotelu závislé relaxace cév, a také změnou cévní permeability. Také erytrocyty jsou vystaveny střížným silám a turbulentnímu toku v mechanických čerpadlech, změnám onkotického tlaku při hemodiluci, hyperoxii a hypotermii. Tím se mění jejich mechanické vlastnosti (deformabilita) a zhoršuje se jejich průchod kapilárami. Výsledkem je další zhoršení mikrocirkulace. Stamler a spol. ve svém experimentu popisují poškození regulace vazomotoriky malých cév v kosterním svalu ve smyslu snížení citlivosti na adrenergní stimulaci. Porucha regulace také může vést k poruchám redistribuce průtoku např. při hypovolémii (142). Všechny tyto procesy vedou k heterogenitě průtoku mikrovaskulaturou a k poruše autoregulace mikrocirkulace. Vznikají funkční zkratky na úrovni kapilár, důsledkem čehož je regionální hypoxie i při normálních hodnotách venózního parciálního tlaku O_2 .

Tento mechanismus je součástí negativních dopadů MO a je v zásadě podobný jako dysfunkce mikrocirkulace u sepse. Bylo prokázáno, že zvýšení srdečního výdeje inotropní podporou v sepsi může zlepšit globální a regionální dodávku kyslíku, ale nezlepší mikrocirkulaci (143). Porucha mikrocirkulace je tedy značně nezávislá na globálních hemodynamických parametrech. Distribuce perfuze je přitom pro

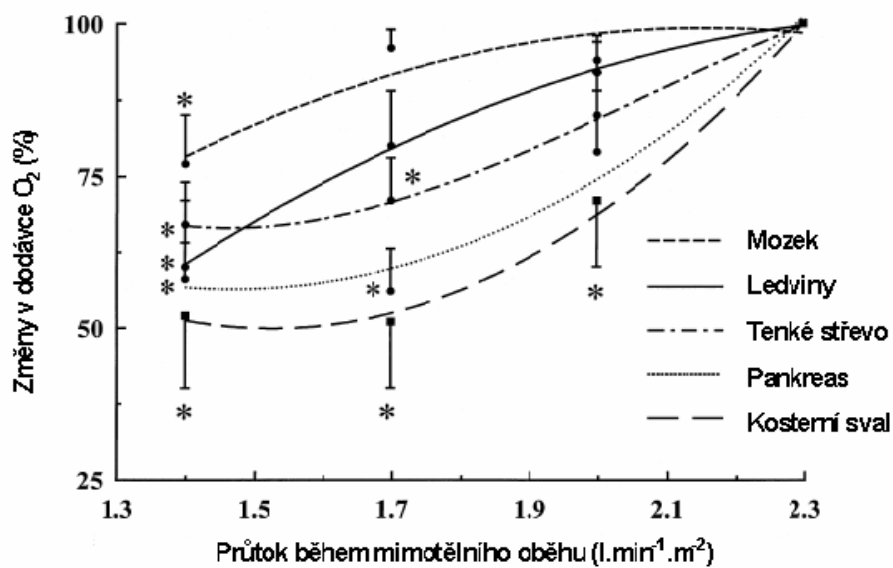
oxygenaci tkání mnohem důležitější, než totální průtok krve tkání, protože heterogenita perfuze je tolerována mnohem hůř, než homogenní snížení orgánové perfuze (144). Ve světle těchto poznatků je možné usuzovat, že zvýšení průtoku během MO nemusí vést ke zlepšení mikrocirkulace. Výzkum je stále častěji, a pravděpodobně bude i do budoucna, zaměřen na snížení aktivace imunity a minimalizaci příčin alterace mikrocirkulace.

2.5.3 Autoregulace, redistribuce a hierarchie průtoku

Autoregulace průtoku s redistribucí do jednotlivých orgánů je základem k teorii o hodnotách průtoku a tlaku během MO. Fyziologicky je autoregulace průtoku do tkání zajištěna mechanismy na několika úrovních. Možnosti uplatnění systémové regulace jsou během MO značně omezené. Patří mezi ně regulace cestou aktivity vegetativního nervového systému nebo hormonů. Otázkou je také, do jaké míry se při perfuzi MO uplatňují regionální mechanismy. Patří sem myogenní mechanismus, který udržuje průtok krve i při změně tlaku krve. Dále také endotelová regulace, která udržuje průtok krve tkání i při změně rychlosti krevního proudu. A konečně metabolická autoregulace včetně enzymatické, která přizpůsobuje průtok krve aktuální potřebě dodávky kyslíku do tkání. Nejlépe je popsána autoregulace mozkového průtoku, vliv teploty a posun autoregulační křivky doleva při hypotermii (dolní hranice perfuzního tlaku postačujícího k zajištění mozkové perfuze z 50 mm Hg na 30 mm Hg) v důsledku nižší spotřeby kyslíku v mozku. Samostatně byl zkoumán vliv CO_2 na mozkovou perfuzi. Ukázalo se, že mozková vaskulatura reaguje na CO_2 i při teplotě 20 °C (145).

I když jsou všechny parametry dodávky kyslíku do tkání v akceptovatelných hodnotách, nemusí být zajištěna adekvátní dodávka do všech tkání. Během MO existuje orgánově specifická hierarchie průtoku krve a dodávky kyslíku (Obr. 1). Při průtoku $1,5 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ je relativně dobře perfundován mozek a ledviny, ale k perfuzi viscerálních orgánů a svalů jsou nutné mnohem vyšší průtoky (146, 147). Tato

hierarchie je dokumentována množstvím dalších prací. V jedné z nich byl sledován efekt perfuzního tlaku na perfuzi viscerálních orgánů v závislosti na zvýšení průtoku nebo farmakologicky navozené vazokonstrikci. Zvýšení průtoku vedlo ke zlepšení perfuze splachniku ve srovnání s použitím vazopresorů. Je to pravděpodobně důsledek redistribuce průtoku ze splachnické oblasti do mozku při použití vazokonstrikční látky (132). Při snížení perfuze periferie (podkoží) může být během hypotermického MO dobře zachovaná perfuze viscerálních orgánů. Při stabilních hemodynamických a oxygenačních parametrech může tak být hypoperfuzie periferie prvním příznakem počínající redistribuce průtoku krve (148).



Obr. 1 Změny v regionální dodávce kyslíku během mimotělního oběhu při různé hodnotě průtoku

Převzato a upraveno: Boston U. S., Slater J. M., Orszulak T. A., Cook D. J.: Hierarchy of regional oxygen delivery during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001;71:260-264.

Také práce amerických autorů z konce 70. let se věnuje perfuzi periferní tkáně. Jejich výsledky ukazují, že k zabezpečení adekvátní perfuze kosterního svalu během MO v hypotermii (30 °C) je zapotřebí vyšší minutový průtok i střední arteriální tlak. Použití vazopresorů přitom zhoršuje perfuzi svalu. I když hypotermie a celková anestezie snižují nároky metabolismu, jistý stupeň metabolismu ve tkáních zůstává. Snížení jejich perfuze během MO je pak příčinou nahromadění metabolitů anaerobního metabolismu. Při reperfuzi a rewarmingu (ohřátí nemocného v závěru perfuze) pak dochází k jejich vyplavení do cirkulace a to přispívá k rozvoji pooperační metabolické acidózy (149).

2.5.4 Efektivita průtoku

Efektivita průtoku je určena podílem z množství krve, která se dostane od oxygenátoru ke tkáním a zajistí jejich perfuzi. Ztráta efektivního průtoku je především z arteriální krve aspirované z operačního pole. Další nezanedbatelnou částí jsou fyziologické a anatomické zkraty arteriální krve do venózního řečiště. Jedním z nich je například bronchiální cirkulace, která tvoří fyziologický zkrat o objemu 250 až 500 ml/min (2 – 4 % minutového objemu). Je známo, že například u pacientů s chronickou nemocí bronchopulmonální (CHOPN) dochází k signifikantnímu zvýšení plicního kolaterálního průtoku a tedy i k větší ztrátě efektivního průtoku. Dalším významným zkratem je ventování z levostranných srdečních oddílů (levá síň, levá komora, kořen aorty). Také akumulace tekutin ve tkáních zvyšuje difúzní vzdálenost pro kyslík z kapilárního řečiště a v konečném důsledku také snižuje efektivitu průtoku (145). V neposlední řadě je to zkrat na úrovni mikrocirkulace při její dysfunkci.

2.6 VLIV STUPNĚ HEMODILUCE, RETROGRÁDNÍ AUTOLOGNÍ PRIMING

K primární náplni systému pro MO se používá 1500 – 2000 ml náhradních roztoků (krystaloidní, koloidní nebo jejich kombinace). Rovněž je použitých dalších 1500 - 2500 ml kardioplegického roztoku podle délky, typu výkonu a metody kardioplegie. V době před a po MO anesteziolog využívá tekutiny k zajištění náhrad krevních ztrát a zajištění hemodynamické stability. Rovněž perfuzionista musí při vyčerpání ostatních možností a nedostatečném návratu přistoupit k doplnění systému náhradním roztokem. Výsledkem je různý stupeň hemodiluce. Už desetiletí se vedou diskuze o jejím optimálním stupni během MO.

Dodávka kyslíku do tkání je při mírné hypotermii zabezpečena zvýšením srdečního výdeje, zvýšením průtoku krve tkáněmi a později také zvýšením extrakce kyslíku tkáněmi. Během extrakorporální perfuze je rovnováha kyslíku v organismu zabezpečena aktivně manipulací s hodnotou hematokritu, teploty, průtoku čerpadla a event. použitím vazopresorů k udržení adekvátní hodnoty perfuzního tlaku (150). Během hemodiluce se zvyšuje průtok krve tkáněmi, což je výhoda u MO vedeného v hypotermii. Nižší krevní viskozita při hemodiluci vyvažuje vazokonstrikci a zvýšení krevní viskozity při nižší teplotě těla. Vyšší hematokrit může zhoršovat parametry mikrocirkulace zhlukováním erytrocytů (151). Hemodiluce ale také redukuje kapacitu krve pro přenos kyslíku a snižuje osmolalitu intravaskulární tekutiny (152). S poklesem viskozity úměrně klesá i periferní vaskulární rezistence. Vzniká porucha perfuze a autoregulace průtoku u některých orgánů.

Tab. 6 Prediktory nízkých hodnot hematokritu během mimotělního oběhu

Prediktor

hodnota hematokritu 35-39 % před mimotělním oběhem
povrch těla < 1,8 m²
trvání MO > 120 min
ženské pohlaví
věk 60 - 70 let
předoperační renální selhání

Vzhledem k současné populaci nemocných indikovaných ke kardiochirurgickým výkonům a k všeobecné akceptaci vedení MO v normotermii došlo k přehodnocení problematiky hemodiluce. Byly identifikovány stavy a skupiny pacientů, u kterých lze předpokládat častější výskyt většího stupně hemodiluce (Tab. 6). U těchto nemocných je pak vhodné použít některou z preventivních metod nebo postupů (Tab. 7). Obecně platí, že bezpečná hemodiluce závisí na jejím stupni ve vztahu ke klinickému stavu pacienta a způsobu vedení perfuze. Ze strany perfuzionisty lze situaci příznivě ovlivnit modifikací systémů pro MO. Použití menšího průměru hadicového systému a jeho zkrácení, malé oxygenátory (tzv. low-prime) s integrovaným výměníkem tepla, použití centrifugální pumpy apod. O některých konkrétních postupech bude pojednáno v dalších částech práce. Řadíme sem farmakologickou korekci předoperačního krevního obrazu u rizikových nemocných, minimalizaci tekutinové terapie peroperačně, vyšší konsenzuální hodnotu hematokritu, při které indikujeme podání transfuze (trigger), striktní kontrolu krevních ztrát (technika preparace a kanylace, důsledná hemostáza apod.), akutní normovolemickou hemodiluci jako prevenci pooperačního podávání transfuzí, farmakologickou terapii předoperačně (erythropoetin, preparáty železa) a pooperačně (antifibrinolytika), autotransfúze odebrané

předoperačně, minimalizaci odběrů krve na laboratorní vyšetření, kontrolu tělesné teploty a další. Nevyhnutelný je multidisciplinární přístup.

Tab. 7 Prevence nízkého hematokritu během mimotělního oběhu

Preventivní opatření, postupy a technologie

vzorce pro výpočet postdilučního hematokritu pro mimotělní oběh
korekce hematokritu transfuzí během mimotělního oběhu při poklesu pod 20 %
menší primární náplň u pacientů s malým povrchem těla
retrogradní autologní primární náplň
zkrácení hadicového systému
použití krevní primární náplně u rizikových nemocných
ultrafiltrace během mimotělního oběhu
použití krevní kardioplegie
použití koronárního sání, cell saver

V experimentální studii na zvířecím modelu, kterou publikoval Liam a spol., bylo zjištěno, že pokud je hematokrit během MO nižší než 18 %, není již zabezpečena adekvátní oxygenace tkání (150). Za kritickou hodnotu hematokritu je v klinické praxi v současnosti považována hodnota 20 %. Při nižších hodnotách již může hemodiluční anémie vést k inadequate dodávce kyslíku a ischemickému poškození tkání a orgánů. Byla prokázána souvislost mezi stupněm hemodiluce během MO a perioperační morbiditou a mortalitou (153, 154).

2.6.1 Patofyziologické aspekty hemodiluce, orgánové komplikace

Byla pozorována silná statistická závislost mezi nízkým hematokritem na MO (pod 20 %) a výskytem pooperačního syndromu nízkého srdečního výdeje (komplikovaného odpojování od MO, potřeby mechanické srdeční podpory a/nebo inotropní podpory). Současně byla

pozorována zvýšená nemocniční mortalita (155, 137). V experimentu na zvířeti byla anémie s hematokitem pod 30 % špatně tolerována u závažné systolické dysfunkce (156) a při indukovaném infarktu myokardu nedocházelo ke vzestupu tepového objemu a srdečního výdeje jako kompenzace hemodiluce. Perioperační hemodiluce může vést k myokardiální ischemii (především subendokardiálně) při odpojování od MO ev. způsobit až nemožnost odpojení v terénu preexistující myokardiální dysfunkce. V pooperačním období je dodávka kyslíku do tkání limitovaná nízkým srdečním výdejem, což může být v terénu nízkého hematokritu klíčový mechanismus vzniku ischemie orgánů a tkání.

V důsledku snížené viskozity krve je hemodiluce asociovaná s poklesem totální periferní vaskulární rezistence (150). Mechanismus nesouvisí s reflexními neurálními mechanizmy, jak se myslelo dříve, ale je spojen s uvolňováním NO z endotelu. Při progresivní hemodiluci dochází k signifikantnímu poklesu krevního tlaku s následnou potřebou vazopresorů. Vyšší hematokrit peroperačně může proto snížit potřebu použití látek s vazokonstrikčním účinkem (157). Pacienti s nižším hematokitem mají větší pozitivní tekutinovou bilanci při ukončování MO v důsledku korekce relativní hypovolémie při nižší SVR (158).

Vyšší stupeň hemodiluce v průběhu MO je nezávislý rizikový faktor vzniku perioperačního renálního selhání s nutností použití eliminačních metod. Patofyziologicky jde o akutní tubulární nekrózu zapříčiněnou neadekvátní dodávkou kyslíku a renálním infarktem pravděpodobně v důsledku mikroembolizací při zvýšeném průtoku ledvinami (153). Nízká koncentrace kyslíku v hypoxickém prostředí dřeně ledvin během MO může být ještě snížena v důsledku nízkého hematokritu. S hemodilucí v průběhu extrakorporální perfuze se zvyšuje renální průtok a spotřeba energie použitá na tubulární transport. Redukce plazmatického onkotického tlaku způsobuje retenci tekutiny v intersticiu s útlakem kapilár a zhoršením mikroperfuze.

Tab. 8 Klinické důsledky hemodiluce během mimotělního oběhu

Důsledky hemodiluce

hemodynamická nestabilita

syndrom nízkého srdečního výdeje

pokles systémové vaskulární rezistence

akutní renální selhání

cerebrální ischemie

malperfuze/ischemie orgánů gastrointestinálního traktu

hemoragické komplikace

zvýšená spotřeba krevních derivátů

zvýšení rizika operačních revizí pro krvácení

aktivace imunity

prolongovaná hospitalizace

delší pobyt na jednotce intenzivní péče

zvýšení celkových nákladů na léčbu

zvýšení mortality - peroperační, nemocniční, dlouhodobá

Při anémii se zvyšuje citlivost ledvin vůči hypoperfuzi a dřeň je tak vulnerabilnější k hypoxii s následným celulárním poškozením a renálním selháním. Jistý stupeň hemodiluce je ale výhodný pro pravděpodobný kompromis mezi sníženou dodávkou kyslíku a snížením viskozity s ovlivněním průtoku. Karkouti pozoroval nejvýhodnější hematokrit mezi 21-25 %, přičemž hodnoty nad a pod touto hranicí měly horší výsledky (153). Reperfuzní poškození po epizodě renální ischemie způsobuje kongesci v okrajových částech dřeně a hyperemii. Dochází k agregaci erytrocytů. Tím je znovu snížena renální perfuze, která způsobuje funkční a strukturální poruchy. Délka ischemie zvyšuje intenzitu erytrocytární agregace. Hemodiluce ale pravděpodobně umožňuje prodloužit dobu ischemie s menším dopadem na extenzi medulární kongesce.

I když jsou publikovány i práce, kde nebyla nalezena souvislost hodnoty hematokritu s výskytem cévní mozkové příhody (CMP) (155, 159), nízký hematokrit během MO je považován za nezávislý prediktor

vzniku této komplikace. Excesivní hemodiluce může zvýšit riziko CMP jednak neadekvátní zásobou kyslíku a jednak zvýšením emboligenní zátěže při zvýšeném mozkovém průtoku (83, 154, 160). Průtok krve mozkem a mozková oxygenace jsou při hemodiluci zvýšeny na úkor systémové oxygenace (centralizace oběhu). Experimentální studie na zvířecích modelech prokazují, že hemodiluce pod 15 % zvyšuje riziko poškození mozkové tkáně ischemií a při infarktu jeho rozsah (151, 161). V souladu s tím v jiném experimentu při MO se selektivní mozkovou perfuzí při cirkulační zástavě autoři prokazují, že vyšší hematokrit je spojený se signifikantně menší deteriorací neurobehaviorálních funkcí (162). Peroperační hemodiluce během MO je spojená s vyšším obratem tekutin, s tendencí k vyšší laktatémii pooperačně a s horším skóre psychomotorického rozvoje v dětské kardiologii (152, 163). Rovněž v práci Mathewa a spol. je uvedeno, že extrémní hemodiluce (pod 17 %) je spojena s vyšším výskytem kognitivních dysfunkcí u starších věkových skupin (164).

Při hemodiluci je přesměrován tok krve z viscerálních orgánů a kosterních svalů do mozku a jater. Zvýšení cerebrálního krevního průtoku samotnou hemodilucí je akcentováno zvýšením systémového tlaku vazopresorickými látkami. Při redistribuci toku krve ze střev vzniká riziko střevní malperfuze až mezenterické ischemie (ta je raritní, nicméně riziko stoupá u polysklerotických nemocných) (157).

Samotné limity hemodiluce jsou také spojeny s výskytem komplikací souvisejících s krevními převody (165). Redukcí hemodiluce během MO je možné snížit nutnost hemoterapie a komplikací spojených s transfuzí v pooperačním období. Přítomna je rovněž diluce trombocytů a koagulačních faktorů, což může způsobit poruchy hemostázy. Uzavřený systém pro MO s nízkým objemem primární náplně (a tedy menší hemodilucí) je spojen s menší pooperační krevní ztrátou, menším počtem krevních transfuzí a brzkým zotavením pacientů v porovnání s klasickým MO (32). Rovněž byla prokázána větší aktivace leukocytů a endoteliálních buněk při nižším hematokritu při MO (83).

2.6.2 Retrográdní autologní priming

Historicky byl systém pro MO plněn plnou krví (cca víc než 8 jednotek). Cooley publikoval první bezkrevní náplň v roce 1962. Byla použita při nutnosti kardiochirurgického výkonu u pacienta, který se hlásil k Svědkům Jehovovým. Následně pak z důvodu vysokého rizika přenosu infekcí, imunologických reakcí, inkompatibility a pro náročnost pro krevní banky byla zavedena bezkrevní náplň do rutinní praxe.

Retrográdní autologní primární náplň systému (RAP) je postup, kterým je nahrazen bezkrevný roztok (jeho část) primární náplně systému pro MO pacientovou krví retrográdně přes arteriální linku. Jsou popisované i modifikace metody (současný antegrádní tok přes venózní linku). Cca 800 – 1000 ml náhradních roztoků je vytlačeno zpětně do recirkulačního vaku sloupcem krve pacienta. Poprvé metodu popsali v roce 1960 Panico a Neptune. Až do konce 90. let byla víceméně zapomenuta. Až posléze se začaly objevovat práce s modifikací postupu. Důvodem renesance je náhled na hemodiluci během MO a snaha o snížení spotřeby krevních derivátů (166). Jednoznačnou výhodou tohoto postupu je cena a okamžitý účinek.

V otázce bezpečnosti jsou v popředí tři situace. První je riziko hemodynamické instability. Může dojít ke krátké epizodě hypovolemie před spuštěním MO s hypotenzí a všemi konsekvencemi. Stav možno řešit malou dávkou vazokonstrikční látky nebo reinfuzí části objemu RAP. V práci Murphyho a spol. řešili pokles systolického tlaku pod 100 mm Hg bolusem 100-300 ml tekutin s malou dávkou epinefrinu. Při absenci reakce byl RAP ukončen. Tato situace se vyskytla s četností menší než 1% (u 257 pacientů). Doba od RAP po spuštění MO byla cca 5 – 8 minut (167). Předoperační korekce dehydratace minimalizuje riziko hemodynamické nestability. Dalším potencionálním rizikem je, že při hypotermii může nedostatečná hemodiluce zvýšit viskozitu krve s poruchami mikrocirkulace. Balachandran uvádí proto pravidlo, kdy hematokrit by měl poklesnout alespoň na 28 % a vždy by měl být menší než teplota

ve stupních Celsia (166). Posledním diskutovaným problémem je riziko masivní systémové vzduchové embolie při použití RAP při kombinaci podtlakově asistované venózní drenáže (VAVD) a otevřeného foramen ovale.

Větší riziko transfuzí je u pacientů s hmotností pod 80 kg, s hematokritem pod 40 % a starších 65 let, což by mělo vést k častějšímu použití RAP právě u těchto pacientů ve snaze snížit potřebu krevních derivátů. Bylo ale zjištěno, že u nemocných s malou masou erytrocytů (malý povrch těla pod 1,7 m² a hmotností pod 70 kg) byl zaznamenán menší efekt RAP (ve smyslu snížení spotřeby krevních derivátů), než u pacientů s iniciálně větší erytrocytární masou (167).

Výsledky použití RAP jsou slibné. U dvou ze tří randomizovaných studií byla zaznamenána signifikantně nižší spotřeba alogenních krevních transfuzí. Dvě jiné studie zaznamenaly pouze trend k nižší spotřebě krevních derivátů při rutinní aplikaci tohoto postupu. V jedné z prací bylo selhání RAP odůvodněno vyšší peroperační aplikací krystaloidů ze strany anestézie (167). V doporučení ACC/AHA je použití RAP doporučeno ve třídě IIb (úroveň znalostí B) (94). V práci Balachandrana byly pozorovány stejné krevní ztráty, a přesto u RAP méně podaných transfuzí. Jedno z vysvětlení může být absence poklesu onkotického tlaku (pokles u hemodiluce) s prevencí posunu tekutin do extravaskulárního kompartmentu a tedy menší pozitivní tekutinové bilance (166).

2.7 PEROPERAČNÍ OCHRANA MYOKARDU – TEPLÁ VS. STUDENÁ KREVNÍ KARDIOPLEGIE

Peroperační ochrana myokardu je od počátku éry MO spojená s použitím hypotermie (168). Použití studené kardioplegie je proto i v současnosti stále nejpoužívanější metodou ochrany myokardu během srdeční zástavy. Téměř současně s metodami hypotermie (1956), ve snaze o zlepšení myokardiální ochrany, byl Gottem, Lilleheiem a spol. zahájen výzkum metodiky teplé krevní kardioplegie. Renesanci této

metody přinesla práce Salerno a spol. z počátků 90. let minulého století. Ve své práci poukazuje na výhody teplé krevní kardioplegie, podávané kontinuálně retrográdní cestou (169). Bylo také prokázáno, že největší vliv na snížení spotřeby energie v myokardu má elektromechanická aerobní zástava a hypotermie má jen podružný vliv. Z těchto důvodů se normotermická srdeční zástava stala na mnohých pracovištích rutinně používanou metodou. Je to navíc metoda jednoduchá a levná. Odpadá nutnost použití výměníku tepla. Roztok draslíku je připraven přímo výrobcem a není nutná předoperační příprava kardioplegického roztoku. Při použití teplé krevní kardioplegie je možné vést MO v normotermii i v hypotermii. V současnosti tedy máme k dispozici několik zcela rozdílných, ale ve svých výsledcích srovnatelných koncepcí pooperační ochrany myokardu a záleží jen na preferencích pracoviště a chirurga, který z nich použije.

2.7.1 Intermitentní antegrádní teplá krevní kardioplegie

Při použití intermitentní antegrádní teplé krevní kardioplegie (IAWBC) dochází nejen k diastolické zástavě srdce, ale je také podpořen aerobní metabolismus myokardu. Už v minulosti bylo ve studiích prokázáno, že srdeční zástava při teplotě 37 °C snižuje spotřebu kyslíku o 90 % (170, 171). Další snížení na 97 % bazální hodnoty by vyžadovalo pokles teploty tkáně na 26 °C. Histologické nálezy také potvrzují hlavní roli chemické zástavy srdeční činnosti v diastole při snížení spotřeby kyslíku po dobu delší než 3 hodiny (172). Na druhé straně jsou známy nežádoucí účinky hypotermie. Vlivem ní dochází například k inaktivaci Na^+/K^+ a Ca^{2+} ATP-ázového enzymatického systému sarkoplazmatického retikula. Všechny ATP-dependentní reakce jsou následně poškozeny. Hypotermie má negativní účinky na energetický metabolismus, enzymatické funkce, aerobní utilizaci glukózy, tvorbu a utilizaci ATP, produkci cAMP a osmotickou homeostázu. Nízká teplota způsobuje také destabilizaci biomembrán, inhibici Na^+ pumpy, vznik intracelulárního

edému a sekvestraci Ca^{2+} . Při hypotermii dochází k posunu disociační křivky oxyhemoglobinu doprava, a tak k horší dostupnosti kyslíku tkáním. Studie in vitro ukazují, že při teplotě 20 °C je pro tkáně dostupných jen 50 % obsahu kyslíku z kardioplegie a dostupnost klesá na 30 % při teplotě 10 °C. Studenou krví proto není možno zajistit adekvátní dodávku kyslíku do tkání (173). I přes nízkou teplotu vyžaduje myokard určitou energii k udržení intracelulární homeostázy. Při nedostatečné dodávce kyslíku (např. i při přerušení průtoku při intermitentním způsobu podávání) dochází k anaerobní glykolýze. Následně vzniká laktátová acidóza s poklesem intra- a extracelulárního pH s dalším zhoršením celé řady reakcí, závislých na stabilním myokardiálním pH.

Antegrádní aplikaci roztoku je dáována přednost proto, že je známo, že koronární sinus drénuje jen kolem 70 % krve z koronárních tepen. Při retrográdním podání roztoku není perfundována značná část pravé komory a posteriorního septa, protože krev z této části srdce je odváděna posteriorní interventrikulární vénou. Rovněž polohování srdce při revaskularizaci marginálních tepen může způsobit dislokaci kanyly v koronárním sinu s následnou nepoznanou ischemií okrsků srdeční svaloviny. Adekvátnost peroperační ochrany myokardu ukazují hodnoty laktátu v myokardu. Zvýšení uvolňování laktátu po pěti minutách reperfúze je nezávislým prediktorem nízkého srdečního výdeje. Jde pravděpodobně o opožděné nastartování aerobního metabolismu, což se může odrazit v depresi myokardiální funkce s nutností použití inotropní podpory (174). Při retrográdní perfuzi byla zaznamenána vyšší produkce myokardiálního laktátu (173).

Intermitentní podávání bylo zvoleno proto, že bylo prokázáno, že během přerušené perfuze koronárních tepen je při zastaveném srdci přítomna pouze ischemie a nikoli anoxie. Hladiny ATP zůstávají nezměněné, a tak myocyty mohou využít kyslík rozpuštěný v plazmě a obsažený v oxyhemoglobinu (v normotermii nedochází k posunu disociační křivky hemoglobinu). Z několika prací také vyplývá, že intervaly mezi podáními v trvání 15 - 20 minut jsou bezpečné a hodnoty

kreatinkinázy ve vzorcích krve z koronárního sinu, odebírané po každé dávce kardioplegie, nesvědčily pro poškození myocytů (175). Při kontinuálním podávání navíc dochází, v důsledku neustálého koronárního průtoku, k omezení přehledu v operačním poli a komplikovanější konstrukci periferních anastomóz. Nevýhodným se také jeví množství použité kardioplegie. Vysoká koncentrace kalia v kardioplegickém roztoku, která se následně dostává do systémového oběhu, může způsobit pooperační systémovou hyperkalémii se všemi jejími důsledky.

2.7.2 Klinické výsledky při použití teplé krevní kardioplegie

V průběhu 90. let vznikala většina prací, které tvoří EBM podklady pro použití teplé krevní kardioplegie. Práce většinou srovnávaly teplou a studenou intermitentní krevní kardioplegii. Největší ohlas měla práce Calafioreho, který randomizoval 500 pacientů. Ve skupině pacientů, u kterých byla použita teplá krevní kardioplegie, bylo více pacientů s ejekční frakcí levé komory nižší než 35 %. Ve skupině se studenou krevní kardioplegií bylo signifikantně delší trvání MO z důvodu nutného ohřívání nemocného, délka srdeční ischemie (aortální klamp) byla u obou skupin obdobná. Při použití studené krevní kardioplegie byla výrazně častější nutnost použití defibrilace po povolení aortální svorky (147 vs. 2 pacienti). Použití IAWBC vedlo k výraznému snížení mortality a pooperační morbidity (mechanická a farmakologická podpora oběhu, arytmie, pobyt na JIP). Zaznamenali také nižší hladiny hodnoty myokardiální frakce kreatinkinázy. Jedna z největších studií tak potvrzuje excelentní klinické výsledky použití IAWBC. Doporučuje její použití zvláště u pacientů s myokardiální dysfunkcí jak u elektivního, tak u urgentního CABG (175).

Pelletier a spol. ve své práci, srovnávající teplou a studenou krevní kardioplegii, prokázali, že po deklampu je po IAWBC častější spontánní návrat sinusového rytmu. Četnost perioperačního IM a mortalita se nelišily. Hladiny myokardiálních enzymů byly ale významně nižší u IAWBC

(176). Výhody normotermické zástavy dokumentují laboratorními ukazateli myokardiálního poškození i mnohé další studie (177-179).

Inotropní stav srdce závisí jednak na denzitě β -adrenergních receptorů a také na interakci (vazbě) regulačních proteinů na komplex receptor-adenylátcykláza. Při snížení počtu receptorů nebo interakci proteinů s komplexem dochází k zhoršení myokardiální funkce po MO. Po hypotermické srdeční zástavě dochází k desenzibilizaci β -adrenergních receptorů myokardu. Bylo prokázáno, že teplá krevní kardioplegie pomáhá udržet autonomní sympatickou funkci myokardu po kardioplegické zástavě (180). Mehlhorn a spol. prokázali aktivaci NO syntázy po použití studené krevní kardioplegie. Zvýšené uvolňování NO pak může přispívat k ischemicko-reperfuznímu poškození a následnému zhoršení ventrikulární funkce (181). V souladu s předchozími pracemi bylo potvrzeno zachování funkce jak levé (177), tak pravé srdeční komory při použití teplé plegie (182). Její použití vede také (ve srovnání se studenou krystalickou plegií) k snížení zánětové reakce na MO (produkce cytokinů) (115).

2.8 MINIINVAZIVNÍ SYSTÉMY

Ve druhé polovině 80. let minulého století byl zaznamenán velký rozvoj v oblasti technologií mimotělního oběhu. Do běžné praxe byly zaváděny membránové oxygenátory, centrifugální pumpy a používáno několik typů biokompatibilních úprav povrchů. I přes tento technický pokrok však zůstává značný podíl vlivu použití MO na rozvoji pooperační orgánové dysfunkce. O pár let později byl v této oblasti výzkumu zaznamenán relativní útlum. Příčinou byla renesance a popularizace off-pump techniky (na bijícím srdci bez použití MO) revaskularizace myokardu. Při známých úskalích této techniky, nutnosti použití extrakorporální cirkulace u ostatních typů kardiokirurgických operací a změně spektra pacientů se záhy opět obrací pozornost k technologiím MO.

Od počátku 90. let minulého století se až do současnosti rozvíjí technologie miniinvazivních systémů. V pozadí rozvoje konceptu minisystémů byla potřeba takové cirkulační podpory, která bude vykazovat větší míru biokompatibility v kombinaci s vysokou mírou poskytované hemodynamické stability. K rozvoji této metody přispěly i postupné změny některých běžně používaných základních principů a dogmat MO. Změny názorů na míru hemodiluce, hypotermii a ochranu myokardu byly klíčové. Minisystémy byly původně určeny k hemodynamické podpoře (zajištění adekvátní perfuze) při off-pump chirurgii. Stimulací k jejich rozvoji byla nejenom hemodynamická nestabilita při manipulaci se srdcem, ale i obavy před horšími dlouhodobými výsledky (průchodnost štěpů) při off-pump revaskularizaci (183, 184). Tato technika, která poskytuje výhody MO a vytváří tak dobré technické podmínky ke konstrukci periferních anastomóz a současně snižuje zánětovou reakci organismu na minimum, se jeví proto jako ideální. Není konkurencí OPCAB. Překlenuje rozdíl mezi off-pump chirurgií a klasickým CABG s použitím MO a nabízí alternativu. Rovněž se našly možnosti využití těchto systémů v modifikované verzi i v chlopenní chirurgii, kde je MO nepostradatelný. V průběhu několika let se dostalo na trh několik systémů od různých firem: CorX System[®] (CardioVention Inc., Santa Clara, CA, USA), MECC[®] (Minimized extracorporeal circulation) (Jostra, Hirlingen, Německo), Synergy[®] (Sorin Group, Mirandola, Itálie), ECC.O[®] (Extra Corporeal Circulation Optimized) (Dideco SrL – Sorin Group, Mirandola, Itálie), ISS[®] (Synergy, Stockert), Medtronic Resting Heart System[®] (Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA), ROC SAFE[®] (Reduced Prime Optimized Circuit) (Terumo Medical Corp, Somerset, NJ, USA). Některé z nich již nejsou dostupné a v současnosti patří mezi nejpoužívanější systémy MECC[®], ECC.O[®] a ROC SAFE[®].

2.8.1 Princip a definice

Miniinvazivní systémy jsou komplexní inovací systémů MO. Základní koncepcí je zajištění adekvátní perfuze organismu s použitím uzavřeného a maximálně miniaturizovaného okruhu s využitím všech dostupných moderních technik MO. Tyto systémy mají společných několik prvků.

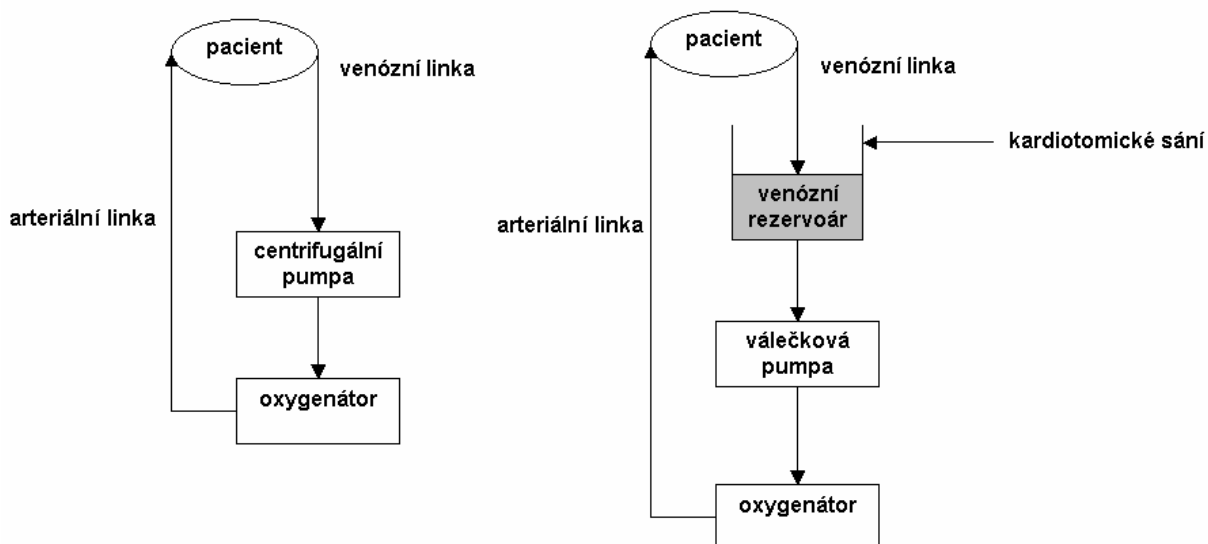
1. **Snížení objemu primární náplně** systému často v kombinaci s technikou **retrográdního autologního primingu** s cílem minimalizovat hemodiluci se všemi jejími negativními dopady.
2. Systém v **uzavřené modifikaci** k minimalizaci kontaktu krve se vzduchem.
3. **Vyřazení koronárního sání a ventů** k minimalizaci kontaktu krve se vzduchem, mikroembolizací, traumatizaci krevních elementů a aktivaci zánětové reakce.
4. Použití **centrifugální pumpy** jako alternativy pumpy válečkové s dopadem na bezpečnost a kvalitu perfuze včetně využití asistované venózní drenáže.
5. Použití **biokompatibilní úpravy povrchu** systému k snížení aktivace koagulační a imunitní reakce organismu.
6. **Kompaktní systém** (integrace prvků) k minimalizaci kontaktu krve s cizím materiálem a aktivaci imunitní a koagulační kaskády.
7. Vedení perfuze nejčastěji v **normotermii** k minimalizaci negativních důsledků hypotermie a zkrácení doby trvání MO.
8. Použití nejčastěji **teplé krevní kardioplegie** s cílem zlepšit ochranu myokardu.

Je také možno použít válečkovou pumpu, vent a koronární sání ve spojení se cell saver. Také je možné vést perfuzi v hypotermii a použít studenou krevní nebo krystalickou kardioplegii. Poté již ale systém ztrácí některou ze svých výhod. Maximální miniaturizace je dosaženo integrací několika prvků do jednoho, např. oxygenátor, výměník tepla, arteriální

filtr. Kompaktnost systému bývá doplněna použitím menšího průměru (1/4") hadicového systému a jeho maximálním zkrácením.

2.8.2 Použití

Kromě alternativy k OPCAB (operace na zastaveném srdci, nebo podpora oběhu při revaskularizaci na bijícím srdci) byly stimulem k rozvoji této technologie také stoupající ekonomické náklady na pooperační péči a spotřebu krevních derivátů v kardiochirurgii s cílem minimalizovat poškození organismu systémem MO a snížit spotřebu transfuzí. Proto jsou dnes v některých centrech tyto systémy k provedení CABG používané standardně. Tyto systémy byly v současné době s úspěchem použity také u pacientů z řad Jehovových svědků, kteří odmítají krevní převody (185, 186). Modifikované miniinvazivní systémy našly své místo i v chlopenní chirurgii. I když použití ventu a koronárního sání k umožnění provádění chlopenních výkonů je u minisystému kontroverzní, protože dochází k eliminaci jedné z jejich podstatných výhod a to eliminaci kontaktu krve se vzduchem a reinfuzi krve z perikardu, výsledky aortálních náhrad jsou slibné (187-190). Zkušenosti z minisystémem jsou také při minimálně invazivní náhradě aortální chlopně (191). Minisystém již byl také použit při operaci torakoabdominálního aneuryzmatu aorty (192) nebo robotickém výkonu na mitrální chlopni (193).



Obr. 2 Schematické znázornění miniinvasivního (vlevo) a klasického mimotělního oběhu (vpravo)

2.8.3 Některé odlišné aspekty perfuze

Použití uzavřeného systému s negativním tlakem v žilní lince systému vyžaduje zcela novou koncepci vedení MO. Absence rezervoáru může potencionálně generovat problémy v zajištění optimální perfuze, hemodynamické stability a managementu vaskulárního tonu. V tomto případě jde o volumkonstantní perfuzi, kde je rezervoárem samotný nemocný. Je nutná úzká spolupráce týmu a především anesteziologa s perfuzionistou. Anesteziolog musí reagovat na návrat krve z nemocného. Je tedy nutná důsledná farmakologická kontrola vaskulárního tonu anesteziologem k udržení adekvátní funkce a činnosti minioběhu. K zajištění optimálních průtoků může napomoci i polohování pacienta (manipulace s množstvím krve v žilním kapacitním řečišti jako v rezervoáru). Úlohou chirurga je při poklesu návratu (a tím i průtoku pumpou u volumkonstantní perfuze) zajistit správnou polohu venózní kanyly. Po celou dobu je důležitá observace náplně pravostranných oddílů srdce k detekci nevydrénovaného objemu a komunikace s perfuzionistou. Drenáž žilní krve může být kompromitována obzvláště při polohování srdce

při revaskularizaci ramus circumflexus levé koronární arterie. Absence koronárního sání může být v případě potřeby (někde standardně) doplněna zařízením k rekuperaci krve.

2.8.4 Bezpečnost perfuze

V literatuře se objevují obavy z malé šíře bezpečnosti při riziku složitého tekutinového managementu při masivním krvácení a snížení kvality periferní anastomózy při absenci ventování z levostranných srdečních oddílů. Největší obavy jsou z rizika nasátí vzduchu do uzavřeného systému s asistovaným venózním návratem (negativní tlak v žilní lince systému). V souboru 150 nemocných u systému MECC[®] bylo u tří pacientů zaznamenáno vniknutí vzduchu do venózní kanyly a následně do oxygenátoru (183). Také Nollert a spol. ve své práci zaznamenali opakované vniknutí vzduchu do systému a následné technické komplikace během perfuze. Tato situace spolu s nutností polohování pacienta a použití vazopresorů a také omezené použití ventu (ztráta komfortu v místě incize arterie) byly důvodem předčasného ukončení studie (15 pacientů). Dalším důvodem byl také nejasný klinický benefit (194). Potencionální riziko nasátí vzduchu a následné embolizace bylo eliminováno technickým zdokonalením - přístroji na detekci a odstraňování vzduchových bublin často s elektronickým klampem a vřazením buble trapu (odstraňovače bublin) do žilní linky. Chirurg může také riziko minimalizovat zajištěním žilní kanyly v pravé síni dvěma pojistnými ligaturami.

2.8.5 Minisystémy vs. off-pump chirurgie

I přes možnosti, které skýtá OPCAB technika revaskularizace, stále zůstává skupina pacientů, kteří během výkonu mimotělní podporu oběhu vyžadují, nebo z ní profitují. Minioběhy jsou určeny pro pacienty, kteří jsou rizikováni pro použití konvenčního MO, ale též nejsou ideální kandidáti

pro off-pump přístup. OPCAB má také svoje rizika. Jejich závažnost je spojená především se zkušenostmi chirurga. Nejčastěji je popisována inkompletní revaskularizace, insuficientní (nekvalitní) anastomóza se zhoršením dlouhodobé průchodnosti, hemodynamická nestabilita během výkonu s rizikem hypoperfuze orgánů a s nutností konverze na klasický CABG. Uvádí se, že zatímco nezkušený chirurg má cca o 10 % horší průchodnost štěpů ve srovnání s on-pump technikou, zkušený chirurg má průchodnost srovnatelnou. Příkladem je práce Khana a spol., kde byl výrazně horší výsledek u skupiny OPCAB pravděpodobně v přímé souvislosti se zkušenostmi chirurga (195). Rovněž kompletnost revaskularizace je u pracovišť s dostatečnými zkušenostmi srovnatelná s on-pump technikou. OPCAB má pravděpodobně potenciál zlepšit výsledky operativy především eliminací morbidit spojené s globální myokardiální ischemií, kardioplegické zástavy a kanylace aorty. Výsledky randomizovaných studií, metaanalýz i národních registrů jsou doposud v některých směrech rozporuplné. Některé výhody jsou však již potvrzeny (196-198). Vzhledem k recentním poznatkům by měl být proto v současnosti OPCAB upřednostněn v centrech s dostatečnými zkušenostmi u pacientů ve vyšším věku, s porcelánovou aortou, systolickou dysfunkcí levé komory, renální a plicní dysfunkcí. Přesto existují pacienti, které je, pro limitace metody, nutné operovat s pomocí MO, nebo konvertovat off-pump operaci v průběhu výkonu. Zde vyplňuje prostor minisystém, který je možné s výhodou použít jako oběhovou podporu a operovat na bijícím srdci bez kardioplegické zástavy, nebo provést klasický CABG. Minioběh je z pohledu chirurga méně náročný na změnu techniky oproti klasickému on-pump CABG ve srovnání s nároky techniky OPCAB na chirurga. Metaanalýzy výsledků operací s použitím minisystémů také poukazují na fakt, že tyto jsou ovlivněny také do jisté míry zkušeností se systémem. Zde ale hraje roli spíše spolupráce celého týmu. Přestože nejde o konkurenční metody, jsou k dispozici práce, které srovnávají OPCAB a minisystémy.

V práci Wippermana a spol. (srovnání OPCAB, minisystému a konvenčního MO) byl statisticky významně nižší počet revaskularizovaných tepen u OPCAB pacientů (pravděpodobně s podílem zkušeností s technikou). Aktivace koagulace (hodnocená laboratorně) byla u obou skupin srovnatelná, laboratorní známky hemolýzy byly také srovnatelné s OPCAB a přitom výrazně menší než u klasického MO. Peroperačně byla aktivita fibrinolýzy a koncentrace sérového interleukinu-6 (IL-6) srovnatelná u obou skupin. V první pooperační den ale došlo kontroverzně k aktivaci fibrinolýzy a vzestupu hladin IL-6 u minisystému. V práci byl použit systém CorX System® na 10 pacientech (199).

Ve větší srovnávací studii bylo 150 pacientů operovaných s pomocí systému MECC®. Ze skupiny OPCAB bylo nutné konvertovat výkon na MO v šesti případech. Nebyl nalezen rozdíl v délce trvání operace, počtu graftů, podaných transfuzí, délce pobytu na JIP, ani celkové době hospitalizace. Také mortalita, včetně jednorocní, výskyt závažných komplikací (IM, CMP, akutní renální insuficience, sepse) a rekurence anginózních potíží ověřena nukleárním perfuzním scanem byly bez statistického rozdílu u obou skupin. Z laboratorního pozorování nebyl nalezen ani běžně pozorovaný pokles hematokritu a jeho hodnota byla bez statistického rozdílu oproti OPCAB skupině. Rozdíl nebyl nalezen ani v hodnotách ukazatelů orgánového poškození (IL-6, kreatinikinázy (CK), S100 protein) (200).

V menší studii se stejným systémem nebyl ve včasném pooperačním průběhu nalezen rozdíl při sledování klinických ukazatelů. V laboratorních výsledcích pozorovali vyšší sérové koncentrace IL-6 u OPCAB, tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF- α) bez rozdílu stejně jako uvolňování myokardiálního IL-6, TNF- α , laktátu a troponínu T. Na konci operace byla mírně vyšší hodnota CK u minisystému. Myokardiální poškození u OPCAB bylo připsáno manipulaci se srdcem, stabilizaci a možné plynové embolizaci při použití bloweru (nástroj k zpřehlednění operačního pole proudem CO₂). Koncentrace hemoglobinu byla dokonce vyšší u skupiny operované s pomocí miniinvazivního systému (201).

V nejrozsáhlejší práci, srovnávající všechny tři způsoby revaskularizace myokardu, byl rovněž použitý systém MECC® u 558 pacientů. Všechny sledované parametry byly nejméně příznivé pro konvenční oběh, přičemž minisystém a OPCAB měli v zásadě srovnatelné výsledky (CK včetně myokardiální frakce, sérové koncentrace laktátu, shodné krevní ztráty a nutnost krevních transfuzí při srovnatelné hodnotě aktivovaného času srážení (ACT) během výkonu, mortalita, pobyt na JIP, nutnost dialýzy, delirantní stav). Příznivě pro minisystém vyšla menší nutnost použití katecholaminů, menší výskyt syndromu nízkého srdečního výdeje a větší počet periferních anastomoz na pacienta. Pacienti ze skupiny minioběhů měli ale statisticky větší počet CMP a celkovou délku hospitalizace (202).

2.8.6 Klinické výsledky (minisystémy vs. konvenční mimotělní oběh)

O klinických výsledcích byly doposud publikovány četné studie, ale bohužel jde většinou o malé skupiny pacientů. Hlavním možným nedostatkem těchto studií (především pilotních) je tzv. Hawthornův efekt. Jde o situaci, kdy pacientům v iniciálních studiích sledujících nové postupy nebo technologie, je věnována větší péče a pozornost. Některé práce nepotvrzují zcela jednoznačně pozitivní klinický efekt při použití minisystémů (187, 203, 204). Na druhé straně jsou ale publikované jiné práce (některé s relativně větším počtem pacientů), které poukazují na jisté výhody jejich použití. Lepší výsledky byly pozorovány především ve velikosti krevních ztrát, v množství podaných krevních derivátů, v délce pobytu na JIP, v celkové době hospitalizace, kratší době ventilace, menším počtu neurologických komplikací nebo fibrilaci síní (205-210). Rozporuplné výsledky mohou mít příčinu v rozdílech v metodice (typ použitého systému, ochrana myokardu, použití cell saveru, skladba pacientů) a také zkušenostmi s metodou. Laboratorní výsledky těchto prací zcela jednoznačně svědčí pro preferenci miniinvazivních systému

před konvenčním MO. Bylo publikováno množství důkazů o laboratorním snížení aktivity imunitního, koagulačního systému, menší intenzitě hemolýzy a poškození trombocytů. Také laboratorní ukazatele orgánového poškození hovoří ve prospěch této technologie (podrobně v dalších kapitolách pojednávajících o orgánových komplikacích). Metaanalýzy, které shrnují výsledky randomizovaných studií, jednoznačně prokazují snížení množství podaných krevních derivátů pooperačně, nižší krevní ztráty a také nižší pooperační výskyt CMP (211, 212). Slibné, ale zatím nejednoznačné, zůstává ovlivnění vzniku renálního poškození, zlepšení myokardiální protekce a zkrácení pobytu na JIP (213). Většina pracovišť zařadila do studií pacienty s nízkým operačním rizikem. Markantnější klinický efekt se ale očekává u pacientů s vyšším operačním rizikem, čemuž nasvědčují první výsledky z této skupiny pacientů. Koivista a spol. prokazuje významně nižší výskyt perioperační CMP na souboru 236 pacientů s vyšším operačním rizikem (aditivní EuroScore > 6) při použití systému ECC.O® (214).

Jednoznačná výhoda miniinvazivních systémů je v nižší spotřebě krevních derivátů. Těchto výsledků je ale, podle některých autorů, možno dosáhnout i použitím standardního MO s úpravou povrchu (215). Také vyřazení koronárního sání, redukce primingu v kombinaci s retrográdním autologním primingem, použití coatingu a centrifugální pumpy a též teplé krevní kardioplegie není striktně použitelné jen u minisystémů a všechna tato vylepšení je možno použít i ke zlepšení biokompatibility jakýchkoli systémů. Není správné předpokládat, že jedna z technologií minisystémů je odpovědná za lepší klinické výsledky při jeho použití. Minisystémy by měly být považovány za multifaktoriální strategii zaměřenou na potlačení multifaktoriálních nežádoucích efektů použití konvenčního MO. Příkladem je použití izolovaného RAP u konvenčního MO. Po srovnání s minisystémem byl hematokrit významně nižší u skupiny konvenčního MO i přes použití této metody (216). Rovněž v problematice zachování autologní krve ve snaze snížit spotřebu derivátů přináší efekt pouze

multifaktoriální (redukce primární náplně, RAP, úprava povrchu, cell saver...) a dokonce multidisciplinární přístup a nikoliv izolované postupy (94).

3 CÍLE

Cílem práce bylo porovnat dvě rozdílné technologie mimotělního oběhu a jejich vliv na organismus pacienta, podstupujícího koronární rekonstrukci. Práce vychází z následujících teoretických předpokladů: lepší biokompatibilita minisystémů, zlepšení kvality peroperační perfuze a také lepší peroperační ochrana myokardu. Byly sledovány vybrané parametry aktivace imunitního systému. Byl srovnáván vliv obou technologií a metod vedení perfuze na uvolňování jak mediátorů prozáněťové, tak i protizáněťové reakce imunitního systému. Zejména kinetika kontra-regulačních cytokinů není doposud u miniinvazivních systémů v literatuře podrobněji popsána. Teoretické předpoklady a laboratorní měření pak srovnáváme s klinickým průběhem po operaci a výskytem jednotlivých komplikací. Samostatnou otázkou je hodnocení kvality perfuze, stupně peroperační hemodiluce a nutnosti podávání krevních transfuzí v perioperačním období. Cílem práce bylo také zavedení tohoto způsobu perfuze do klinické praxe na pracovišti. Zhodnocení klinických výsledků by mělo přispět k vyřešení otázky pozice těchto systémů v současné perfuziologii a určit další trend ve vedení perfuze na domácím pracovišti.

Práce si klade za cíl odpovědět především na tyto otázky.

1. Jaký je vliv použité technologie mimotělního oběhu na klinický průběh a výskyt pooperačních komplikací u pacientů po on-pump chirurgické revaskularizaci myokardu?
2. Jaký je vliv dané technologie na množství spotřebovaných krevních derivátů v perioperačním období?
3. Je zabezpečená adekvátní perfuze tkání při použití miniinvazivního systému?

4. Jaká je dynamika a intenzita změn vybraných parametrů aktivace imunitního systému v průběhu kardiochirurgické operace s použitím mimotělního oběhu a po ní?

5. Jaký je vliv použité technologie mimotělního oběhu na dynamiku a intenzitu změn vybraných parametrů aktivace imunitního systému v průběhu kardiochirurgické operace a po ní?

4 METODIKA

Studie probíhala na Kardiochirurgické klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice Hradec Králové v období od prosince 2006 do prosince 2009. Po schválení studie Etickou komisí Fakultní nemocnice v Hradci Králové byl u každého z pacientů zajištěn informovaný souhlas. Studie byla koncipována jako prospektivní randomizovaná. Randomizace probíhala obálkovou metodou.

4.1 SOUBOR PACIENTŮ

Do studie byla zahrnuta skupina 54 pacientů, kteří byli indikováni k primární elektivní chirurgické revaskularizaci myokardu s použitím MO. Skupinu „mCPB“ tvořilo 26 pacientů, operovaných s pomocí miniinvazivního MO. Kontrolní skupina „cCPB“ byla operovaná s použitím klasického MO v otevřené modifikaci a tvořilo ji 28 pacientů.

Tab. 9 Základní demografické údaje

	mCPB	cCPB	p-value
Pohlaví	-	-	0,706
Muž [n/%]	23/88	23/82	-
Žena [n/%]	3/12	5/18	-
Věk [roky]	68 ± 7	66 ± 7	0,419
Výška [cm]	173 ± 7	170 ± 9	0,261
Hmotnost [kg]	84 ± 16	86 ± 17	0,585
BMI	28 ± 5	30 ± 5	0,211
BSA [m ²]	2 ± 0,21	2,02 ± 0,21	0,799

BMI – body mass index, BSA – body surface area (výpočet pomocí vzorce podle Mostellera)

Operace byly prováděny vždy jedním ze dvou týmů (chirurg, perfuzionista, anesteziolog). Vylučovacími kritérii byly: urgentní operace, reoperace, kombinovaný výkon, operační riziko více než 5 % (logistické EuroScore), věk nad 75 let, předoperační hodnota sérového kreatininu nad 130 $\mu\text{mol/l}$, porucha hepatálních funkcí, malignita. Pacienti s aktivní infekční nemocí nejsou standardně přijímány k elektivním chirurgickým výkonům. Vyloučení ze studie byli rovněž pacienti, kteří před operací užívali nesteroidní antiflogistika nebo kortikosteroidy. Demografické údaje obou skupin pacientů jsou uvedeny v tabulce (Tab. 9).

Tab. 10 Ischemická choroba srdeční

Ischemická choroba srdeční	mCPB	cCPB	p-value
Postižení koronárních tepen [n]	2,8 \pm 0,4	2,8 \pm 0,4	0,841
Postižení 2 tepen [n/%]	5/19	6/21	-
Postižení 3 tepen [n/%]	21/81	22/79	-
Postižení kmene LCA [n/%]	7/27	4/14	0,32
EF levé komory srdeční [%]	58 \pm 13	60 \pm 12	0,76
Předchozí IM [n/%]	9/35	13/46	0,418
Předchozí PCI [n/%]	7/27	2/7	0,072
NAP předoperačně [n/%]	2/8	4/14	0,67
Anamnéza fibrilace síní [n/%]	1/4	1/4	0,834

LCA – levá koronární arterie, EF – ejekční frakce, IM – infarkt myokardu, PCI – perkutánní koronární intervence, NAP – nestabilní angína pectoris

Tab. 11 Přidružená onemocnění a ostatní klinické údaje

	mCPB	cCPB	p-value
Přidružená onemocnění			
Diabetes mellitus [n/%]	6/23	6/21	0,856
Inzulinoterapie [n/%]	3/12	2/7	0,663
Arteriální hypertenze [n/%]	20/77	24/86	0,494
Chronický nikotinismus [n/%]	4/15	6/21	0,73
Hyperlipoproteinemie [n/%]	19/73	23/82	0,52
Obezita [n/%]	8/31	12/43	0,408
Historie CMP [n/%]	1/4	3/11	0,611
CHOPN [n/%]	4/15	5/18	0,839
ICHDK [n/%]	2/8	8/29	0,079
Hepatální funkce			
INR předoperačně	1,08 ± 0,12	1,09 ± 0,12	0,671
AST předoperačně [μkat/l]	0,57 ± 0,28	0,58 ± 0,34	0,876
Leukocyty předoperačně [x10⁹/l]	7,6 ± 1,7	8,1 ± 2,7	0,471
EuroScore (logistické) [%]	2,56 ± 1,6	2,24 ± 1,21	0,591
Chronická medikace [n/%]			
Anopyrin	25/96	26/93	0,843
Klopidogrel	9/35	3/11	0,051
Warfarin	0	0	
LMWH	6/23	5/18	0,741
Betablokátory	24/92	26/93	0,758
ACEI/ARB	22/85	20/71	0,331
Statin	24/92	27/97	0,604
Diuretika	13/50	12/43	0,785

CMP – cévní mozková příhoda, CHOPN – chronická obstrukční nemoc bronchopulmonální, ICHDK – ischemická choroba dolních končetin, INR – mezinárodní normalizovaný poměr, AST – aspartát-amino transferáza, LMWH – nízkomolekulární heparin, ACEI – inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, ARB – blokátory receptoru pro angiotenzin

V případě, že pacienti měli v chronické medikaci kyselinu acetylsalicylovou, byla vysazena 3-5 dní před plánovanou operací, klopidogrel 7 dní před zákrokem. Pacienti s nestabilní anginou pectoris nebo po implantaci koronárního stentu byli zajištěni nízkomolekulárním heparinem až do operace. Všichni pacienti předoperačně podstoupili selektivní koronarografické vyšetření a transtorakální echokardiografické vyšetření. Základní klinické údaje jsou uvedeny v tabulkách (Tab. 10, 11). Pacienti obou skupin se nelišili v základních demografických parametrech a statisticky významný rozdíl nebyl nalezen ani u sledovaných parametrů kardiálního postižení nebo v přítomnosti přidružených onemocnění. Ve skupině mCPB byl pozorován pouze mírně vyšší počet pacientů (bez statistické významnosti), kteří měli duální antiagregační léčbu, což souvisí s vyšším počtem perkutánních intervencí v této skupině.

4.2 CHIRURGICKÝ POSTUP

Chirurgický postup byl totožný u obou skupin a nelišil se od standardně používané techniky revaskularizace myokardu na hradeckém pracovišti. Operační přístup byl střední sternotomií. Poté byly simultánně připraveny štěpy k revaskularizaci. Byla preparována levá mamární artérie a současně vena saféna magna. U dvou pacientů byla použita rovněž pravá mamární artérie (k revaskularizaci marginální větve) a u jednoho radiální artérie k revaskularizaci pravé koronární tepny. Následovala heparinizace podle standardního protokolu (viz níže) a kanylace velkých cév k napojení na přístroj pro MO – arteriální kanyla do vzestupné aorty, venózní dvouetážová kanyla přes ouško pravé síně do dolní duté žíly a kombinovaná kanyla vent-kardioplegie do vzestupné aorty. Obdobně bylo postupováno i u skupiny mCPB (kromě ventu). Po spuštění MO byly vypreparovány cílové tepny, připraveny štěpy a byla naložena příčná svorka na aortu. Poté byla do aortálního kořene podána kardioplegie dle standardního protokolu (viz níže). Podle potřeby pak byla

opakována po 20 minutách. Byly napojeny periferní anastomózy – end to side (konec ke straně) mamarokoronární anastomóza na přední mezikomorovou ev. diagonální větev, graft z vena safena magna jako end to side na větve ostatních koronárních tepen. Centrální anastomózy byly našívány na nástěnné svorce za akce srdeční při reperfuzi a ohřívání pacienta (rewarming). Následně byl pacient odpojen od MO, v případě potřeby s pomocí katecholaminů. Podáním protaminu byl neutralizován heparin a provedena hemostáza. U všech operací byl k dispozici cell saver stand by. Operační pole bylo drénováno retrokardiálním, substernálním a v případě pleurotomie také pleurálním drénem. V případě bradykardie byla implantována dočasná epimyokardiální elektroda na stěnu pravé komory srdeční. Následně byla provedena osteosyntéza sternu drátěnými klíčkami a sutura měkkých tkání a kůže pokračovacími stehy.

4.3 STANDARDNÍ MIMOTĚLNÍ OBĚH

Standardní MO (cCPB) byl používán v otevřené modifikaci, tzn. s pevným kardiotoickým rezervoárem a koronárním sáním. Jeho součástí byl membránový oxygenátor s integrovaným výměníkem tepla (Dideco Avant 903[®], Dideco, Itálie) a rotační válečková pumpa s nepulzatickým tokem (Stöckert S3[®], Sorin Group, Německo). Standardní součástí byl arteriální filtr s filtrační schopností 40 µm (Dideco Micro 40[®], Dideco, Itálie). Byla použita aortální kanyla 21 F (EZ Glide 21 Fr[®], Edwards Lifesciences, Německo), dvoustupňová společná žilní kanyla 32-34 F (AViD double stage venous drainage cannula 32-34 Fr[®], Edwards Lifesciences, Německo). Povrch systému nebyl upraven hemo-kompatibilním materiálem. Hadicový okruh MO byl z polyvinylchloridu, jenom část v čerpadle byla ze silikonu. Nebyla použita asistovaná žilní drenáž, návrat byl samospádem (gravitací). Primární náplň systému byla složena z krystaloidního roztoku (Ringerfundin B. Braun[®], B.Braun Melsungen, Německo), koloidního roztoku s molekulární hmotností 40 000

D (Rheodextran 10 %[®], Iho-Infusia, ČR), 1 ml/kg 10 % manitolu, 80 ml 8,4 % NaHCO₃, 20 ml 10 % MgSO₄, 5000 IU heparinu. Součástí náplně nebyla antibiotika, antifibrinolytika ani kortikosteroidy.

MO byl veden v normotermii (teplota tělesného jádra nad 35 °C), metodou alpha stat, s kalkulovaným průtokem 2,2 – 2,4 l.m⁻².min⁻¹, střední arteriální tlak byl udržován mezi 55 mm Hg a 75 mm Hg a hodnota hematokritu nad 20 %. Antikoagulace během perfuze byla zajištěna heparinem (Heparin Léčiva, Zentiva, ČR) v dávce 2,5 mg.kg⁻¹ za kontroly ACT s cílovou hodnotou nad 480 sekund (Hemochron Jr[®], International Technidyne Corporation, USA). V průběhu studie nebylo nutné použít antitrombin z důvodu výskytu heparinové rezistence. K ochraně myokardu před ischemií po dobu uzávěru aorty příčnou svorkou byla použita studená krevní kardioplegie (krev a St. Thomas roztok (Solutio Thomas sterilisata Ardeapharma[®], Ardeapharma, ČR) v poměru 4:1). Byla aplikována antegrádně kombinovanou kanylou (s ventem) do kořene aorty a opakována po 20 minutách. Zevně bylo srdce chlazeno ledovou tříští. Po ukončení MO a dekanylaci byl heparin vyváznut protaminem (Protamin Valeant, ICN, ČR) v poměru 1:1 za kontroly ACT.

4.4 MINIINVAZIVNÍ MIMOTĚLNÍ OBĚH

Ve studii byl použitý kompaktní uzavřený systém miniinvazivního MO (mCPB) (IDEAL/SYNERGY[®], Sorin, Itálie) složený z membránového oxygenátoru, výměníku tepla, 40 µm tepenného filtru, odstraňovače bublin a centrifugální pumpy (Stöckert Spin[®], Stöckert Instrumente, Německo). K žilnímu návratu byla použita dvoustupňová kanyla 22 F (AViD double stage venous drainage cannula 22 Fr[®], Edwards Lifesciences, Německo). Povrch celého systému byl upraven biokompatibilním povrchem na bázi fosforylcholinu (PH. I.S.I.O. [®], Sorin, Itálie). Systém pro MO byl umístěn co nejbližší operačnímu poli, aby mohl být hadicový systém zkrácen na minimum. Byla použita kineticky

asistovaná venózní drenáž (KAVD) při použití centrifugální pumpy a uzavřeném okruhu. Náplň systému byla shodná se standardním systémem, kromě koloidního roztoku, který nebyl použit. Před zahájením perfuze byla krystalická náplň systému retrográdně vytlačena krví z arteriální linky do paralelně napojeného kolapsibilního rezervoáru s cílem snížit hemodiluci. Nebylo používáno koronární sání ani cell saver. Heparinizace a způsob vedení perfuze (normoternie, pH stat) byly u obou systémů stejné. K ochraně myokardu byla použita teplá krevní kardioplegie podle protokolu, který vypracoval Calafiore a spol. Krev jako součást kardioplegie byla odebírána přímo z oxygenátoru ¼" hadicovým setem s pomocí válečkové pumpy a dodávána přímo do kombinované kanyly v kořenu aorty (vent a plegie; vent nebyl během perfuze aktivně používán). Lineárním dávkovačem byl do krve přidáván 15 % roztok kalia podle doporučeného schématu (Tab. 13). Teplota kardioplegie byla stejná jako teplota perfuzátu, neklesla tedy pod 35 °C. Kardioplegie byla opakována po ukončení každé distální anastomózy, to znamená v intervalu 15-20 minut.

Tab. 12 Technické parametry systémů pro mimotělní oběh

Charakteristika	mCPB	cCPB
Systém	uzavřený	otevřený
Pumpa	centrifugální	válečková
Oxygenátor	membránový	membránový
Arteriální filtr	+	+
Povrch	fosforylcholínový	-
Koronární sání	-	+
Primární náplň	+	+ +
Odstraňovač bublin	+	-

Tab. 13 Protokol intermitentní teplé kardioplegie podle Calafioreho

Dávka	Průtok (ml/min)	LD: K+ 15 % (ml/h)	Doba podávání plegie (min)	Výsledná koncentrace K+ (mmol/l)
1.	300	150	2	18-20
2.	200	120	2	20
3.	200	90	2	15
4.	200	60	3	10
5.	200	40	4	6,3
6.	200	40	5	6,3

LD – lineární dávkovač. Převzato a upraveno: Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A.: Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. Ann Thorac Surg 1995;59:390-402.

4.5 ANESTEZIOLOGICKÝ POSTUP A POOPERAČNÍ PÉČE, DEFINICE ORGÁNOVÝCH KOMPLIKACÍ

V rámci premedikace byl podán v předvečer operace a ráno v den operace bromazepam v dávce 1,5 mg (Lexaurin, Krka, Slovinsko) spolu s 2 mg bisulepinu perorálně (Dithiaden, Zentiva, ČR). Po převozu pacienta na operační sál byly zajištěny dvě periferní žíly a kanylována radiální arterie. K úvodu do anestézie byly intravenózně podány sufentanil v dávce 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (Sufentanil Torrex, Torrex Pharma, Rakousko) a propofol v dávce 1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (Propofol 1 %, FreseniusKabi Deutschland, Německo). Svalová relaxace byla zajištěna cisatrakuriem v dávce 0,1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (Nimbex, GSK, Itálie). Byla provedena orotracheální intubace nemocného, kanylace centrálního žilního vstupu cestou podklíčkové žíly, méně často vnitřní jugulární žíly, zavedena nasogastrická sonda, nasofaryngeální a rektální teploměr a permanentní močový katétr. Anestezie byla udržována intravenózně aplikovaným sufentanilem v dávce 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ a 0,7 - 0,8 % izofluranem (Forane, Abbott Laboratories, Velká Británie), v případě potřeby propofolem 1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hod}^{-1}$. Myorelaxace

udržována kontinuálně podávaným cisatrakuriem v dávce $0,04 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hod}^{-1}$. V průběhu operace byla zajištěna monitorace invazivního arteriálního tlaku, centrálního žilního tlaku, pulzní oxymetrie, EKG a jícnové a rektální teploty. Antibiotická profylaxe byla zajištěna sultamicilinem (UNASYN, Pfizer Europe MA EEIG, Velká Británie), který byl podán 30 minut před výkonem a dále po 8 hodinách po dobu 24 hodin od výkonu.

Pooperační péče byla zajištěna na JIP kardiochirurgie podle rutinního standardizovaného protokolu. Extubace probíhala vždy na JIP po splnění extubačních kritérií. Indikací k podání erymasy byl pokles koncentrace hemoglobinu pod 85 g/l , k podání čerstvé mražené plazmy při krevní ztrátě nad 250 ml/hod při předpokládané nebo laboratorně potvrzené deficienci koagulačních faktorů. Syndrom nízkého minutového výdeje (LCO) byl definován jako přítomnost klinických známek nízkého minutového výdeje, metabolické acidózy s nutností použití farmakologické a/nebo mechanické srdeční podpory. Perioperační IM byl charakterizován nově diagnostikovanými známkami IM na EKG záznamu event. spolu s výraznou elevací enzymů myokardiálního poškození (CK-MB, TnT) a echokardiografickým průkazem lokálním poruchy kinetiky myokardu. Akutní respirační insuficience je charakterizovaná neadekvátní oxygenací (pokles paO_2 pod 60 mm Hg při $\text{FiO}_2 0,6$) a/nebo ventilací (vzestup paCO_2 nad 50 mm Hg) během umělé plicní ventilace (UPV). Akutní plicní poškození (ALI) je charakterizováno poklesem poměru $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ pod 300, syndrom akutní dechové tísně pak pod 300 (spolu s charakteristickým RTG nálezem a akutním nástupem symptomatologie). Oxygenační dysfunkce byla určena poklesem saturace hemoglobinu $\text{O}_2 < 90 \%$, nebo použitím neinvazivní ventilace, bez nutnosti reintubace. Extubační kritéria byla dle standardního protokolu JIP kardiochirurgie (obnovení vědomí a svalové síly, uspokojivé oxygenační, ventilační a oběhové parametry - $\text{paO}_2/\text{FiO}_2 > 150$, $\text{paCO}_2 < 50 \text{ mm Hg}$, $\text{pH} 7,3 - 7,5$, stabilní arteriální krevní tlak (systola $> 100 \text{ mm Hg}$), tepová frekvence $< 120/\text{min}$, absence známek nízkého srdečního výdeje nebo

srdeční index $> 2 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$, krevní ztráty $< 50 \text{ ml/hod}$, tělesná teplota $> 35,5 \text{ }^\circ\text{C}$). Oxygenační funkce plic byla hodnocena pomocí poměru $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ a alveolo-arteriálního gradientu O_2 (podle vzorce: $(\text{FiO}_2 \times 713 \text{ mm Hg}) - (\text{paCO}_2/0,77) - \text{paO}_2$).

Tab. 14 Klasifikace akutního poškození ledvin – RIFLE kritéria (hodnoty kreatininu a glomerulární filtrace)

RIFLE	kreatinin v séru ($\mu\text{mol/l}$)	glomerulární filtrace (ml/s)
riziko (R isk)	Skr $>$ o 50 % (1,5x)	GF $<$ 25 % v průběhu 1-7 dní
poškození (I njury)	Skr $>$ o 100 % (2x)	GF $<$ 50 %
selhání (F ailure)	Skr $>$ o 200 % (3x) nebo vzestup $>$ 350 $\mu\text{mol/l}$ při vzestupu o 50 $\mu\text{mol/l}$	GF $<$ 75 %
ztráta funkce (L oss)		akutní selhání s afunkcí delší než 4 týdny
terminální selhání (E nd-stage kidney disease)		afunkce déle než 3 měsíce

Skr – sérový kreatinin, GF – glomerulární filtrace

Převzato a upraveno: Teplan V.: Akutní poškození ledvin. V: Teplan V et al.: akutní poškození ledvin v klinické medicíně. Grada publishing, Praha 2010;416 s.

Tab. 15 Klasifikace akutního poškození ledvin – RIFLE kritéria (diuréza) a klinické stadia akutního poškození ledvin

RIFLE	diuréza (ml/h)	AKI stadia
riziko (R isk)	D < 0,5 ml/kg/h min 6 hod	I. stadium
poškození (I njury)	D < 0,5 ml/kg/h min 12 hod	II. stadium
selhání (F ailure)	D < 0,5 ml/kg/h min 24 hod (anurie 12 hod)	III. stadium, akutní selhání ledvin
ztráta funkce (L oss)	anurie nebo oligurie	
terminální selhání (E nd-stage kidney disease)	anurie nebo oligurie	

D – diuréza, AKI – akutní poškození ledvin

Převzato a upraveno: Teplan V.: Akutní poškození ledvin. V: Teplan V. et al.: Akutní poškození ledvin v klinické medicíně. Grada publishing, Praha 2010;416 s.

Diagnóza pneumonie byla stanovena při laboratorních známkách zánětu nebo febríliích a změně charakteru sputa nebo pozitivní kultivačním nálezem z dýchacích cest, event. RTG nález. Pneumotorax byl diagnostikován na základě klinických a RTG známkách event. nutností hrudní drenáže. Fluidotorax byl charakterizován RTG a/nebo sonografickým nálezem s kvantifikací víc než 500 ml event. nutnost provedení hrudní punkce nebo drenáže s evakuací tekutiny. Atelektáza s potvrzením klinického nálezem RTG nálezem, a/nebo bronchoskopickým

ověřením diagnózy. CMP diagnostikována jako nově vzniklý fokální deficit v pooperačním období s ev. verifikací CT vyšetřením (hemiparéza, afázie, dyzartrie, deficit vizu, porucha vědomí) včetně tranzientní ischemické ataky a reverzibilního neurologického deficitu. Delirantní stav jako stav dezorientace a/nebo motorického neklidu ev. s nutností farmakologické intervence (neuroleptika). Pro výpočet dodávky kyslíku do tkání během perfuze byl použit vzorec: $DO_2 = \text{průtok} \times (\text{hemoglobin} \times 1,36 \times \text{saturace hemoglobinu kyslíkem} + 0,003 \times \text{paO}_2)$. Poškození renálních funkcí bylo hodnoceno podle konsenzuální definice pracovní skupiny Acute Kidney Injury Network konsenzu v definici akutního renálního poškození (AKI) (tzv. RIFLE klasifikace) (Tab. 14, 15).

4.6 ODOBĚR VZORKŮ A LABORATORNÍ ZPRACOVÁNÍ IMUNOLOGICKÝCH PARAMETRŮ

Krevní vzorky byly v daných časových intervalech (Tab. 16) odebírány do zkumavek, určených pro srážlivou krev (BD Vacutainer, UK). Srážlivá krev byla použita k izolaci séra a následně k analýze sérových parametrů. Sérum bylo izolováno centrifugací při 800 g. Vzorky byly až do analýzy uchovávány při teplotě $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Hodnoty sérových parametrů byly detekovány pomocí metody ELISA. Detekce probíhala v 96 jamkových mikrotitračních destičkách, kdy na povrch jamky byla navázána protilátka. Po přidání vzorku byla na přítomné parametry navázána detekční protilátka. Následně byl přidán specifický konjugát a substrát. Výsledná barevná reakce poměrově odpovídající množství detekovaného antigenu byla kvantifikována pomocí ELISA readeru při 450 nm a vyhodnocena programem Genesis. Jednalo se o komerční kity a sety, podrobný postup a jeho modifikace jsou uvedeny v jednotlivých návodech. Jednalo se o tyto soupravy: human sTNF-R 80 kDa (BMS211CE), human sTNF-R 60 kDa (BMS203CE), human IL-6 (BMS213/2CE), human IL-10 (BMS215/2CE), human PMN elastase (BMS269CE), human MCP-1 (BMS281TENGE) (Bender MedSystems,

Austria). Průměrná senzitivita uvedených kitů je pro sTNF receptor 80 kDa 99 pg/ml, pro sTNF receptor 60kDa 53 pg/ml, pro IL-6 0,92 pg/ml, pro IL-10 0,99 pg/ml a pro PMN elastázu 1,98 ng/ml. Při MCP-1 jde o tzv. modul set, kde se podle výrobce u každého uživatele citlivost může lišit v rozsahu hodnot 15,6 - 1000 pg/ml podle podmínek, za kterých je ELISA prováděna.

Tab. 16 Odběrové schéma pro vyšetření imunologických parametrů

číslo odběru	doba odběru (interval)
1.	předoperačně
2.	15 minut po zahájení MO
3.	15 minut po ukončení MO
4.	po ukončení operace
5.	první pooperační den
6.	třetí pooperační den
7.	sedmý pooperační den

Odběry vzorků krve pro zhodnocení vnitřního prostředí a acidobázické rovnováhy a orientační kontroly krevního obrazu byly odebírány z arteriální kanyly a centrálního žilního vstupu podle standardizovaného protokolu na operačním sále a kardiochirurgické JIP za použití analyzátoru krevních plynů Stat Profile[®] CCX (Nova Biomedical, USA). Žádný z odběrů nebyl prováděn výhradně pro potřeby výzkumu.

4.7 STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ

Ke statistickému zpracování byly použity programy NCSS 2007 (NCSS, USA) a Statistica (StatSoft, USA).

Kvantitativní parametry jsou popsány jako průměr a směrodatná odchylka a při zamítnutí normality dat jako medián a minimum s maximem. Kvalitativní parametry jsou popsány četnostmi a procentuálními četnostmi. Pro porovnání kvalitativních znaků byl použit χ^2 test případně Fisherův přesný test nezávislosti v kontingenční tabulce. Pro popis a porovnání kvantitativních parametrů byl v případě nezamítnutí normality dat použit dvouvýběrový t-test. V případě zamítnutí normality dat byl použit neparametrický Mann-Whitney test nebo Kolmogorov-Smirnovův test, pokud navíc byla zamítnuta shoda rozptylů.

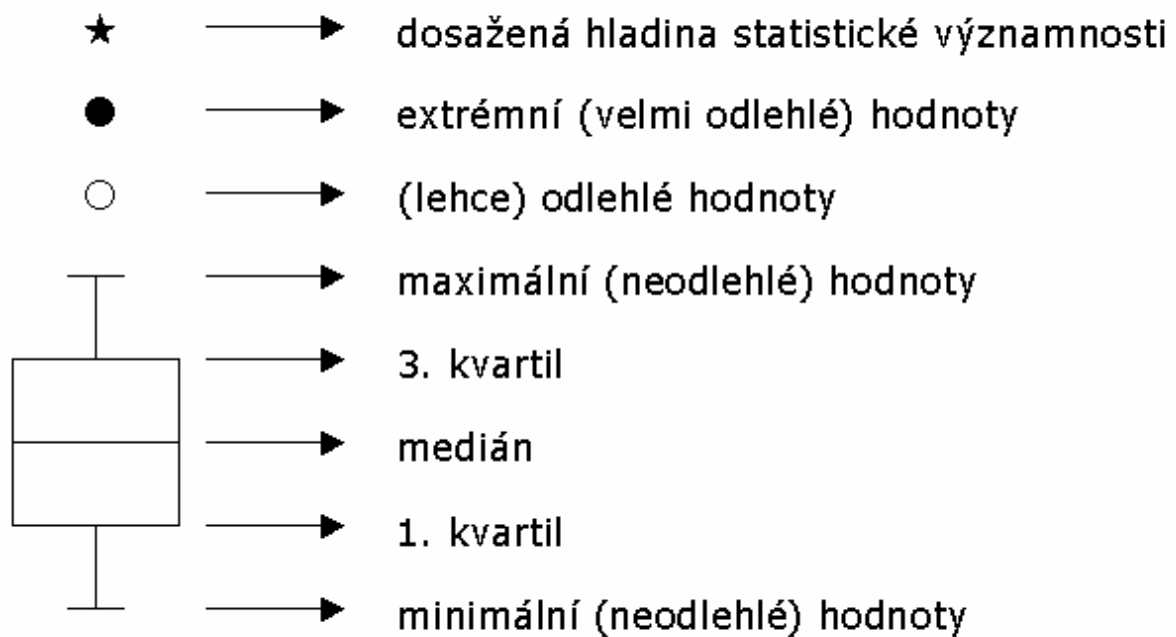
K porovnání laboratorních parametrů mezi skupinami v čase byla použita jednofaktorová analýza rozptylu (ANOVA) s opakovanými měřeními s post-hoc Fisherovým LSD testem. Při absenci předpokladů pro ANOVU (ověřeno Levenovým testem homogenity rozptylů a grafem reziduálů) byl nejdříve použit neparametrický Mann-Whitney test a Kolmogorov-Smirnovův test pro porovnání jednotlivých časových intervalů mezi skupinami, Friedmanova analýza rozptylu pro sledování rozdílů parametrů v čase v každé skupině a neparametrický Wilcoxonův test k porovnání jednotlivých časových intervalů mezi sebou v každé skupině.

Ke sledování souvislosti mezi imunologickými parametry a kvalitativními veličinami byl použit dvouvýběrový t-test případně neparametrický Mann-Whitney test a Kolmogorov-Smirnovův test. Souvislost kvantitativních parametrů byla sledována s použitím neparametrických Spearmanových korelačních koeficientů.

Imunologické parametry jsou prezentovány v krabičkových grafech (Obr. 3). Maximum je definováno jako součet 3. kvartilu a 1,5 násobku mezikvartilového rozpětí, minimum jako rozdíl 1. kvartilu a 1,5 násobku mezikvartilového rozpětí. (Lehce) odlehlé hodnoty jsou do hodnoty 3-násobku mezikvartilového rozpětí (1. až 3. kvartil). Extrémní (velmi odlehlé) hodnoty jsou všechny větší než lehce odlehlé. Dosažené hladiny statistické významnosti jsou v grafech označeny následovně: $p = 0,05 - 0,01$ (*), $p = 0,01 - 0,001$ (**), $p < 0,001$ (***) . K porovnání v čase byli

použity spojnicové grafy s hodnotami mediánu a vyznačením hladiny statistické významnosti.

Všechny testy byly prováděny na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ (5%).



Obr. 3 Vysvětlivky ke grafům

5 VÝSLEDKY

5.1 KLINICKÝ PRŮBĚH

5.1.1 Peroperační charakteristiky - chirurgické

Složení obou skupin pacientů se nelišilo v základních předoperačních a demografických charakteristikách (Tab. 9, 10, 11), kromě vyššího počtu předoperačně provedených perkutánních intervencí u skupiny mCPB. U pacientů obou skupin byly revaskularizovány 2 - 3 tepny, ve 3 případech ve skupině mCPB a v 1 případě ve skupině cCPB byla, pro nepříznivý nález na koronárních tepnách, revaskularizována pouze jedna větev (RIVA). Levá mamární arterie byla používána standardně k revaskularizaci RIVA. Pro ostatní větve koronárních artérií byla použita vena saphena magna. V obou skupinách byla jednou použita i pravá mamární arterie k revaskularizaci pravé koronární tepny (ACD) jako Y-graft s levou mamární tepnou. V obou skupinách byla také v jednom případě použita arteria radialis z nedominantní horní končetiny. Ve skupině mCPB k sekvenčnímu bypassu na dvě marginální větve jako Y-graft z levou mamární tepnou a ve skupině cCPB jako volný štěp k bypassu také na marginální větev (RMS). V obou případech při nedostatku kvalitního žilního štěpu a kontraindikaci bilaterálního odběru mamárních tepen pro CHOPN, obezitu a diabetes mellitus nebo jejich kombinaci. U skupiny, operované s pomocí minisystému, byly operace v průměru o 30 minut kratší. Peroperační krevní ztráty byly v obou skupinách bez statisticky významného rozdílu. Ve skupině mCPB bylo použito větší množství krystaloidů a méně koloidů k náhradě objemu tekutin a pozitivní tekutinová bilance na operačním sále byla u této skupiny větší. Rovněž diuréza během operačního výkonu byla vyšší u skupiny mCPB (Tab. 17). Diuretika byla použita u šesti pacientů ve skupině mCPB a u 4 ve skupině cCPB. Inotropní podpora při odpojování od MO byla použita v pěti případech u mCPB oproti šesti pacientům ve skupině cCPB.

Tab. 17 Peroperační charakteristiky

Chirurgické	mCPB	kCPB	p-value
Délka operace [min]	178 ± 44	209 ± 55	0,026
Periferní anastomozy [n/pacient]	2,3 ± 0,7	2,6 ± 0,8	0,321
LIMA - RIVA [n/%]	23/89	25/89	1
AKB - RMS [n%]	13/50	15/54	1
AKB - RD [n%]	2/8	3/11	1
AKB - ACD [n%]	12/46	18/64	0,193
Pleurotomie	24/86	13/50	0,008
Tekutinová bilance			
Peroperační ztráty [ml]	1156 ± 1656	896 ± 256	0,647
Objem tekutin - (sál celkem) [ml]	3350 ± 1532	2927 ± 21	0,11
Krystaloidy [ml]	3064 ± 1503	2369 ± 697	0,024
Koloidy [ml]	286 ± 252	558 ± 294	< 0,001
Diuréza na sále [ml]	900 ± 409	560 ± 357	< 0,001
Bilance na sále [ml]	4264 ± 1321	3217 ± 823	< 0,001

LIMA – levá mamární tepna, RIVA – ramus interventricularis anterior levé koronární tepny, AKB – aorto-koronární bypass, RMS – ramus marginalis sinister levé koronární tepny, ACD – pravá koronární tepna

5.1.2 Vedení mimotělního oběhu, hemodiluce, perfuze

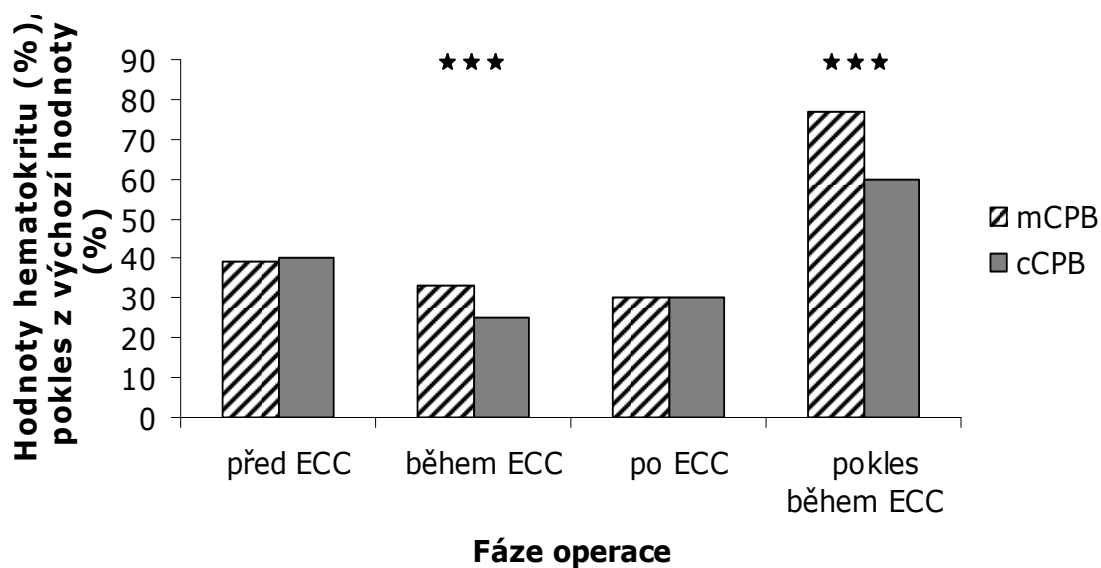
Parametry vedení MO jsou uvedeny v tabulce (Tab. 18). Výrazně nižší objem náplně u mCPB byl doplněn o techniku retrográdního autologního primingu (primární náplně). Při zahájení MO byla retrográdně aortální kanylou zpětně krví vytlačena část objemu primární náplně systému (cca 600 – 800 ml) do kolapsibilního rezervoáru. V průběhu perfuze byly u skupiny mCPB dosaženy vyšší hodnoty hematokritu a koncentrace hemoglobinu (Graf. 1, 2). Statisticky významný rozdíl v hodnotách hematokritu byl během perfuze ($p < 0,001$). Také pokles hematokritu během MO oproti předoperační hodnotě byl výrazně nižší u skupiny mPCB ($p < 0,001$). V hodnotách hemoglobinu byl statisticky

významný rozdíl nejenom během perfuze ($p < 0,001$), ale přetrvával i v závěru operace ($p = 0,017$). U skupiny mCPB bylo možné dosáhnout dostatečného okysličení nemocného i při použití nižšího minutového průtoku, což bylo statisticky významné (low-flow technika). Hodnoty se pohybovaly na 80 % z kalkulovaných hodnot. U obou skupin byl střední arteriální tlak během MO udržován na hodnotách 50 – 70 mm Hg s výrazně vyšší tendencí k vyššímu tlaku u mCPB při použití menších dávek vazopresorů (noradrenalin). U obou skupin byla perfuzí zajištěna dodávka kyslíku v obdobných hodnotách a postačovala k udržení SvO₂ na hodnotách > 70 %.

Tab. 18 Parametry mimotělního oběhu

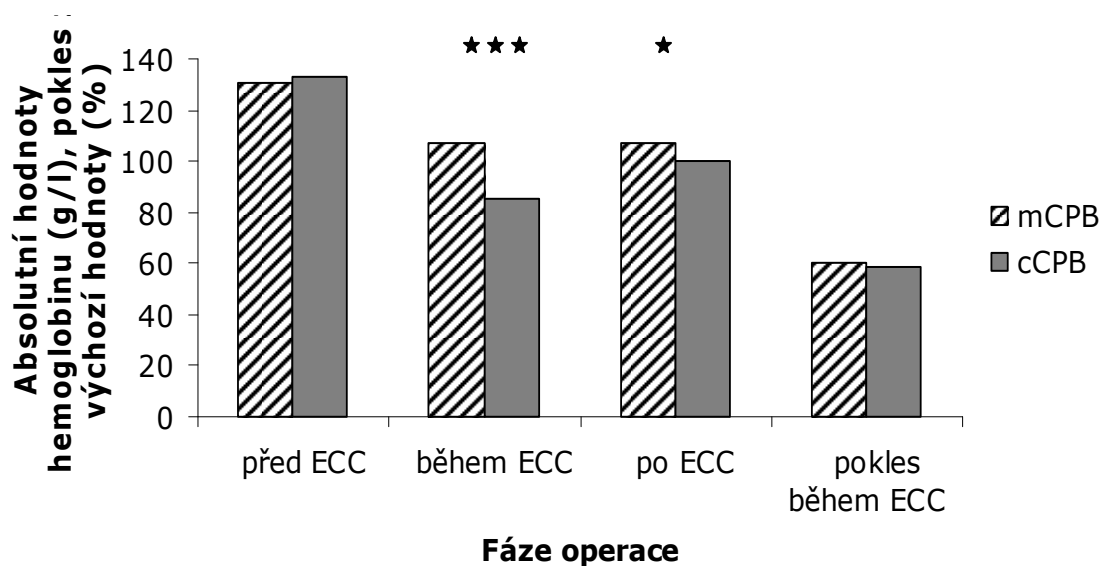
Charakteristika	mCPB	cCPB	p-value
Doba trvání MO [min]*	62 (23 - 104)	78 (21 - 73)	0,093
Doba trvání aortální svorky [min]*	35 (16 - 69)	38 (21 - 73)	0,215
Úroveň heparinizace [ACT]	612 ± 165	594 ± 84	0,948
Objem primární náplně [ml]	1100 ± 178	1605 ± 291	< 0,001
Nejnižší teplota v jícnu [°C]	35,4 ± 0,8	34,9 ± 0,6	0,006
Průtok			
Cílový celkový [l.min ⁻¹]	4,6 ± 0,5	4,6 ± 0,5	0,799
Skutečný celkový [l.min ⁻¹]	3,5 ± 0,5	4,6 ± 0,5	< 0,001
Cílový indexovaný [l.min ⁻¹ .m ⁻²]	2,35	2,35	0,799
Skutečný indexovaný [l.min ⁻¹ .m ⁻²]	1,8 ± 0,2	2,3 ± 0,3	< 0,001
Skutečný průtok/cílový [%]	77 ± 10	101 ± 11	< 0,001

* medián (minimum – maximum), MO – mimotělní oběh, ACT – aktivovaný čas srážení, cílový průtok - kalkulovaný



Graf 1 Hodnoty hematokritu během operace

*** $p < 0,001$, ECC – mimotělní oběh. Konkrétní hodnoty p-value pro rozdíly hodnot hematokritu v jednotlivých časových úsecích jsou uvedeny v textu.



Graf 2 Hodnoty hemoglobinu během operace

*** $p < 0,001$, * $p < 0,05$. ECC – mimotělní oběh. Hodnoty p-value pro rozdíly hodnot hemoglobinu v jednotlivých časových úsecích jsou uvedeny v textu.

Tab. 19 Laboratorní parametry perfuze – peroperačně

	mCPB	cCPB	p-value
pH			
před ECC	7,41 ± 0,04	7,44 ± 0,04	0,01
během ECC	7,43 ± 0,04	7,41 ± 0,04	0,097
po ECC	7,39 ± 0,04	7,38 ± 0,05	0,55
pO₂ [mm Hg]			
před ECC	190 ± 77	140 ± 82	0,012
během ECC	199 ± 45	173 ± 36	0,015
po ECC	184 ± 62	187 ± 67	0,857
pCO₂ [mm Hg]			
před ECC	38 ± 5	34 ± 4	0,001
během ECC	38 ± 5	39 ± 5	0,234
po ECC	39 ± 4	38 ± 5	0,235
BE			
před ECC	- 0,53 ± 1,64	- 0,51 ± 1,66	0,971
během ECC	0,29 ± 1,86	0,46 ± 1,84	0,73
po ECC	- 0,41 ± 1,7	- 1,41 ± 1,6	0,032
DO₂ [ml.min-1.m-2]	252 ± 38	261 ± 38	0,381

BE – deficit bazí, DO₂ – dodávka kyslíku do tkání

5.1.3 Pooperační komplikace

Mortalita, hospitalizace, pobyt na JIP

Průměrná doba hospitalizace od operace a doba pobytu na JIP byly v obou skupinách bez statistického rozdílu. Celková nemocniční mortalita v naší skupině 54 pacientů byla 1,9 %. Zemřel jeden pacient ze skupiny mCPB za příznaků multiorgánového selhání na podkladě kardiogenního šoku. Roční mortalita byla 7,4 % (5 pacientů) - informace z Národního kardiochirurgického registru bez příčiny smrti.

Tab. 20 Délka hospitalizace, pobytu na JIP, mortalita

Charakteristika	mCPB	cCPB	p-value
Mortalita			
Hospitalizační [n%]	1/ 3,8	0	0,481
1-roční [n%]	3/ 11,5	1/ 3,6	0,342
Délka pobytu*			
Hospitalizace [dny]	11 (7 - 49)	11 (8 - 22)	0,976
JIP [hod]	28 (15 - 180)	40 (16 - 268)	0,928

* medián (minimum – maximum), JIP – jednotka intenzivní péče

Myokardiální komplikace

Výsledky jsou uvedeny v tabulce (Tab. 21). U jednoho pacienta ze skupiny cCPB bylo nutné použít intraaortální balónkovou kontrapulzaci při rozvoji kardiogenního šoku v pooperačním období. Jako inotropní podpora byl nejčastěji použitý dopamin, v jednom případě milrinon a levosimendan. U jednoho pacienta z každé skupiny byl diagnostikován peroperační IM základě EKG známek a positivity myokardiálních enzymů. V obou případech šlo o netransmurální infarkt malého rozsahu, bez vlivu na hemodynamickou stabilitu a globální funkci srdečních komor. Nutnost tekutinové terapie v časném pooperačním období byla srovnatelná u obou skupin, i když tekutinová bilance byla víc pozitivní u skupiny mCPB (Tab. 22). Úhrnná tekutinová bilance v operační den byla u obou skupin srovnatelná, což je dokumentováno také hodnotou krevního obrazu pooperačně (Tab. 30). V obou skupinách nebyl rozdíl v hodnotách krevních plynů, kromě nižší hodnoty ScvO₂ u skupiny mCPB (Tab. 23).

Tab. 21 Myokardiální komplikace

Charakteristika	mCPB	cCPB	p-value
LCO syndrom [n/%]	2/7,7	1/3,6	0,604
Známky LCO [n/%]	4/15,4	4/14,3	1
Použití inotropik na JIP [n/%]	6/23,1	6/21,4	1
Použití inotropik na sále [n/%]	5/19,2	6/21,4	1
IM perioperačně [n/%]	1/3,8	1/3,6	1

LCO syndrom – syndrom nízkého srdečního výdeje, známky LCO – známky nízkého srdečního výdeje, JIP – jednotka intenzivní péče, IM – infarkt myokardu

Tab. 22 Tekutinová terapie pooperačně

	mCPB	cCPB	p-value
Příjem tekutin			
Objem tekutin za 6 hod [ml/6 h]	2192 ± 873	1971 ± 940	0,275
Objem tekutin za 12 hod [ml/12 h]	3508 ± 908	3400 ± 1138	0,704
Bilance objemů tekutin			
6 hod [ml/6 h]	971 ± 860	352 ± 913	0,013
12 hod [ml/12 h]	1356 ± 986	614 ± 948	0,007
0. den JIP [ml/- h]	1208 ± 1138	389 ± 988	0,006
0. den včetně sálu [ml/- h]	4425 ± 1565	4654 ± 1562	0,594
1. pooperační den [ml/24 h]	325 ± 1299	614 ± 914	0,494
2. pooperační den [ml/24 h]	-237 ± 813	-25 ± 1125	0,436

JIP – jednotka intenzivní péče

Tab. 23 Hodnoty arteriálních krevních plynů, sérového laktátu a ScvO₂ pooperačně

	mCPB	cCPB	p-value
pH			
příjem na JIP	7,38 ± 0,06	7,4 ± 0,09	0,425
6 hod na JIP	7,39 ± 0,06	7,39 ± 0,05	0,938
1. pooperační den	7,4 ± 0,04	7,39 ± 0,04	0,33
pO₂ [mm Hg]			
příjem na JIP	152 ± 35	144 ± 32	0,384
6 hod na JIP	128 ± 29	137 ± 30	0,3
1. pooperační den	96 ± 25	104 ± 23	0,242
pCO₂ [mm Hg]			
příjem na JIP	35 ± 6	35 ± 8	0,639
6 hod na JIP	38 ± 8	37 ± 7	0,742
1. pooperační den	34 ± 6	36 ± 4	0,347
BE			
příjem na JIP	- 3,23 ± 2,36	- 2,85 ± 2,31	0,552
6 hod na JIP	- 2,13 ± 2,1	- 1,7 ± 1,66	0,788
1. pooperační den	- 3,14 ± 1,96	- 2,59 ± 1,79	0,283
Laktát [mmol/l]			
příjem na JIP	2,2 ± 1,4	1,8 ± 0,8	0,325
6 hod na JIP	2,5 ± 1,8	1,8 ± 0,6	0,374
1. pooperační den	2,4 ± 0,9	2,2 ± 0,8	0,182
ScvO₂ [%]			
příjem na JIP	67 ± 9	67 ± 9	0,815
6 hod na JIP	67 ± 7	71 ± 6	0,034
1. pooperační den	63 ± 7	69 ± 7	0,05

BE – přebytek bazí, ScvO₂ – saturace hemoglobinu kyslíkem v centrální žilní krvi, JIP – jednotka intenzivní péče

Pooperační fibrilace síní

Výskyt pooperační fibrilace síní a její recidiva během hospitalizace byl v obou skupinách bez statistického rozdílu (Tab. 24).

Tab. 24 Pooperační fibrilace síní

Fibrilace síní	mCPB	cCPB	p-value
Pooperační paroxysmus [n/%]	11/42,3	10/35,7	0,781
Recidivující pooperačně [n/%]	5/19,2	4/14,3	0,724
Sinusový rytmus při dimisi [n/%]	25/96,2	28/100	0,481

Plicní komplikace

Délka UPV po operaci byla v obou našich skupinách do 10 hodin. Akutní respirační selhání bylo bezprostředně po operaci pozorováno u dvou pacientů ve skupině cCPB a dvou pacientů ve skupině mCPB. Reintubace byla nutná u jednoho pacienta ze skupiny cCPB pro akutní respirační insuficienci v rámci multiorgánového selhání při septickém šoku při nozokomiální pneumonii po protrahované intubaci v důsledku kardiogenního šoku. V obou skupinách jsme nepozorovali statisticky významný rozdíl v oxygenační funkci plic ve včasném pooperačním období (alveolo-arteriální gradient O_2 a poměr paO_2/FiO_2). Rovněž jsme nezaznamenali statisticky významný rozdíl v incidenci pooperační pneumonie, pneumotoraxu, fluidotoraxu nebo RTG známek atelektázy. Syndrom akutní dechové tísně nebo akutní plicní poškození jsme v našem souboru pacientů nezaznamenali.

Tab. 25 Plicní komplikace

Ukazatel	mCPB	cCPB	p-value
Délka umělé plicní ventilace [hod]*	7 (3 - 47)	8 (5 - 103)	0,402
Alveolo-arteriální gradient O ₂ JIP**	134 ± 34	142 ± 31	0,346
Poměr paO ₂ /FiO ₂ - příjem na JIP**	338 ± 78	320 ± 71	0,387
Poměr paO ₂ /FiO ₂ po 6 h na JIP**	285 ± 64	304 ± 66	0,302
Akutní respirační selhání [n]	2/7,7	3/10,7	1
Oxygenační dysfunkce [n]	11/42,3	6/21,4	0,144
Ostatní komplikace [n/%]			
Pneumonie	2/7,7	2/7,1	1
Atelektáza	0	0	0
Pneumotorax	2/7,7	0	0,227
Fluidotorax	5/19,2	3/10,7	0,46

* medián (minimum – maximum), ** hodnoty v mm Hg, JIP – jednotka intenzivní péče

Renální komplikace

Ve sledovaném období nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v hodnotách sérové koncentrace kreatininu v obou skupinách. Při srovnání změn sérové koncentrace kreatininu v čase v každé skupině byly zaznamenány statisticky významné změny ve skupině cCPB v 0. a 1. pooperační den oproti skupině mCPB, kde byl nárůst oproti vstupní hodnotě statisticky nevýznamný (Graf 3, Tab 28).

Diuréza byla vyšší u pacientů ve skupině cCPB během prvních 12 pooperačních hodin, poté do 24 hodin po operaci byla již bez rozdílu (Tab. 26). Nebyl nalezen rozdíl v použití diuretik na JIP v obou skupinách (15 pacientů ve skupině mCPB (58 %) vs. 13 pacientů cCPB (46 %)); p = 0,43). Po vyhodnocení rizika dle RIFLE (klasifikační kritéria renálního poškození) na základě diurézy event. změn koncentrací sérového kreatininu byl do I. stadia AKI (riziko) zařazen jeden pacient se skupiny mCPB a tři pacienti ze skupiny cCPB. Ve II. stadiu (poškození) nebyl klasifikován žádný pacient a do III. skupiny (selhání) jeden pacient ze

skupiny mCPB. U tohoto pacienta byla použita kontinuální mimotělní eliminační technika s citrátovou antikoagulací.

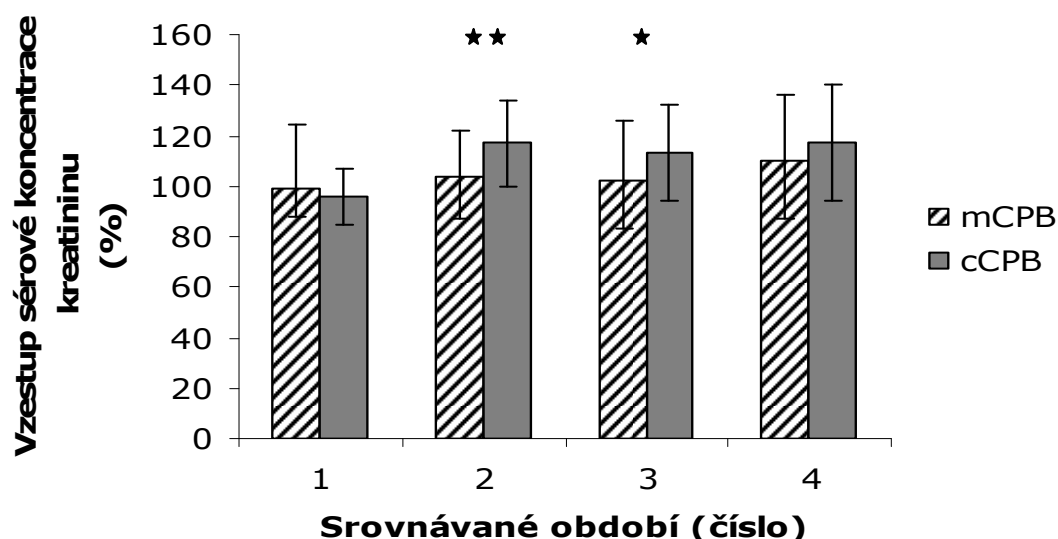
Tab. 26 Hodnoty diurézy a absolutní hodnoty kreatininu

	mCPB	cCPB	p-value
Diuréza 24 hod JIP			
6 hod [ml]	821 ± 341	1223 ± 571	< 0,001
6 hod [ml/kg/hod]	1,6 ± 0,6	2,5 ± 1,2	0,005
12 hod [ml]	1519 ± 566	2013 ± 659	0,001
12 hod [ml/kg/hod]	1,5 ± 0,6	2,0 ± 0,8	0,01
24 hod [ml]	3248 ± 1022	3513 ± 782	0,061
24 hod [ml/kg/hod]	1,6 ± 0,5	1,8 ± 0,5	0,214
Kreatinin (absolutní hodnoty) [μmol/l]			
Vstupní	94 ± 22	93 ± 30	0,539
0. pooperační den	91 ± 25	89 ± 25	0,591
1. pooperační den	95 ± 28	106 ± 46	0,658
Výstupní	89 ± 37	94 ± 42	0,716
Maximální*	103 ± 37	110 ± 49	0,742

JIP – jednotka intenzivní péče, * maximální hodnoty kreatininu od operace do propuštění

Tab. 27 Akutní poškození ledvin dle RIFLE kritérií

Akutní renální poškození [n/%]	mCPB	cCPB	p-value
Riziko	1/3,8	3/10,7	0,612
Poškození	0	0	-
Selhání	1/3,8	0	0,481



Graf 3 Srovnání vzestupu hodnot sérového kreatininu (%) u obou skupin v pooperačním období oproti vstupním hodnotám

1: vstupní hodnota – 0. pooperační den ($p = 0,909$), 2: 0. pooperační den – 1. pooperační den (** $p = 0,005$), 3: vstupní hodnota – 1. pooperační den ($p = 0,019^*$), 4: vstupní hodnota – maximální hodnota ($p = 0,082$)

Tab. 28 Hladiny dosažené statistické významnosti při sledování změn koncentrací sérového kreatininu v čase u jednotlivých skupin (Wilcoxonův neparametrický test)

p-value	mCPB	cCPB
vstupní hodnota-0. pooperační den	0,151	0,044
vstupní hodnota-1. pooperační den	0,889	0,004
0. pooperační den-1. pooperační den	0,424	< 0,001

Neurologické komplikace

V našem souboru jsme nezaznamenali ani jeden případ klinicky hodnotitelné fokální léze CNS. Delirantní syndrom se vyskytl u 15 % z celkového počtu 54 pacientů. Ve skupině mCPB ve třech (18 %) a ve

skupině cCPB v pěti (12 %) případech, tedy bez statisticky významného rozdílu ($p = 0,706$).

Hemoragické komplikace, transfuze, zachování trombocytů

Výsledky peroperačních krevních ztrát jsou uvedeny v tabulce. Maximum krevních ztrát bylo v obou skupinách v prvních třech až šesti hodinách po operaci. Při srovnání krevních ztrát za 6, 12 a 24 hodin nebyl nalezen statistický rozdíl mezi oběma skupinami pacientů (Tab. 29). K revizi pro krvácení bylo nutno přistoupit u jednoho pacienta ze skupiny cCPB (celkové krevní ztráty u tohoto pacienta byly 1900 ml).

Tab. 29 Pooperační krevní ztráty a hemosubstituce

Charakteristika	mCPB	cCPB	p-value
Pooperační krvácení			
Krevní ztráty za 6 hod [ml/6 h]	317 ± 221	304 ± 251	0,832
Krevní ztráty za 12 hod [ml/12 h]	448 ± 262	513 ± 402	0,903
Krevní ztráty za 24 hod [ml/24 h]	644 ± 297	713 ± 466	0,52
Revize pro krvácení [n/%]	0	1/3,6	1
Krevní deriváty			
Počet podaných krvných derivátů*	2,2 ± 2,4	2,8 ± 2,9	0,532
Počet jednotek EBR [TU/pacient]	2,2 ± 2,3	2,6 ± 2,5	0,591
Počet jednotek FFP celkem [TU]	1/ 3,8	5/ 17,9	0,245

*počet jednotek na pacienta, TU – transfuzní jednotka, EBR – erytrocytární koncentrát, FFP – čerstvá zmražená plazma

Krevní transfuze byly podány u 41 (76 %) z celkového počtu 54 pacientů. Z toho u 19 (73 %) pacientů ze skupiny mCPB a u 22 pacientů (78 %) ve skupině cCPB. Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v počtu podaných jednotek derivátů (EBR, FFP) na jednoho pacienta (Tab. 29). Asi u 70 % byly podány deleukotizované erytrocytární koncentráty.

Ani v jednom případě nebylo nutné podávat přípravek trombocytů, faktory protrombinového komplexu nebo rekombinantní faktor VIIa.

V obou skupinách byly vstupní hodnoty krevního obrazu bez významných rozdílů. Peroperační hodnoty hemoglobinu a hematokritu jsou uvedeny v Grafu 1 a 2. V pooperačním období ještě přetrvával významně vyšší hematokrit u skupiny mCPB. Během prvního pooperačního dne již v hodnotách hematokritu a hemoglobinu rozdíl nalezen nebyl. Během operace poklesla hodnota trombocytů výrazněji ve skupině cCPB a to na 68 % ve srovnání s 80 % původní hodnoty ve skupině mCPB (Tab. 30).

Tab. 30 Hematologické parametry v pooperačním období

	mCPB	cCPB	p-value
Hematokrit [%]			
předoperačně	41 ± 9	42 ± 4	0,971
pooperačně	36 ± 4	32 ± 4	0,008
1. pooperační den	30 ± 5	31 ± 4	0,637
Hemoglobin [g/l]			
předoperačně	144 ± 16	143 ± 14	0,813
pooperačně	99 ± 16	109 ± 13	0,014
1. pooperační den	105 ± 16	108 ± 13	0,452
Trombocyty [10⁹/l]			
předoperačně	234 ± 62	245 ± 67	0,568
pooperačně	182 ± 57	162 ± 43	0,111
1. pooperační den	188 ± 52	182 ± 50	0,568
Pokles pooperačně* [%]	80 ± 19	68 ± 14	0,006

* pokles pooperačně – pokles na hodnotu v % pooperačně z výchozí předoperační hodnoty (100 %)

Infekční komplikace

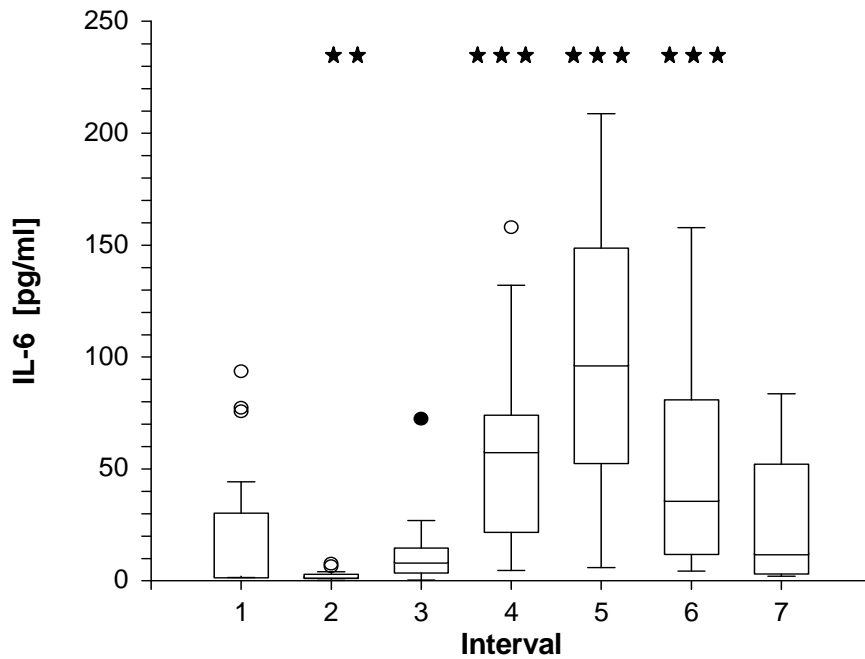
U jednoho pacienta z každé skupiny došlo k rozvoji septického šoku (mCPB 3,6 % vs cCPB 3,8 %). V obou případech na podkladě pneumonie (u mCPB nozokomiální u cCPB vs komunitní). Dehiscence operační rány jsme zaznamenali u dvou pacientů z obou skupin (mCPB 7,1 % vs. 7,7 % cCPB). U jednoho pacienta ze skupiny mCPB šlo o čistou mechanickou dehiscenci při CHOPN, kde byla nutná resutura. U všech ostatních pacientů šlo o infekční komplikaci měkkých tkání.

5.2 IMULOGICKÉ PARAMETRY

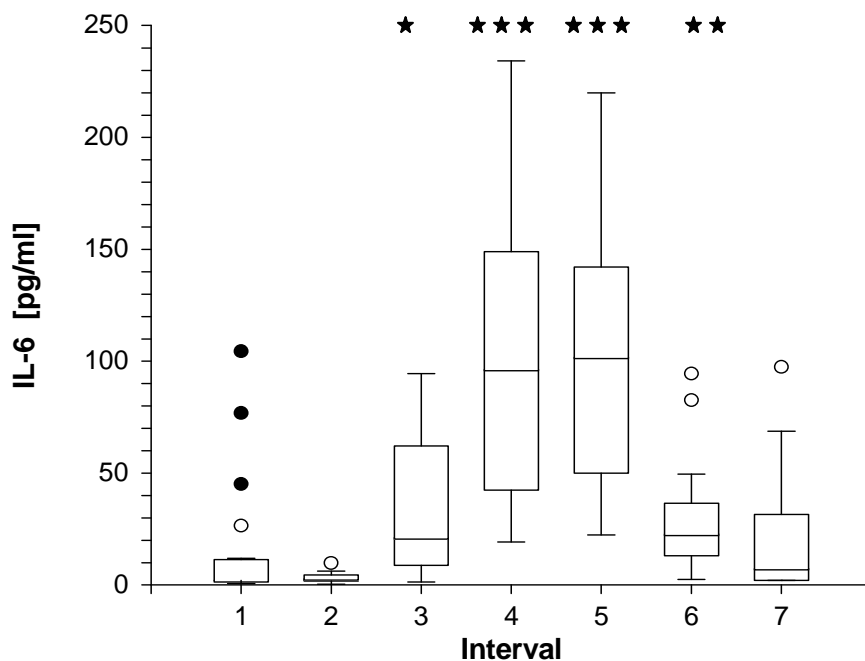
5.2.1 Prozánětové mediátory

Interleukin-6

Koncentrace IL-6 v séru se pohybovala v celém sledovaném období s mediánem mezi 2 – 100 pg/ml (viz graf 4 a 5). Při sledování dynamiky sérových koncentrací u obou skupin došlo po iniciaci MO k jejich poklesu s postupným nárůstem s maximem po ukončení operace a 1. pooperační den ($p < 0,001$) s postupným poklesem 7. pooperační den. Zůstávají vyšší oproti předoperačním hodnotám, i když bez statistické významnosti. U skupiny mCPB přitom k významnému zvýšení dochází až po ukončení operace oproti skupině cCPB, kde je významný rozdíl už v závěru MO ($p < 0,05$).



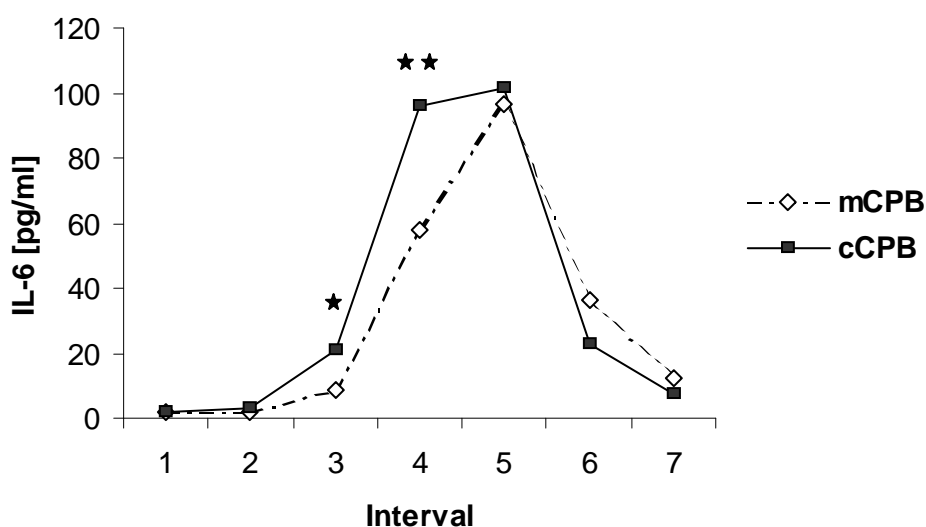
Graf 4 Dynamika sérových koncentrací IL-6 v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí mCPB



Graf 5 Dynamika sérových koncentrací IL-6 v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí cCPB

U nemocných ze skupiny mCPB v porovnání s cCPB je hladina IL-6 významně nižší po ukončení MO ($p < 0,05$) a po operaci. V ostatních časových úsecích nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v sérové hladině IL-6 u obou skupin pacientů (Graf 6).

V naší skupině pacientů (bez ohledu na použitou technologii) byla pozorována statistická závislost mezi sérovou koncentrací IL-6 a rozvojem delirantního stavu 1. ($p < 0,001$), 3. ($p < 0,01$) a 7. pooperační den ($p < 0,5$). Vztah mezi koncentrací cytokinu a nutností použití inotropní podpory byl pozorován v průběhu operace ($p < 0,05$), v pooperačním období již závislost byla bez statistické signifikance ($p = 0,07$).



Graf 6 Porovnání sérové koncentrace IL-6 u pacientů operovaných s pomocí mCPB a cCPB

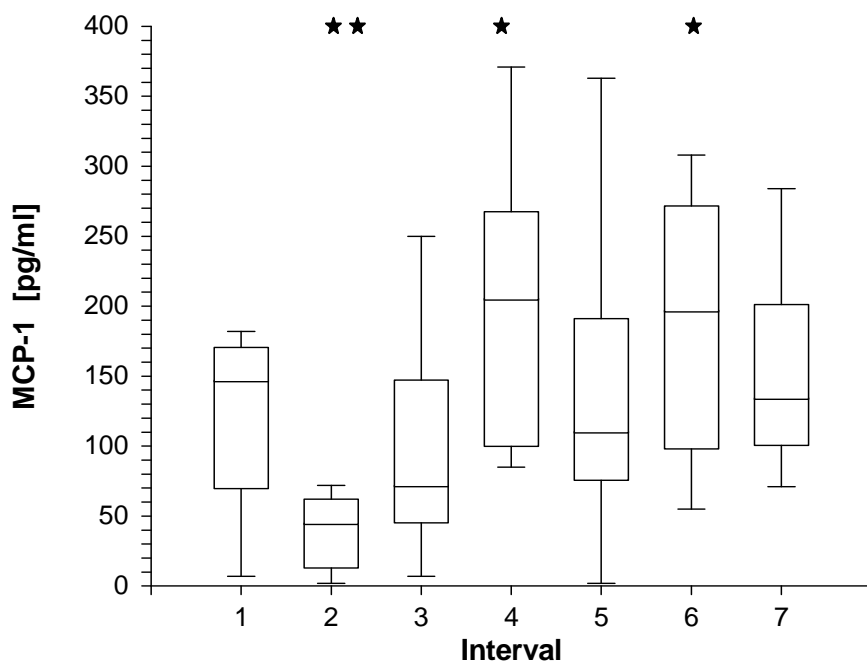
Monocytový chemoatrakční protein-1

Po zahájení extrakorporální cirkulace dochází u obou skupin k statisticky významnému poklesu ($p < 0,01$ u mCPB sv $p < 0,001$ u cCPB). Ve skupině mCPB dochází k významnému vzestupu po operaci a po přechodném poklesu 1. pooperační den opět 3. pooperační den ($p <$

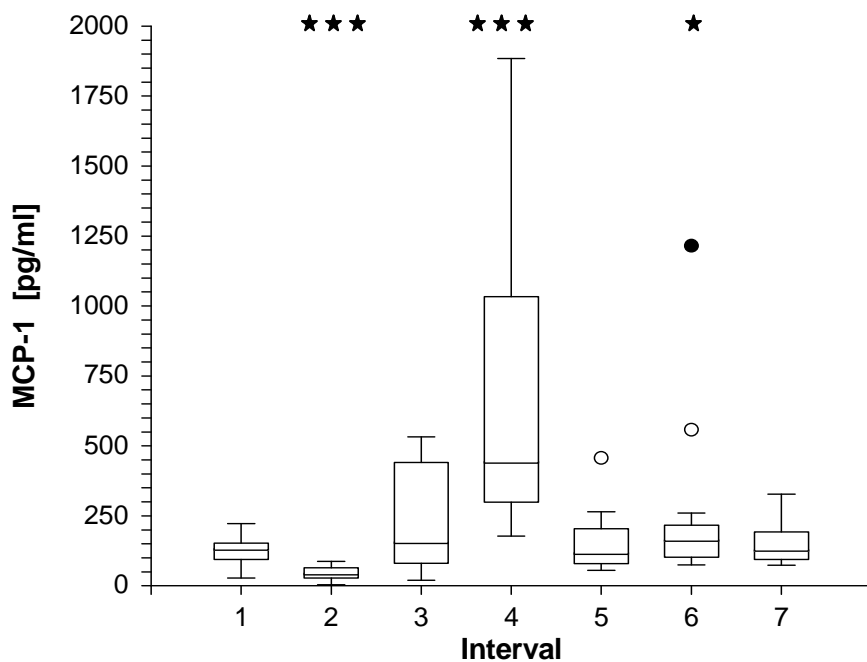
0,05). Ve skupině cCPB je pooperační vzestup výraznější ($p < 0,001$), ale v dalším období je již bez statisticky významného rozdílu oproti vstupním hodnotám (Graf 7, 8).

Nárůst hodnot po ukončení MO a operace je patrný v obou skupinách. Při srovnání skupin jsou však hodnoty u skupiny mCPB významně nižší. Po operaci je rozdíl na hladině $p < 0,05$ a prohlubuje se dále po operaci ($p < 0,001$). Po poklesu 1. pooperačního dne jsou již koncentrace MCP-1 u obou skupin bez statisticky významného rozdílu (Graf 9).

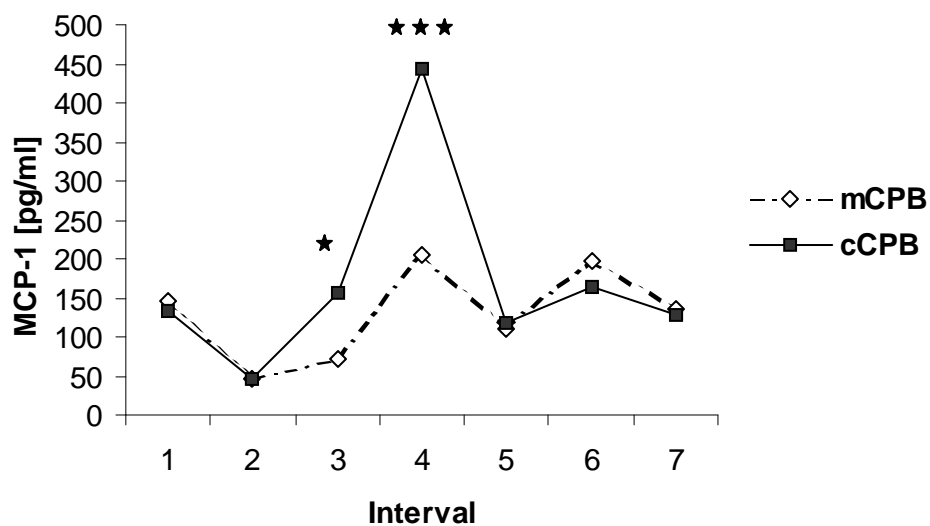
Nebyla pozorována závislost mezi hodnotou MCP-1 a pooperačními komplikacemi, kromě hodnoty chemokinu 7. pooperačního dne a četností výskytu fibrilace síní ($p < 0,05$).



Graf 7 Dynamika sérových koncentrací MCP-1 v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí mCPB



Graf 8 Dynamika sérových koncentrací MCP-1 v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí cCPB



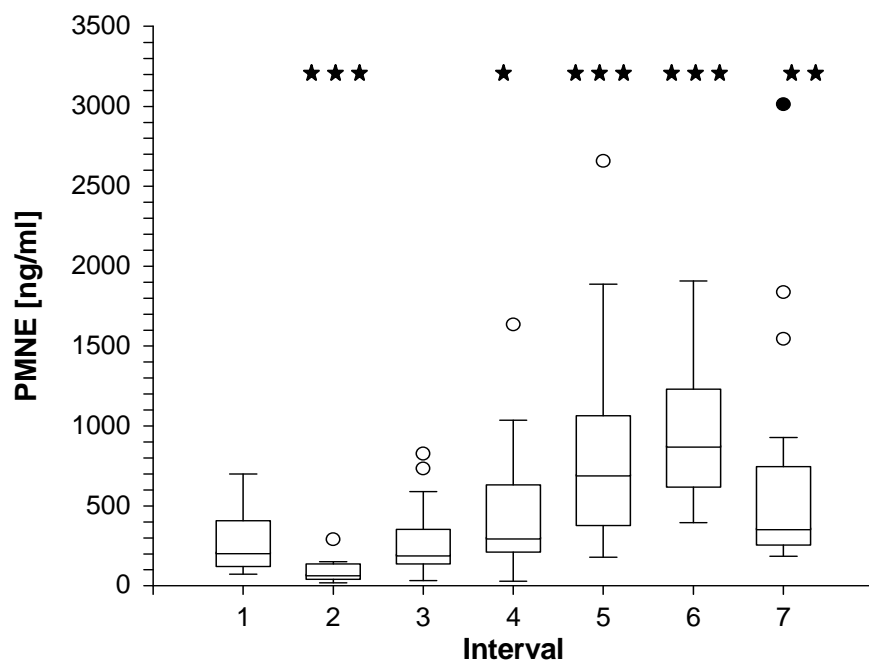
Graf 9 Porovnání sérové koncentrace MCP-1 u pacientů operovaných s pomocí mCPB a cCPB

Neutrofilová elastáza

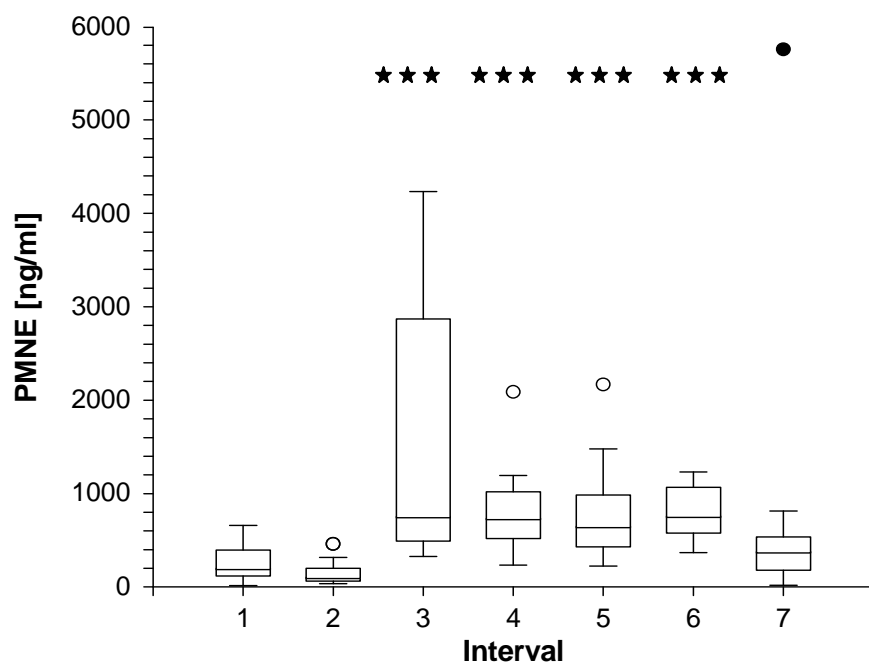
Po začátku MO dochází k poklesu sérových koncentrací PMNE, který je ve skupině mCPB statisticky velmi významný ($p < 0,001$). Následný vzestup je ve skupině cCPB již po MO ($p < 0,001$) a přetrvává do 3. pooperačního dne (750 ng/ml). 7. pooperační den se již v této skupině téměř neliší od výchozích hodnot (Graf 11). Ve skupině mCPB je vzestup pozvolný. Začátek vzestupu je až po operaci (absence peroperačního vrcholu) a přetrvává až do 7. pooperačního dne na hladině významnosti $p < 0,001$ event. $< 0,01$ (Graf 10).

Mezi oběma skupinami pacientů je v hodnotách PMNE významný rozdíl po ukončení MO ($p < 0,001$) a přetrvává i v závěru operace ($p < 0,05$). Pacienti ze skupiny mCPB dosahují v obou časových intervalech nižších hodnot koncentrací PMNE v séru (Graf 12).

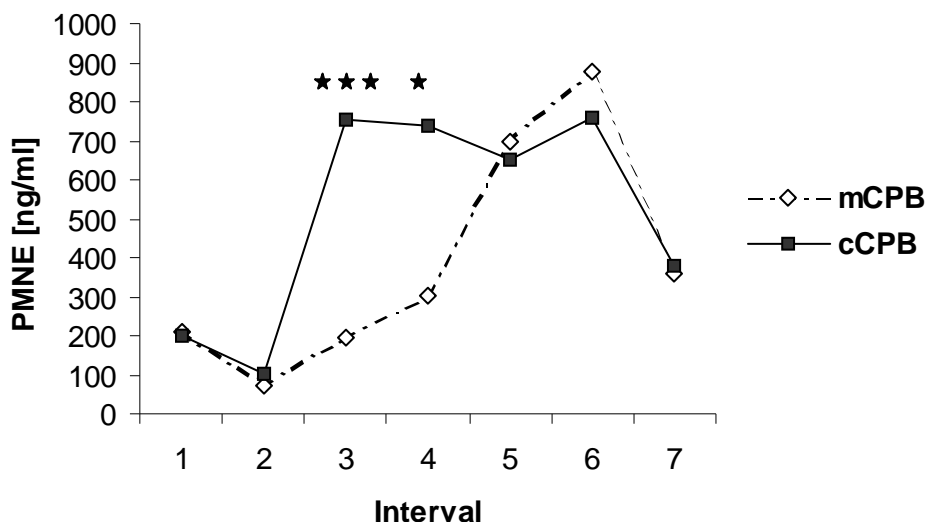
Byla pozorována závislost mezi vstupní hodnotou a hodnotou PMNE během MO a nutností potřeby inotropní podpory během operačního výkonu ($p < 0,05$). Výraznější závislost mezi PMNE a rozvojem oxygenační dysfunkce byla na 3. pooperační den ($p < 0,01$).



Graf 10 Dynamika sérových koncentrácií PMNE v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí mCPB



Graf 11 Dynamika sérových koncentrácií PMNE v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí cCPB



Graf 12 Porovnání sérové koncentrace PMNE u pacientů operovaných s pomocí mCPB a cCPB

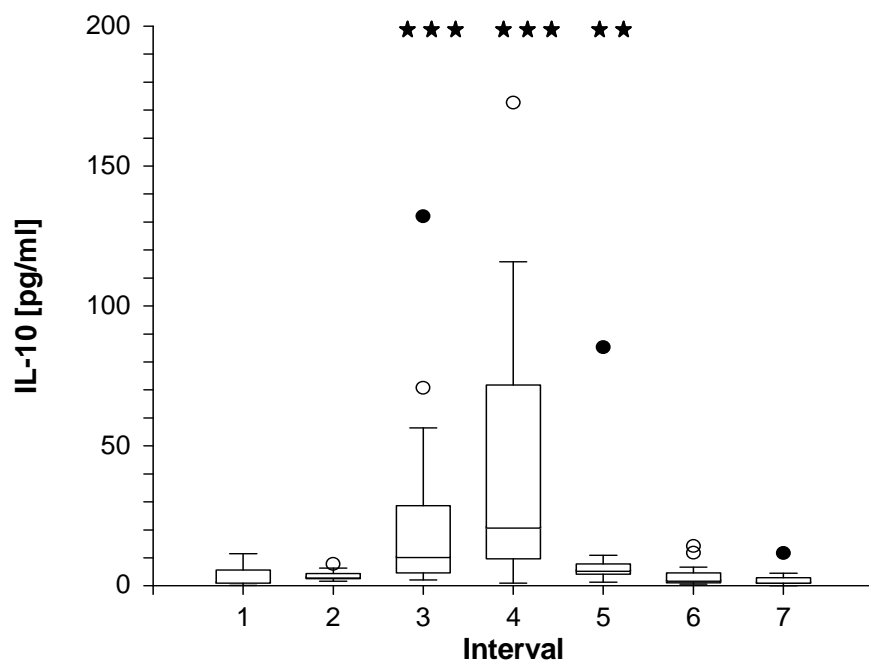
5.2.2 Protizáněťové mediátory

Interleukin-10

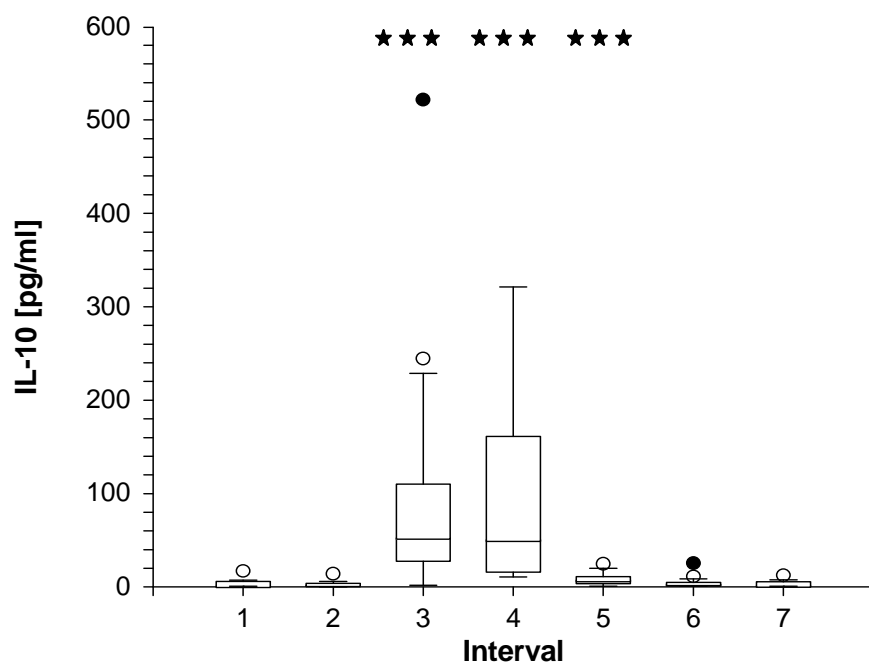
U obou skupin je výrazný vzestup zaznamenán již s odstupem 15 minut po ukončení MO ($p < 0,001$), maximum v obou skupinách v závěru operace. Významné zvýšení oproti bazálním hodnotám přetrvávalo do 1. pooperačního dne ($p < 0,01$ ve skupině mCPB vs $p < 0,001$ u cCPB) (Graf 13, 14).

Při porovnání obou skupin dosahovali pacienti ze skupiny mCPB výrazně nižších hodnot ve fázi po ukončení MO ($p < 0,01$) a po operaci ($p < 0,05$). Po spuštění MO byly naopak u skupiny mCPB zaznamenány vyšší koncentrace ($p < 0,05$). V ostatních odběrových intervalech nebyl nalezen statistický rozdíl (Graf 15).

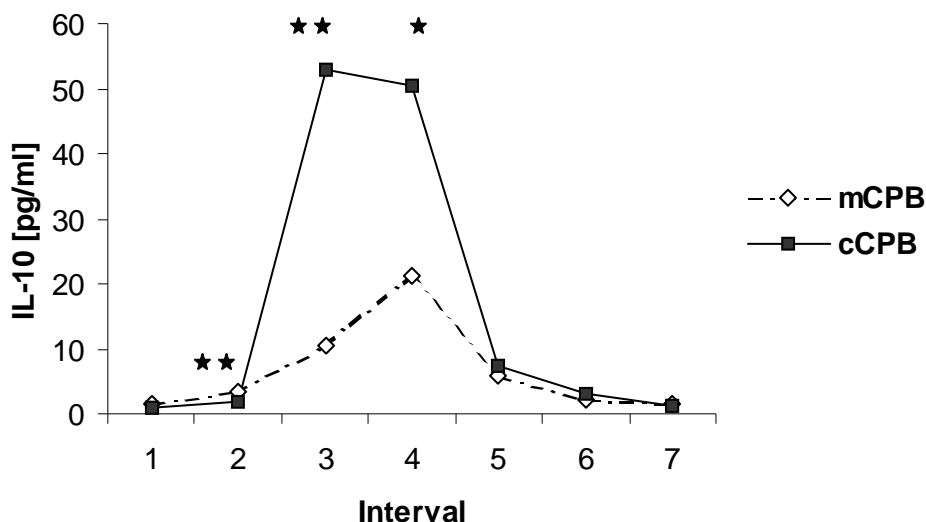
Mezi hodnotami koncentrací IL-10 1. a 3. pooperační den a výskytem delirantního stavu v pooperačním období byla nalezena závislost ($p < 0,01$). Stejně tak mezi hodnotami IL-10 po ukončení MO a celé operace a nutností použití inotropní podpory ($p < 0,05$).



Graf 13 Dynamika sérových koncentrací IL-10 v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí mCPB



Graf 14 Dynamika sérových koncentrací IL-10 v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí cCPB



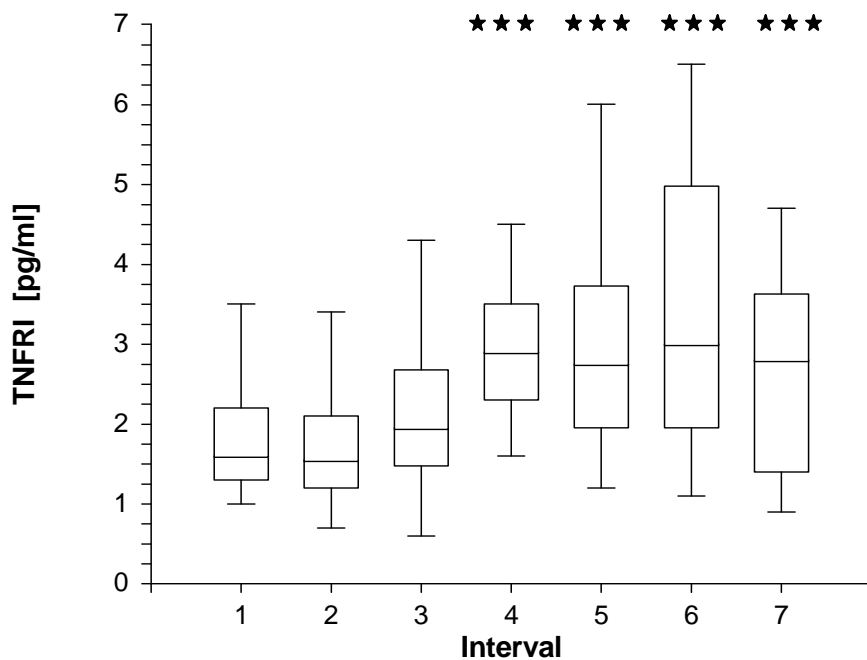
Graf 15 Porovnání sérové koncentrace IL-10 u pacientů operovaných s pomocí mCPB a cCPB

Solubilní receptor I pro TNF- α

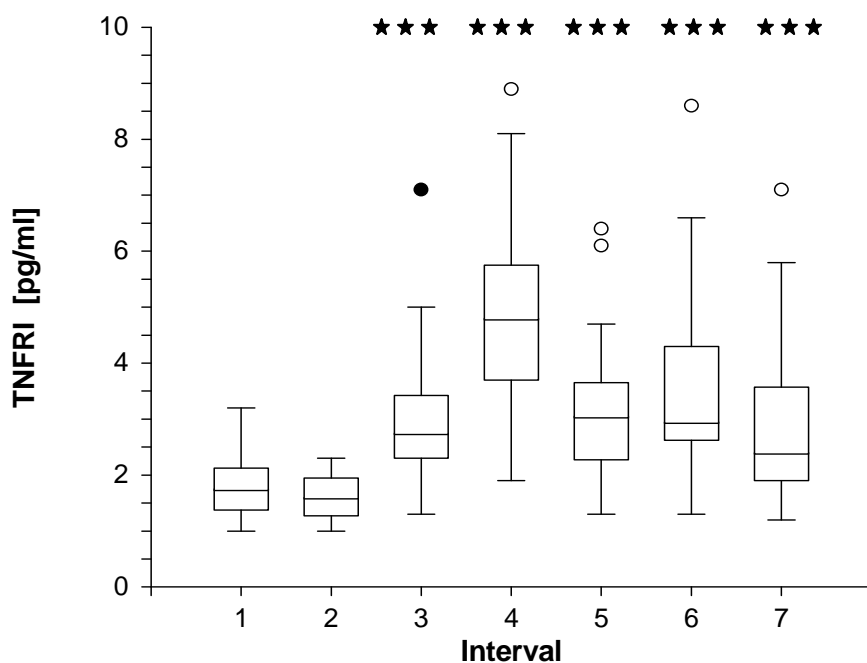
Ve skupině cCPB se významně zvyšuje po ukončení MO a zůstává tak po celou dobu sledování ($p < 0,001$) (Graf 17). U skupiny, kde byl použitý minisystém, dochází k významnému zvýšení až po ukončení operace. Změny přetrvávají rovněž v celém sledovaném období (do 7. dne) na hladině významnosti $p < 0,001$ (Graf 16).

Mezi oběma skupinami pacientů jsou patrné rozdíly v hladinách TNFRI po ukončení MO ($p < 0,01$) a po ukončení operace ($p < 0,001$). Ve skupině mCPB byly patrné nižší hodnoty v obou uvedených intervalech (Graf 18).

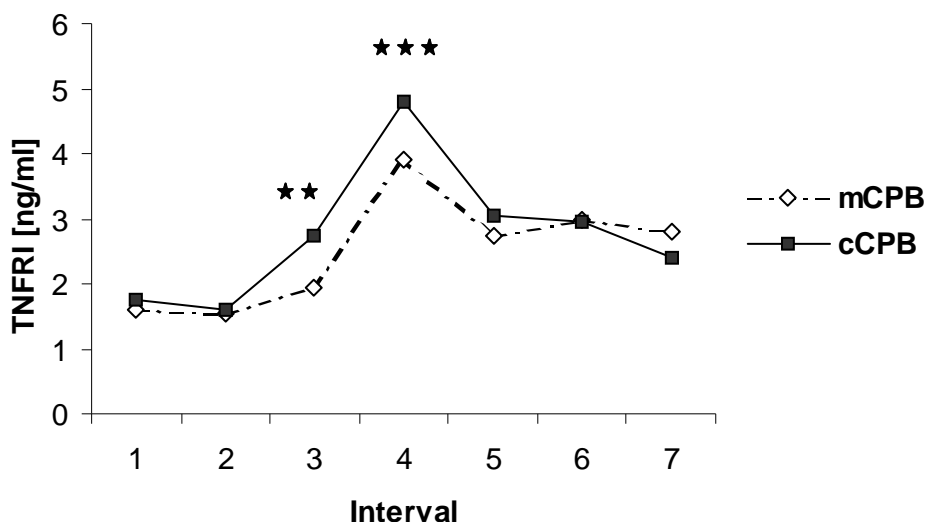
Mezi hodnotami TNFRI 3. pooperační den a výskytem PFS a její recidivy byla nalezena souvislost ($p < 0,05$). Také mezi výskytem oxygenační dysfunkce a hodnotami koncentrace receptoru 1., 3. a 7. pooperační den ($p < 0,05$; $p < 0,001$ ev. $p < 0,01$). Předoperační hodnota koncentrace TNFRI byla vyšší u diabetiků ($p < 0,01$).



Graf 16 Dynamika sérových koncentrací TNFRI v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí mCPB



Graf 17 Dynamika sérových koncentrací TNFRI v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí cCPB



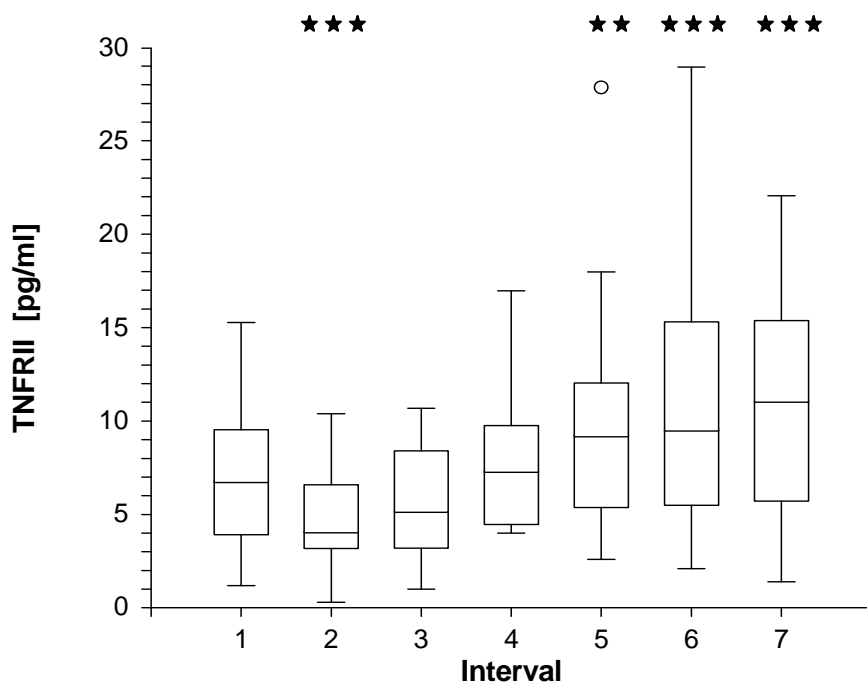
Graf 18 Porovnání sérové koncentrace TNFRI u pacientů operovaných s pomocí mCPB a cCPB

Solubilní receptor II pro TNF- α

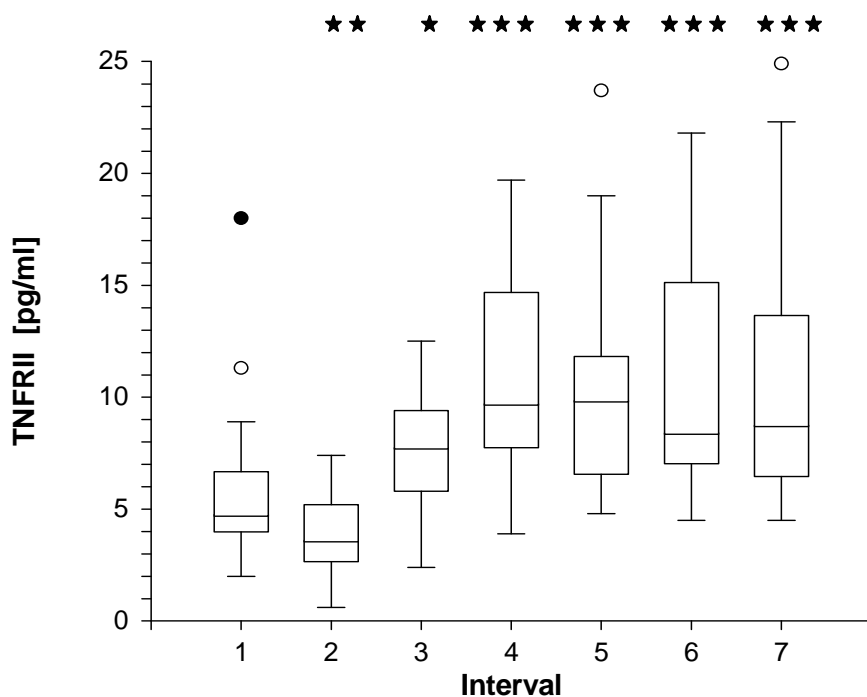
Po iniciaci MO u obou skupin hodnoty TNFRII klesají. Ve skupině mCPB dochází k postupnému vzestupu. Statisticky významně vyšší jsou hodnoty od 1. pooperačního dne s maximem 3. pooperační den ($p < 0,001$) (Graf 19). Ve skupině cCPB je významný vzestup zaznamenán již po ukončení MO a od ukončení operace do konce sledovaného období přetrvává na hladině významnosti $p < 0,001$ (Graf 20).

Při porovnání obou skupin byly zaznamenány významně nižší koncentrace TNFRII ve skupině mCPB po ukončení MO a samotné operace ($p < 0,05$) (Graf 21).

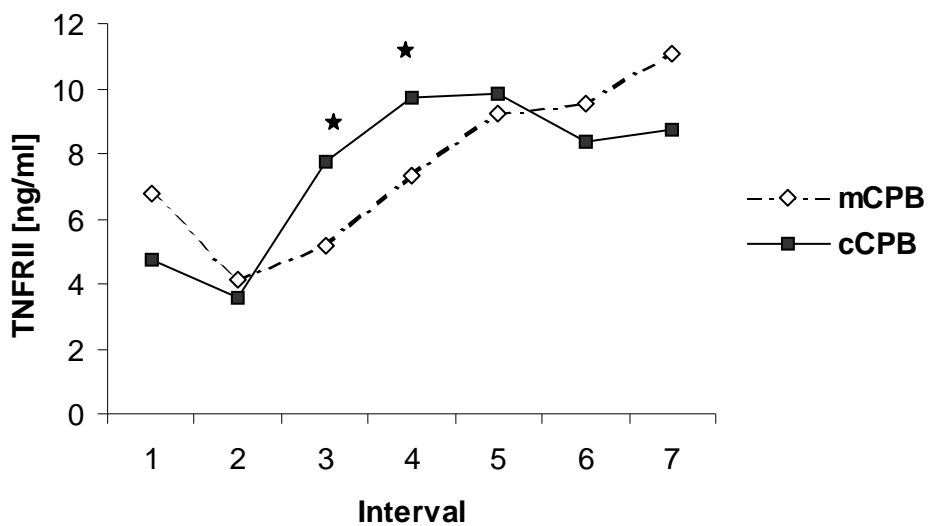
Podobně jako u TNFRI i u TNFRII byla nalezena souvislost mezi hodnotou koncentrace 3. a 7. pooperační den a četností výskytu oxypenační dysfunkce ($p < 0,05$). Také souvislost vstupní hodnoty a četnost výskytu diabetes mellitus byla nalezena u obou receptorů ($p < 0,05$). Vyšší vstupní hodnoty a hodnoty po iniciaci MO pak souvisely s nutností použití inotropní podpory na operačním sále ($p < 0,05$).



Graf 19 Dynamika sérových koncentrací TNFR II v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí mCPB



Graf 20 Dynamika sérových koncentrací TNFR II v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí cCPB



Graf 21 Porovnání sérové koncentrace TNFR II u pacientů operovaných s pomocí mCPB a cCPB

6 DISKUZE

6.1 KLINICKÝ PRŮBĚH

6.1.1 Peroperační charakteristiky - chirurgické

Obě skupiny pacientů byly srovnatelné ve sledovaných předoperačních parametrech. Jediným rozdílem byl vyšší počet provedených perkutánních intervencí u skupiny mCPB, s čímž souvisí také častější předoperační duální antiagregační léčba v této skupině.

Ve skupině mCPB nebyl součástí primární náplně koloidní roztok, také k objemové náhradě peroperačně bylo použito méně koloidních roztoků. Vzhledem k charakteru podané objemové náhrady u mCPB (krystaloidy) bylo nutné použití vyššího objemu roztoků k zajištění dostatečné cévní náplně především v závěrečné fázi operace. Také to bylo příčinou vyšší pozitivní bilance této skupiny pacientů. V literatuře je naproti tomu uváděno, že pacienti s nižším hematokritem mají větší pozitivní tekutinovou bilanci při ukončování MO v důsledku korekce relativní hypovolémie při nižší systémové vaskulární rezistenci (158). Vzhledem k tomu, že v naší práci je statisticky významně vyšší pozitivní tekutinová bilance u skupiny mCPB a hodnoty hematokritu jsou v závěru operace bez statistického rozdílu, možno předpokládat uplatnění koloidních roztoků ve skupině cCPB. Použití vyššího množství krystaloidních roztoků může být spojeno s vyšším únikem tekutiny extravazálně (do intersticia). Naopak koloidní roztoky zvyšují onkotický tlak, nemohou volně pronikat membránami a setrvávají delší dobu v cévním řečišti. K volumexpanzi v pooperačním období byl použitý hydroxyetylškrob (Voluven[®], Fresenius Kabi, Německo), který se řadí mezi plazmaexpandery a tedy vyšším osmotickým tlakem (oproti plazmě) aktivně nasává tekutiny z intersticiálního prostoru do cévního řečiště. Použití hydroxyetylškrobu je také spojováno s menší aktivací imunitního systému a poruchou hemostázy (217, 218). Toto v naší

skupině sledováno nebylo (viz kapitola 5.2). Nesledovali jsme laboratorní známky myokardiálního poškození, ale nezaznamenali jsme četnější výskyt syndromu LCO nebo nutnost použití inotropní podpory u této skupiny. Také menší aktivace imunitního systému v průběhu operace predisponuje tyto pacienty k menšímu poklesu periferní vaskulární rezistence, speciálně při absenci koronárního sání a retransfuze krve s obsahem cytokinů s následnou nižší potřebou tekutin.

6.1.2 Vedení mimotělního oběhu, hemodiluce, perfuze

Významnou změnou ve vedení perfuze je možnost použití low-flow techniky u mCPB a výrazné snížení hemodiluce v průběhu operace. I přes vedení oběhu v normotermii jsme nenašli rozdíl v laboratorních parametrech globálních známek hypoperfuze mezi oběma skupinami nemocných jak během výkonu tak i pooperačně. U mCPB skupiny je dodávka kyslíku do tkání při nižším průtoku krve mimotělním oběhem zabezpečena pravděpodobně v důsledku výrazně snížené hemodiluce, a snížení poruchy mikrocirkulace při biokompatibilnějším systému.

Rozdíly v technologii MO jsou uvedeny v kapitole 4. I přes úpravu povrchu u mCPB fosforylcholinem jsme (na doporučení výrobce) ponechali standardní antikoagulaci s hodnotami ACT nad 480 s.

Průtok pumpou je plně závislý na adekvátním venózním návratu. Ve skupině mCPB byla ke zlepšení venózního návratu použita asistovaná venózní drenáž (KAVD) v rámci použité centrifugální pumpy. Její použití, podle literatury, také snižuje spotřebu tekutin během MO a tím se také sníží nejen hemodiluce, ale i kumulace tekutin v intersticiu (145). Při vedení perfuze pomocí mCPB velmi záleželo na dostatečné náplni žilního (kapacitního) řečiště nemocného. Při nedostatečné náplni (hypovolémii), při snaze dosáhnout průtok v hodnotách kalkulovaných na povrch těla pacienta, docházelo při zvýšení otáček centrifugální pumpy, a s tím spojeným zvýšením podtlaku v žilní části systému, k pohybovým nasávacím artefaktům žilní kanyly, které zhoršovaly podmínky ke

konstrukci anastomóz. Při absenci náplně navíc nedošlo ke zvýšení průtoku krve systémem. Jedinou možností bylo zvýšit náplň systému přidáním malého množství objemu do žilní linky systému nebo, při uspokojivých hodnotách parametrů globální perfuze a hodnotách arteriálního tlaku, lehce snížit průtok systémem na 80 % z kalkulované hodnoty. S výhodou byla používána i antitrendelenburgova poloha, při které se částečně zvýšila náplň dolní poloviny těla a tím i venózní návrat. Navíc byly při této poloze příznivě vyprázdněny srdeční dutiny. V literatuře popisovaná Trendelenburgova poloha ke zvýšení venózního návratu byla bez efektu. V situaci uzavřeného systému je rezervoárem pacient. Je nezbytná souhra operátora, perfuzionisty a anesteziologa. Je nutné včas reagovat polohováním pacienta, farmakologickým ovlivněním cévního tonusu event. doplněním objemu. Při akutním snížení průtoku a absenci návratu jsme využívali objem, který byl vytlačen do sběrného kolapsibilního vaku v úvodu operace. Byl spojen se systémem přes Y spojku a byl tedy okamžitě k dispozici. K obnovení uspokojivých parametrů postačoval objem méně než 100 ml.

I přes fakt, že námi použitá skutečná hodnota indexovaného průtoku se u skupiny mCPB ($1,8 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$) pohybovala na úrovni hodnot, daných protokolem pro low-flow perfuzi ($\text{low-flow} < 1,7 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$), nezaznamenali jsme rozdíl v pooperačním průběhu mezi oběma skupinami (kapitola 5.1.2). Low-flow technika je používána při hypotermii, aby byla nižší dodávka kyslíku tkáním kompenzována jeho nižší spotřebou. U hypotermie je ale většinou použitý vyšší stupeň hemodiluce, než byl v skupině mCPB. Při nižším hematokritu klesá také viskozita krve a zlepšují se tak reologické vlastnosti studené krve. Dodávka kyslíku do tkání je funkcí průtoku a schopnosti krve transportovat kyslík. Protože se u minisystému jedná o technologii s nízkým objemem primární náplně, který jsme navíc doplnili o techniku retrográdního autologního primingu, dosáhli jsme významně vyšší hodnoty hematokritu, než je při klasickém MO, takže výsledná hodnota DO_2 se u obou skupin statisticky nelišila. Obdobně jako při

normovolemické hemodiluci nebo anémii, kdy je nižší koncentrace hemoglobinu fyziologicky kompenzovaná zvýšením srdečního výdeje k zajištění dodávky kyslíku do tkání. I když Antilla a spol. v závěru své experimentální práce uvádí, že jednoznačným faktorem, který určuje hodnotu nejnižšího bezpečného průtoku, je teplota a nikoliv hodnota hematokritu (hematokrit 20 % vs. 30 %) (136), naše práce je v rozporu s tímto závěrem. V souladu s našimi výsledky byla publikována práce švýcarských autorů, kteří dokumentovali adekvátní dodávku kyslíku do tkání při použití minisystému ve srovnání s konvečním MO i při nižším průtoku (2,1 vs 2,6 l.min⁻¹.m⁻²) při teplotě perfuze 32 °C. Nezaznamenali rozdíl v hodnotách SvO₂ u obou skupin. Jako důvod uvádí vyšší hodnotu hemoglobinu jako jeden z podstatných determinantů dodávky kyslíku do tkání, což prokázali obdobnými hodnotami dodávky kyslíku (219). U této práce byl ale použit vyšší průtok za mírné hypotermie, zatímco v naší práci jsme použili podstatně nižší průtok v normotermii. Naše práce je jednou z prvních, kdy byl použit tak nízký průtok v podmínkách, kdy teplota neklesla pod 35 °C.

U minisystému je možné vysvětlit adekvátní dodávku kyslíku do tkání také lepší biokompatibilitou celého systému a tedy menší predispozicí k dysfunkci endotelu a poruchám regulace průtoku mikrocirkulací. Při použití nižšího průtoku může také docházet k menší extravazaci a depozici tekutiny v intersticiu (132-134). Nižší stupeň tkáňového edému potom opět následně snižuje riziko tkáňové malperfuze. Změny mechanických vlastností erytrocytů a jejich následný sludging (shlukování) jsou také minimalizovány použitím technologie a absencí koronárního sání a turbulentního toku při vyšším průtoku. Právě distribuce perfuze je přitom pro oxygenaci tkání mnohem důležitější, než totální průtok krve tkání, protože heterogenita perfuze je tolerována mnohem hůř, než homogenní snížení orgánové perfuze (144).

Perfuzní tlak byl u obou skupin udržován na hodnotách mezi 50 – 70 mm Hg. Přitom u uzavřeného systému neklesal pod hodnotu 50 mm Hg a měl tendenci k vyšším hodnotám. Vazoaktivní podpora nora-

drenalinem byla u skupiny mCPB použita méně často a v menších dávkách, než u cCPB. Vysvětlením může být nejen uzavřený okruh (protože efektivní náplň u minisystému je vlastně menší), ale i lepší biokompatibilita a nižší hemodiluce. V důsledku snížené viskozity krve je hemodiluce spojená s poklesem totální periferní vaskulární rezistence (150). Mechanismus souvisí s uvolňováním NO z endotelu. Při progresivní hemodiluci dochází k signifikantnímu poklesu krevního tlaku s následnou potřebou vazopresorů. Vyšší hematokrit peroperačně u skupiny mCPB mohl proto přispět k peroperačnímu snížení množství použitého noradrenalinu. Také použití koronárního sání u skupiny cCPB může být příčinou snížení SVR po retransfuzi nerecuperované krve s vysokým obsahem cytokínů. Vazodilatace je proporcionální s aktivací imunity (80).

Distribuce průtoku byla popsána u hypotermického MO (147). V normotermii již pravděpodobně nebude průtok centralizován v důsledku absence periferní vazokonstrikce. Použití vazokonstrikčních látek redistribuuje průtok do mozku na úkor periferních tkání (kůže, kosterní svaly) a viscerálních orgánů (132, 149). I přes nižší průtok u skupiny mCPB byla nižší spotřeba vazoaktivních látek, takže byla pravděpodobně dostatečně perfundována nejen mozková tkáň ale i viscerální orgány a periferní tkáně. Po ukončení MO byl významně nižší deficit bází u skupiny mCPB, což může ukazovat na lepší perfuzi. I když ani u skupiny cCPB hodnoty deficitu bází nesvědčily pro metabolickou acidózu, dochází zde, pravděpodobně v důsledku redistribuce průtoku při vyšších dávkách použitých katecholaminů, ke zhoršení perfuze periferie. Zdá se, že v periferní tkáni (především ve svalech) je v normotermii, i přes svalovou relaxaci a celkovou anestezii, zachován jistý stupeň metabolismu. Při hypoperfuzi při periferní vazokonstrikci (predilekčně ve svalech) se ve tkáních hromadí metabolity anaerobního metabolismu, které jsou následně po ohřátí na 37 °C a obnovení vlastního oběhu, vyplaveny do cirkulace. Hypoperfuze periferních tkání po redistribuci průtoku tak může přispět k rozvoji metabolické acidózy v pooperačním období (149).

Snaha o minimalizaci podání krevních transfuzí a zlepšení perfuze v podmínkách normotermie vyúsťuje v již vzpomínané snížení hemodiluce. V souboru mCPB tvořila primární náplň jen 2/3 objemu oproti klasickému oběhu a další téměř 1/3 byla ještě nahrazena krví pacienta metodou RAP. Dosáhli jsem tím hematokrit 33 ± 3 % u mCPB vs 25 ± 3 % u cCPB. Tato hodnota poskytuje dostatečnou kapacitu pro přenos kyslíku bez limitace reologických vlastností krve v prostředí normotermie. V závěru operace již v důsledku volumexpanze náhradními roztoky nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v hodnotách hematokritu, i když koncentrace hemoglobinu byla ještě stále statisticky vyšší u skupiny mCPB (Graf 1 a 2).

Princip RAP, který jsme použili u minisystému, byl popsán v metodice. Nezaznamenali jsme technické komplikace. Přechodnou hypotenzi jsme řešili změnou polohy pacienta (Trendelenburgova poloha) ev. infuzí cca 100 ml tekutiny nebo podáním malé dávky noradrenalinu (do 5 μ g). Je to jednoduchá a efektivní metoda snižování hemodiluce. Kombinací této techniky, nízké primární náplně a maximálního zkrácení hadicového systému byly, i podle očekávání, v průběhu perfuze u této skupiny dosaženy vyšší hodnoty hematokritu a koncentrace hemoglobinu (Graf 1 a 2). Výsledky použití RAP uváděné v literatuře jsou slibné. V randomizovaných studiích byla zaznamenána signifikantně menší spotřeba alogenních krevních transfuzí. Je proto doporučeno jeho použití v rámci multimodálního přístupu šetření autologní krve v kardiochirurgii (94). Selhání této techniky (pokles hematokritu v závěru operace) někdy možno připsat vyšší peroperační aplikaci krystaloidů ze strany anestezie (167).

V literatuře ojediněle popisované nasátí vzduchu do okruhu minisystémů s následnými technickými komplikacemi (194) jsme v naší skupině nezaznamenali. Systém Synergy[®] je opatřen odstraňovačem bublin (bubble trap) v žilní části systému. Žilní kanylu v PS jsme navíc zajišťovali dvěma cirkulárními stehy.

6.1.3 Pooperační komplikace

Mortalita, hospitalizace, pobyt na JIP

Délka pobytu na JIP i celková hospitalizace byly standardní pro uvedenou diagnózu na našem pracovišti a neodlišují se od údajů, uvedených v Národním kardiochirurgickém registru za rok 2005. Mezi oběma skupinami nebyl nalezen statistický rozdíl obdobně jako u srovnání obou technologií, uváděných v některých menších studiích (194, 199, 203, 206, 220). Většina studií, včetně dvou největších, ale významné zkrácení doby hospitalizace a/nebo pobytu na JIP při použití technologie minioběhu popisuje (184, 208, 210, 221). Srovnání mezi jednotlivými pracemi je ale značně obtížné vzhledem k různým kritériím a předpokladům k překlady event. propuštění pacienta na jednotlivých pracovištích. Z naší zkušenosti je často pobyt na JIP limitován provozními požadavky a dalšími místními podmínkami. Pro potřeby studie nebyl vypracován žádný speciální protokol, který by se lišil od standardně zavedeného postupu na našem pracovišti. Důvodem byla snaha vyhnout se zkreslení výsledků.

30-denní a nemocniční mortalita v naší skupině je srovnatelná s mortalitou udávanou v literatuře (2 %). Roční mortalita je udávaná mírně nižší (cca 3 % vs. 7,4 %) než v naší skupině nemocných (222). 30-denní mortalita uváděná v Národním kardiochirurgickém registru se v roce 2005 pohybuje v rozmezí 2,2 % - 2,5 %. Při srovnání miniinvazivního a konvenčního oběhu je v řadě prací nemocniční mortalita v obou skupinách srovnatelná. Dvě největší práce (obě víc než 1000 pacientů) uvádějí rozmezí 2,1 %– 3,3 % (208, 210). Metaanalýza potvrzuje pouze trend k mírně nižší mortalitě bez statistické významnosti u minioběhů (1,1 % vs. 2,2 %) (212). V práci, která srovnává obě technologie u CABG u rizikových nemocných, byla pozorována rovněž nižší mortalita 4,1 % vs 6,8 % u miniinvazivního oběhu, ale opět bez statistické významnosti ve skupině 236 pacientů (214).

Myokardiální komplikace

Ve sledovaných klinických ukazatelích myokardiálního poškození nebyl nalezen statistický rozdíl mezi oběma skupinami navzdory použití rozdílné techniky peroperační ochrany myokardu. Kromě adekvátní kardioplegie je jedním z dalších hlavních rizikových faktorů rozvoje peroperační myokardiální dysfunkce již předoperačně přítomná dysfunkce myokardu. Při srovnání obou skupin nebyly nalezeny rozdíly v předoperačních hodnotách EF levé komory nebo v jiných rizikových faktorech rozvoje myokardiální dysfunkce po kardiochirurgické operaci (ženské pohlaví, věk nad 70 let, anamnéza DM a CHOPN, předoperační IM, nemoc tří tepen, postižení kmene LCA) (Tab. 9, 10, 11).

Tranzientní dysfunkce LK různého stupně je přítomna po srdeční operaci téměř vždy a to jak u pacientů se zachovalou, tak i sníženou systolickou funkcí levé komory srdeční předoperačně. V souvislosti s MO dochází k poškození myokardu v důsledku systémové zánětové odpovědi, inadekvátní peroperační ochraně (kardioplegie) a koronárních mikroembolizací (223), event exacerbace ischemie při následné reperfuzi a ohřátí myokardu při výrazné hemodiluci. Vždy dochází k ischemickému poškození myokardu různého stupně, v krajním případě až k infarktu myokardu (IM). Výsledkem je pak subklinická forma kontraktilní dysfunkce (vysoké plnicí tlaky při invazivní hemodynamické monitoraci) nebo plně rozvinutý syndrom nízkého minutového výdeje (LCO). Projevem může být už peroperační hemodynamická nestabilita a nemožnost (event. komplikované) odpojování od MO s nutností inotropní podpory a/nebo s nutností zavedení mechanické srdeční podpory. Rozvoj syndromu nízkého minutového výdeje často přichází až v průběhu následné péče. Podle literárních údajů je v peroperačním období použita inotropní podpora u 30 - 50 % pacientů po CABG event. více než u 50 % pacientů po chlopenní chirurgii v závislosti na zvyklostech pracoviště a indikaci (224). Některá pracoviště používají inotropní podporu při odpojování od MO rutinně. Použití inotropik je ale spojeno s vyšším výskytem tachyarytmií a také se zvýšenou spotřebou kyslíku myokardem.

Pacienti s LCO mají vyšší počet perioperačních IM a vyšší peroperační mortalitu (225). Také 30-denní (hospitalizační) mortalita je asociována s nutností použití inotropik při instabilní hemodynamice a poruše komorové funkce (226).

Při hraniční levostranné ventrikulární funkci se uplatňují kompenzační mechanismy. Patří mezi ně zvýšení srdeční frekvence, kontraktility, cévního tonu, elevace preloadu a afterloadu. Jsou výsledkem aktivace sympatiku a produkce endogenních katecholaminů. Často stoupá spotřeba kyslíku myokardem, což může dále zhoršit jeho funkci. Po vyčerpání těchto mechanismů dochází ke zhoršení oxygenace v důsledku plicní kongesce, k poškození renálních funkcí a oligurii a k metabolické acidóze. Myokardiální funkce se nejčastěji zhoršuje v průběhu 6. – 8. hodiny po operaci. Do normy se vrací v průběhu 24 hodin (227). V průběhu této doby je často nutné přechodné nasazení inotropní podpory.

Incidence myokardiální dysfunkce je častější u pacientů s kompromitovanou systolickou a/nebo diastolickou funkcí levé komory předoperačně. V klinických a experimentálních studiích byla potvrzena korelace mezi dobou globální ischemie a extenzí nekrózy a apoptózy myokardiálních buněk a také stupně komorové dysfunkce po reperfuzi (226). Mezi rizikové faktory patří také ženské pohlaví, věk nad 70 let, anamnéza DM a CHOPN, předoperační IM, nemoc tří tepen, postižení kmene LCA, reoperace a urgentní operace (224, 228).

I přesto, že jsme cíleně nesledovali laboratorní známky myokardiálního poškození, lze říct, že technika IAWBC má uspokojivé klinické výsledky porovnatelné se studenou krevní kardioplegií, která je v současnosti užívána na většině pracovišť včetně našeho. Při použití této techniky nedochází jenom k diastolické zástavě, ale je také podpořen aerobní metabolismus myokardu (tzv. aerobní zástava). Už v minulosti bylo ve studiích prokázáno, že srdeční zástava při teplotě 37 °C snižuje spotřebu kyslíku o 90 % (viz kapitola 2.7.1). Hypotermie má navíc negativní důsledky na energetický metabolismus, enzymatické funkce a stabilitu biomembrán (175). Výhodou této techniky je také nenáročná

technické provedení. Není potřeba použít výměník tepla ani míchat roztoky. Námi použitý protokol, který publikoval Calafiore, je přesný a nenáročný. 15-20 minutové intervaly mezi aplikací byly dostatečné k zabezpečení ochrany myokardu a také poskytovaly dostatek času ke konstrukci anastomóz obdobně jako u studené techniky. Při absenci zevního chlazení myokardu ledovou tříští je také minimalizováno chladové poškození frenického nervu. Četné práce hovoří o minimalizaci myokardiálního poškození při použití této techniky (viz kapitola 2.7.1). Calafiore poukázal také na lepší klinické výsledky této metody a to obzvláště u pacientů se systolickou dysfunkcí (175). Přesto se nám v naší skupině pacientů, i v kombinaci se systémem, který vykazuje větší biokompatibilitu, nepodařilo statisticky prokázat klinicky zaznamatelné snížení peroperačního poškození myokardu.

Nicméně ve skupině mCPB byly zaznamenány výrazně nižší sérové koncentrace prozáněťových cytokinů (viz kapitola 5.2). Uvádí se, že některé z nich jsou uvolňovány především ze samotných ischemických kardiomyocytů, ale také z mastocytů a rezidentních makrofágů v myokardu. Ve fázi reperfuze jsou následně vyplavovány do systémové cirkulace s ovlivněním vrcholových sérových koncentrací (5, 223). Zpětně pak negativně ovlivňují funkci myokardu. Použití teplé krevní kardioplegie vede ke snížení záněťové reakce na MO (srovnáno se studenou krystalickou kardioplegií) (229). Otázkou zůstává, do jaké míry je snížení produkce cytokinů ovlivněno hypotermií a samotnou aerobní nebo anaerobní zástavou. Sérové koncentrace mediátorů korelují víc s délkou trvání aortální svorky než samotnou délkou trvání MO. To také svědčí o větším vlivu ischemie a reperfuze, než vlivu kontaktu krve s umělým povrchem. Závislost na době trvání aortální svorky je ale zjevná především při délce jejího trvání nad 60 - 100 minut (16). V naší skupině se délka trvání kardioplegické zástavy u obou skupin statisticky nelišila a v průměru nepřesahovala 40 minut. V námi sledované skupině je proto možné předpokládat výraznější účinek vlivu technologie systému (úprava povrchu, centrifugální pumpa, uzavřený okruh).

Hodnota hematokritu během operace má také vliv na potenciální rozvoj myokardiální ischemie s následnou dysfunkcí. Hodnoty pod 20 % jsou spojeny se zvýšenou četností pooperačního LCO syndromu se všemi důsledky. Riziko poškození stoupá u preexistující systolické dysfunkce (155, 156). Vzhledem k tomu, že u našich nemocných neklesl hematokrit pod 20 % v obou skupinách, je pravděpodobně rozhodující ochrana myokardu a hemodiluce má menší význam.

Ve srovnání minisystémů s konvenčním systémem je v literatuře uveden vliv nové technologie na snížení hodnot laboratorních známek myokardiálního poškození. V jednotlivých pracích jsou použité rozdílné metody ochrany myokardu ale převládá použití teplé krevní kardioplegie. Teplá krevní kardioplegie a použití systému MECC® s vlivem na nižší hodnoty troponinů a myokardiální frakce CK jsou uváděny nejčastěji (77, 220, 221). To platí i při použití studené krevní kardioplegie u těchto systémů, kdy byla zaznamenána nižší hodnota troponinu I (a také nutnosti použití inotropní podpory) a to na skupině více než 1000 pacientů (208). Také u systému ISS® v kombinaci s kardioplegií podle Calafioreho byly na malém souboru pacientů prokázány nižší koncentrace CK (186). Ranucci a spol. ve své práci uvádí nižší počet IABP, komorových arytmií a srdeční zástavy po použití minisystému na skupině cca 1500 pacientů. Použil systém tzv. intraoperačního ECMO® a krystaloidní nebo studenou krevní kardioplegii (210). Jiná menší práce prokazuje u pacientů po použití minisystému (MECC®) a teplé krevní kardioplegie bezprostředně po operaci vyšší hodnoty srdečního indexu a nižší SVR a PVR (184). Jen ojediněle nebyl v menších studiích prokázán vliv na použití inotropik (194, 203). I samotné použití fosforylcholinového povrchu je spojeno s menším rizikem tromboembolických komplikací včetně IM (127, 128).

Tekutinná terapie je důležitou složkou v korekci hemodynamiky. Preload je podle Frank-Starlingova mechanismu důležitým determinantem srdečního výdeje. Optimalizace srdečního výdeje je esenciální u pacientů se sníženou kardiální rezervou. Z parametrů preloadu byl u obou skupin monitorován centrální žilní tlak. Jeho přínos je především po zhodnocení

v kontextu s ostatními klinickými parametry oběhového systému. U obou skupin nebyl rozdíl v měřených hodnotách v perioperačním období. Nutnost podávání tekutin pooperačně byla také u obou skupin srovnatelná.

V průběhu a po srdeční operaci dochází k velkému transkapilárnímu přesunu tekutin a jejich depozici do intersticia. Důvodem je zvýšení systémového venózního tlaku, tekutinová nálož a snížení koncentrace plazmatických proteinů (diluce, adsorbce na povrch MO) a především zvýšení kapilární permeability (leak syndrom) v rámci zánětové reakce. Nutnost podávání tekutin je tedy také určena extravaskulárním únikem tekutin a vazodilatací. Únik tekutin je tranzientní, nicméně orgánová depozice tekutin je zdrojem poruchy funkce orgánů. Při zmnožení extravaskulární plicní vody dochází k poruše oxygenace, cerebrální edém je příčinou změn neurobehaviorálních funkcí, hepatická kongesce může způsobovat pooperační ikterus, splachnická ileus a renální zhoršení funkce ledvin. Také myokardiální edém spolupůsobí při ischemicko-reperfučním poškození. Myokardiální funkce se normalizuje většinou po 6 – 12 hodinách, kdy je možné vysadit inotropní podporu. Pozorovali jsme vyšší pozitivní tekutinovou bilanci v operační den na JIP ve skupině mCPB. Důvodem ale byla nižší diuréza (viz kapitola 5.1) a nikoliv extravaskulární únik tekutin. Podkladem pro toto tvrzení je menší aktivace imunitního systému, předpokládán vyšší onkotický tlak plazmy při menší diluci plazmatických bílkovin a jejich menší adsorbci v systému s povrchovou úpravou. Srovnatelný byl také klinický průběh (orgánová dysfunkce) a úhrnná tekutinová bilance v operační den, což také svědčí proti generalizaci úniku tekutin v této skupině.

Parametry acidobazické rovnováhy v pooperačním období do jisté míry také hovoří o stavu perfuze tkání a tedy do jisté míry i o myokardiální funkci. Hodnoty BE a laktátémie nevykazovaly statisticky významný rozdíl. Naproti tomu jiný parametr globální hypoperfuze - ScvO₂ byl statisticky významně nižší ve skupině mCPB. Jde o stále kontroverzní parametr. Polemika se týká jak způsobu měření (kontinuální

vs intermitentní), tak především polohy katetru. Hodnoty pod 60 % jsou považovány za známku hypoperfuze orgánů. ScvO₂, jako méně invazivní náhrada za saturaci smíšené žilní krve, není jen zhodnocením dodávky kyslíku, ale také jeho spotřeby (230).

Pooperační fibrilace síní

V našem souboru byla četnost pooperační fibrilace síní (PFS) na horní hranici udávaného rozpětí v literatuře z 90. let (231-233). Po srovnání obou skupin se nám nepodařilo statisticky prokázat vliv použité technologie na její výskyt, recidivu, nebo trvání. Téměř všichni pacienti měli při propuštění z nemocnice obnovený sinusový rytmus. Předoperační rizikové faktory byly rovněž u obou skupin srovnatelné (věk, předchozí anamnéza fibrilace síní, β-blokátory v chronické medikaci) (Tab. 9, 10, 11). Také délka trvání kardioplegické zástavy byla u obou skupin bez statisticky významného rozdílu (Tab. 18).

Incidence PFS udávaná v literatuře, je závislá jednak na metodice (sledovaná populace, definice arytmie, typu a délce monitorace), na typu operace a rovněž na datu publikace. Všeobecně je možno říci, že PFS se vyskytuje mnohem častěji po chlopenních a kombinovaných výkonech (40 - 60 %) než po izolovaném CABG (234). PFS po CABG se vyskytuje ve 20 - 40 % (231-233). Navzdory lepší perioperační péči (operační techniky, anesteziologická a pooperační intenzivní péče) a farmakologické profylaxi byl pozorován nárůst ve výskytu PFS v 90. letech minulého století. Tento fenomén je vysvětlován zvýšením průměrného věku nemocných, indikovaných k operaci (231). Arytmie se obvykle objevuje v průběhu prvních sedmi pooperačních dní a přetrvává nejčastěji tři týdny po srdeční operaci. Vrchol incidence po CABG je druhý až třetí pooperační den (235).

Tachykardie je většinou dobře tolerována, ale u některých nemocných zhoršuje hemodynamické parametry ve smyslu zvýšeného rizika srdečního selhání a hypotenze. I při dobré toleranci ale trojnásobně zvyšuje riziko embolizační příhody (především u pacientů s nízkým srdečním výdejem) (234, 236). PFS zvyšuje další morbiditu, je spojena

s vyšší incidencí infekcí, renálních dysfunkcí, encefalopatií a CMP pooperačně. Prodloužení hospitalizace, pobytu na JIP, zvýšený počet readmisí na JIP a prodloužená doba ventilace vedou k zvýšení celkových nákladů na léčbu. To je, vzhledem k četnosti komplikace, nezanedbatelný faktor. Rovněž se zvyšuje nemocniční i pozdní mortalita těchto pacientů (237, 238).

Mezi rizikové faktory vzniku PFS patří vysoký věk, předchozí anamnéza arytmií, plicní dysfunkce s nutností delší arteficiální ventilace pooperačně, stenotické postižení pravé koronární tepny, chlopenní chirurgie, elevace předoperačních hodnot BNP, prodloužení vlny P (EKG křivka), absence beta-blokátorů v pooperační medikaci. Ventováním přes pravou horní plicní žílu, dlouhá doba kardioplegické zástavy, hluboká hypotermie a pooperační pacing pravé síně rovněž predisponují ke vzniku PFS (234, 236).

Patofyziologické mechanismy jsou pochopeny jen částečně. Konvenční teorie je založena na principu četných reentry okruhů ve svalovině síní, které jsou asynchronní, vedou vzruch rozdílnou rychlostí při různé délce refrakterní fáze (poruchy vedení vzruchu a repolarizace). Nehomogenní disperze refrakterní fáze ve tkáni síní vede k funkčním blokům v jednotlivých okrscích tkáně. Tento proces je podporovaný progresivní fibrózou (častější ve vyšším věku), dlouhodobým objemovým přetížením síní a některými situacemi, které přináší konvenční kardiologická operace (kanylace, kardioplegická zástava). U revaskularizace na bijícím srdci hraje pravděpodobně větší roli tonus autonomního nervového systému. Rozvoj FS vede ke strukturálním a elektrickým změnám ve svalovině síní (remodelaci). Tyto změny pak dále udržují arytmií. Elektrické změny jsou přítomné již za několik málo hodin od vzniku FS, strukturální změny začínají s odstupem týdnů. Kardioverze po 24 hodinách ale již bývá obtížnější (239).

V etiopatogenezi PFS zůstává ale několik entit, které jsou ovlivnitelné technikou a způsobem vedení MO. Patří sem zejména ischemie síní při inadekvátní ochraně myokardu, distenze síní při

přesunech tekutin, inflamace, oxidační stres a metabolické změny (hypoxie, hypokalémie...), aktivita sympatického nervového systému, manipulace se srdcem, incize svaloviny síní, kanylace horní plicní žíly. Byl prokázán nižší výskyt PFS při menší manipulaci se síněmi a poruchy vedení v důsledku inflamace byly pozorovány v okolí incize (kanylace) síní (235).

Neprokázali jsme rozdíl v četnosti vzniku PFS i přes použití rozdílné techniky peroperační ochrany myokardu. Calafiore uvádí, že použití IAWBC vedlo k výraznému snížení pooperační morbidity a to včetně výskytu arytmií (175). Bylo prokázáno, že teplá krevní kardioplegie pomáhá udržet autonomní sympatickou funkci myokardu po kardioplegické zástavě (180), což by také mohlo přispívat ke snížení incidence PFS. Jednou z příčin vzniku arytmií se ojediněle uvádí i distenze síní při nedostatečné venózní drenáži. Ve skupině mCPB jsme použili asistovanou venózní drenáž. Přesto jsme ani ve skupině cCPB, kde byla žilní drenáž řešena bez podpory - samospádem (gravitací), jsme nezaznamenali technické problémy ve smyslu nedostatečného žilního návratu s distenzí srdečních oddílů. V současné době se navíc i u konvenčního MO v otevřené modifikaci používá standardně VAVD. Případný větší vliv asistované venózní drenáže na sníženou incidenci PFS zatím prokázán nebyl.

V menší studii, srovnávající minisystém a konvenční MO při použití stejného systému a srovnatelného souboru pacientů jako v naší práci, nebyl nalezen rozdíl ve výskytu PFS (240). Podobný výsledek byl také v závěru práce s použitím systému Resting Heart® a souboru kolem 100 pacientů (216). I když zatím bez podpory metaanalýz, větší studie (skupiny větší než 1000 a 1500 pacientů) prokazují také menší četnost této arytmií. Práce použily systém MECC® a intraoperační ECMO® (208, 210). Slibné výsledky těchto dvou studií jsou založeny na důkazech, podporujících úlohu zánětové reakce v patogenezi rozvoje a udržování PFS (235, 241). Koncentrace IL-6 po MO jsou signifikantně vyšší ve skupině pacientů s PFS (235). V naší práci jsme závislost mezi IL-6 a PFS

neprokázali. Naopak byla pozorována závislost mezi PFS a TNFRI a částečně TNFRII (5.2). Genetický polymorfismus s predispozicí vyšších koncentrací IL-6 spolu s perioperační indukcí zánětu (242) a nebo vyšší produkce cytokinů u seniorů predisponuje tyto pacienty k facilitaci zánětových změn myokardu a tedy i k častější a rezistentnější PFS. IL-6 se podílí na vzniku arytmií také ovlivněním endokrinního a nervového systému (243). Nezdá se ale, že produkce IL-6 v kardiochirurgii je závislá především na MO. Srovnání koncentrací IL-6 u MO a OPCAB poukazuje na pravděpodobný dominantní vliv chirurgického traumatu. Tak jako v dalších, i v naší studii, jsme prokázali vliv na snížení produkce IL-6 při změně technologie MO (viz kapitola 5.2). Starší populace pacientů, která se stává dominantní skupinou v kardiochirurgii, nejenže je zatížena vyšším výskytem PFS, ale také tuto arytmií hůře toleruje. Jistě proto snížení zánětové reakce právě u této populace nemocných může přinést výraznější rozdíly ve výskytu této arytmiie a ostatních komplikací, které s sebou přináší.

Plicní komplikace

Ve sledovaných ukazatelích se nám nepodařilo prokázat vliv použité technologie MO na pooperační plicní funkci. Pacienti obou skupin se nelišili v rizikových faktorech rozvoje plicních komplikací – věk, přidružená onemocnění, podané krevní transfuze... (Tab. 9, 10, 11, 29). Také bilaterální odběr mamárních tepen byl pouze u jednoho pacienta v každé skupině. Jediným rozdílem bylo častější provedení levostranné pleurotomie u pacientů ve skupině mCPB. Souvisí to se zvykem a preferencí operátora (protažení mamární tepny pleurou). Do otevřené pleurální dutiny byl vždy zaveden hrudní drén ke kontrole krvácení a k podpoře reexpanze plicního parenchymu po uzávěru hrudní dutiny. Po příjmu na JIP již u pacientů nebyla podávána svalová relaxancia. Výsledky tekutinové terapie jsou uvedeny v části 5.1.2 (Tab. 22).

MO hraje roli v etiopatogenezi širokého spektra pooperačního plicního poškození. Incidence těchto komplikací může kolísat v širokém

intervalu klinicky nedetekovatelných stavů až po těžké plicní selhání. Incidence rozvoje ARDS je relativně nízká (1 – 2 %), ale mortalita této komplikace je víc než 50 % (244). Subtilní stupně plicní dysfunkce se vyskytují podstatně častěji, často jsou důvo-dem protrahovaného narušení výměny plynů a prodloužené doby umělé plicní ventilace (UPV). Na základě samotné komplikující dysfunkce ale i sekundárně v důsledku prodloužené UPV se zvyšuje rovněž morbidita vedoucí k prolongované rekonvalescenci a hospitalizaci (245).

Mezi rizikové faktory plicní dysfunkce v kardiochirurgii a prodloužení UPV pooperačně (včetně nutnosti reintubace) patří, podle údajů z literatury, množství stavů, komorbidit a pooperačních komplikací. Mezi předoperační rizikové faktory jsou zařazeny: věk nad 75 let, BMI nad 30, chronická nemoc bronchopulmonální, nikotinismus, diabetes mellitus, kongestivní srdeční selhání, preexistující renální selhání a chronická dialýza, střední tlak v plicnici nad 20 mm Hg, snížení ejekční frakce levé komory, nízká hodnota albuminu, UPV v předchozích 7 dnech, emergentní operace. Peroperačně je to nutnost zavedení IABP, masivních krevních transfuzí, hematokrit pod 30 %, prodloužení operace a MO nad 140 min. Pooperační rizika jsou sepse, endokarditida, gastrointestinální krvácení, CMP, hluboká sternální infekce, apod. (246).

Rozvoj plicní dysfunkce po MO je připisován především aktivaci imunity při styku krve s umělým povrchem systému a také v důsledku ischemicko-reperfuzního poškození. Imunitní mechanismy jsou odpovědné za poškození alveolární a kapilární membrány a poruchu permeability. Minisystémy snižují zánětovou reakci několika úpravami, což jsme také prokázali v laboratorní části práce (viz kapitola 5.2). Globální myokardiální ischemie a reperfuze myokardu způsobují masivní uvolnění cytokinů v myokardu, který se tak stává jejich největším zdrojem. Transpulmonální gradient cytokinů (rozdíl koncentrací cytokinů v pravé síni, systémové krvi a levé síni) poukazuje na to, že plicní tkáň tyto mediátory spotřebovává (22). Zlepšení peroperační ochrany myokardu by mohlo vést ke snížení zátěže plicní tkáně cytokiny, uvolňujícími se

z ischemických myokardiálních buněk a rezidentních makrofágů. V četných pracích je prokázáno zlepšení ochrany myokardu při použití teplé krevní kardioplegie, kterou jsme použili ve skupině mCPB. Některé práce hovoří o větší produkci cytokinů v plicní tkáni v důsledku MO oproti systémové produkci (alveolární makrofágy vs plazmatické monocyty) (13). V reperfuční fázi při on-pump CABG byl v krvi z plicních žil zaznamenán významný vzestup koncentrace prozáněťových cytokinů (IL-6, IL-8). Otázkou zůstává, do jaké míry je plicní produkcí ovlivněna systémová koncentrace cytokinů. Za poškození endotelu jsou odpovědné především aktivované a sekvestrované leukocyty a jejich produkty (247). Následné zvýšení úniku tekutiny extravaskulárně vede k plicní dysfunkci, klinicky manifestované zhoršením oxygenačních parametrů. Zvýšení plicní permeability má úzký vztah nejenom k formaci plicního edému, ale také alveolární akumulaci proteinů a facilitaci sekvestrace záněťových buněk (245). Zvýšení objemu extravaskulární plicní vody napomáhá také diluce plazmatických bílkovin s poklesem onkotického tlaku. U minisystémů je předpoklad nižší diluce s pozitivním účinkem na extravazaci tekutiny. Dalším parametrem, zhoršujícím plicní funkce, je zvýšení plicní vaskulární rezistence. I když je exaktní mechanismus vzniku plicní hypertenze v důsledku použití MO nejasný, některé práce poukazují na vliv plicní vaskulární endoteliální dysfunkce. Poškození endotelu se manifestuje neefektivní endoteldependentní vazodilatací. Poškození plicního parenchymu v důsledku podaných transfuzí (TRALI) patří v kardiochirurgii mezi významné a nezanedbatelné činitele. Vzniká v důsledku degranulace neutrofilů sekvestrovaných v plicní vaskulatuře.

Je prokázáno, že minisystémy mají potenciál ke snížení záněťové reakce organismu během MO. Na zhodnocení jejich vlivu konkrétně na plicní funkce bylo ale zaměřeno jen málo prací. Van Boven a spol. prokázali na skupině 10 pacientů operovaných s pomocí systému MECC® nižší hodnoty pneumoproteinu jako ukazatele poškození alveolo-kapilární membrány. Kromě pozitivního vlivu na záněťovou reakci, je také redukován rozdíl v hydrostatické kapilární difuzi v důsledku snížené

osmolarity při redukci primingu a aktivní venózní drenáži (206). V jiné práci se souborem 100 pacientů byl zjištěn mírně vyšší oxygenační index bezprostředně po operaci ale dále až do pátého pooperačního dne již rozdíly v oxygenační funkci plic zjištěny nebyly. (203). V práci Kofidise byla pooperačně ve skupině, kde byl použit systém MECC[®], zaznamenána lepší usilovná vitální kapacita za jednu sekundu (220). Klinický význam minisystémů byl jednoznačně prokázán (metaanalýzy) ve snížení spotřeby krevních derivátů (211-213). Snížení zátěže organismu transfuzí pravděpodobně také snižuje zánětovou odpověď a plicní poškození. Přes tyto teoretické předpoklady několik menších prací vliv použití některého z minisystémů na trvání UPV neprokázalo (184, 194). Naopak větší práce na přínos této technologie a zkrácení doby UPV poukazují (208, 216).

Renální komplikace

Během operace s MO dochází vždy k určitému stupni poškození renálních funkcí. Léze je většinou charakterizovaná depresí glomerulární filtrace s rozvojem pooperační azotémie. Méně často dochází k protrahovanému těžkému exkrečnímu selhání poškozením tubulárních funkcí, které nelze detekovat ze změn koncentrací kreatininu (248). Použití MO je nezávislý rizikový faktor vzniku rozvoje pooperačního akutního renálního selhání, především u pacientů s poškozením renálních funkcí již předoperačně (249, 250). Vliv MO na rozvoj akutního poškození ledvin (AKI) je ve velké míře spojen s dramatickými hemodynamickými změnami během perfuze a stejně tak je aktivován imunitní systém, který iniciuje nebo zesiluje renální poškození (84). Podle intenzity inzultu a stupně preexistující renální dysfunkce může dojít k široké škále poškození ledvin od subklinického až k selhání jejich funkce s nutností použití eliminačních technik.

Mírné tranzientní poškození renálních funkcí (kreatinin do 5 mg/100 ml) se vyskytuje po cca 30 % srdečních operací s MO. Je spojeno se zvýšenou mortalitou (7 - 38 %) (249). Akutní renální selhání (ARI) je nejčastěji definováno jako vzestup kreatinémie o 50 % výchozí hodnoty.

Jeho incidence je v kardiochirurgii udávána v širokém rozmezí 1 – 40 % v závislosti na definici a kritériích ARI (250). Kromě použití MO je dalším významně ovlivňujícím faktorem typ výkonu. CABG má nejnižší incidenci ARI (2,5 %). Výskyt stoupá u výkonů na chlopních (2,8 %) a ještě čtenější je po kombinovaných výkonech (4,6 %) (84). Mortalita u pacientů s ARI se pohybuje v rozmezí od 15 do 30 %. Nutnost použití eliminačních metod je 1-5 % (153, 250, 252). U této skupiny pacientů je pak mortalita mnohonásobně vyšší (50 – 70 %) (84, 249). U velké části pacientů je zvýšená mortalita i morbidita pozorována také v dlouhodobém sledování, zejména pak u těch, u kterých trvá nutnost permanentní dialýzy.

Ke zhodnocení klinického dopadu technologie perfuze na renální funkce jsme použili definici AKI podle nové klasifikace (253), která je v současné době doporučena k hodnocení renálního poškození. Zohledňuje pokles diurézy a změny sérových koncentrací kreatininu. Důvodem pro revizi stávajících klasifikací je i fakt, že již malé změny v koncentraci kreatininu pooperačně vedou ke zvýšení pooperační mortality a to i u pacientů bez preexistujícího renálního poškození (254). Již pacienti s malou změnou v sérové koncentraci kreatininu (I. stadium - riziko dle RIFLE) mají víc než dvojnásobně vyšší mortalitu a více než jeden a půlkrát delší hospitalizaci a vyšší náklady na léčbu. Cena, doba hospitalizace a mortalita rostou se stupněm poškození (dle RIFLE) (255).

U obou sledovaných skupin jsme nezaznamenali rozdíl v četnosti AKI. Incidence AKI v naší studii byla 9 %, tedy v rozmezí udávaném v literatuře (249). Vyloučili jsme pacienty se závažným renálním poškozením předoperačně (jeden z nejdůležitějších rizikových faktorů). Ostatní rizikové faktory byly obdobné v obou skupinách (Tab. 99, 10, 11, 18).

Tab. 31 Rizikové faktory akutního poškození ledvin u kardiochirurgických pacientů (nezávislé od mimotělního oběhu)

Předoperační rizikové faktory

preexistující porucha renálních funkcí
kongestivní srdeční selhání
dysfunkce levé komory (EF LK < 35 %)
diabetes mellitus
vyšší věk
ženské pohlaví
vyšší BMI (obezita)
aterosklerotické postižení periferních tepen
chronická obstrukční plicní nemoc
postižení kmene levé věnčité tepny
předoperační anémie
diuretická léčba, použití aprotininu a/nebo ACEI
aktivní endokarditida
aplikace radikokontrastní látky 48 hod předoperačně

Peroperační a pooperační rizikové faktory

typ výkonu
urgentní operace, reoperace
pooperační dysfunkce levé komory srdeční
kardiogenní šok, intraaortální balónková kontrapulzace
hemoragický šok, těžká sepsa a septický šok
pooperační plicní komplikace a prodloužená UPV
zvýšený počet transfuzí
revize pro krvácení

EF LK – ejekční frakce levé komory, BMI – index tělesné hmotnosti, ACEI – inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, UPV – umělá plicní ventilace

Výsledky se mezi oběma skupinami nelišily. Při srovnání hodnot v čase byl nalezen statisticky výrazný nárůst kreatinémie ve skupině cCPB v prvních pooperačních dnech. Ve skupině mCPB byl vzestup bez statistické významnosti oproti vstupním hodnotám (Tab. 28). Výrazně menší pooperační hemodiluce u mCPB je důvodem, proč i při menším průtoku byla perfuze ledvin adekvátní. Perfuzní tlak během perfuze mCPB nebylo nutno udržovat s pomocí vazokonstrikčních látek, takže nedocházelo k nežádoucí redistribuci průtoku. Je proto možné, že renální funkce může být zachována i při lepší perfuzi u volumkonstatní perfuze, u které jsou zpravidla přítomny vyšší perfuzní tlaky v porovnání s konvenčním otevřeným systémem (211). Také normotermie byla zárukou lepší funkce autoregulace renálního průtoku. Technologie miniinvazivního oběhu také předpokládá nižší riziko mikroembolizací a hemolýzy při vyloučení koronárního sání s menším dopadem na postižení renálních funkcí mikroinfarkty nebo nefrotoxicitou. Systémová zánětová odpověď do jisté míry také přispívá k poškození ledvin extrakorporální perfuzí (84). Cytokiny v systémové cirkulaci adherují na endotel glomerulu a poškozují jeho funkci. Jako i v ostatních orgánech, i zde bude pravděpodobně klíčová dysfunkce mikrocirkulace.

Miniinvazivní oběh má, z výše uvedených důvodů, všechny předpoklady k ochraně renálních funkcí v průběhu kardiochirurgické operace. Při srovnání jejich efektu na minimalizaci poškození renálních funkcí, ve srovnání s klasickým MO, se ukazuje jejich přínos (viz kapitola 1.9.6). Vzhledem k relativně malým skupinám pacientů jsou výsledky založeny především na laboratorním sledování. Ranucci poukazuje na protektivní efekt minisystému (použití ECMO) na relativně větší skupině pacientů (1663). Nenašel sice rozdíl v nutnosti použití eliminačních technik, ale zaznamenal nižší pooperační vrcholové koncentrace kreatininu. Nižší hodnoty sérové koncentrace kreatininu pooperačně byly zjištěny i v jiných studiích při použití různých typů minisystémů (183, 203). Naproti tomu Huybregts a spol. v práci srovnatelné s naší (25 pacientů, systém Synergy®) rovněž jako v naší práci, rozdíl v sérových

koncentracích kreatininu nenašel. Naproti tomu byla zjištěna nižší hodnota N-acety-glukosaminidázy jako ukazatele tubulointersticiálního poškození. Koncentrace IL-6 v moči byla výrazně nižší u skupiny mCPB (240). Nová definice AKI přinesla citlivější detekci renálních dysfunkcí pooperačně a lepší možnost srovnání výsledků renálních funkcí. Novější práce proto již prokazují menší výskyt akutního renálního poškození (211), nebo lehčí průběh AKI po použití minisystému (256). Wiesenack a spol. dokonce prokázali menší incidenci renálního selhání na souboru téměř 500 pacientů (205).

V současnosti se v kardiokirurgii zvyšuje podíl pacientů s chronickou renální insuficiencí. Je to neovlivnitelný rizikový faktor. MO je naopak úpravou technologie ovlivnit možné. Při využití minisystémů je možné očekávat větší přínos právě u pacientů s horší renální funkcí předoperačně. Pozitivní efekt použití minisystémů na renální funkce byl již částečně v literatuře prokázán. Nevýhodou studií je relativně malý počet pacientů a množství malých studií, které se liší v použitém systému a způsobu perfuze. Rozdílná definice poškození renálních funkcí znesnadňuje porovnání výsledků. Pozitivní trend je nutné podpořit dalšími homogennějšími pracemi.

Neurologické komplikace

V naší studii jsme nezaznamenali rozdíl v četnosti neurologických komplikací. K jejich detekci jsme ale nepoužili žádný strukturovaný test a opírali jsme se výhradně o klinickou symptomatologii. V obou skupinách nebyl rozdíl v rizikových faktorech vzniku neurologických komplikací (viz kapitola 5.1.2 a Tab. 9, 10, 11).

Kardiokirurgická operace s použitím mimotělního oběhu (MO) je spojena s rizikem vzniku pooperačních neurologických a neuropsychických komplikací (63, 70). Projevem může být fokální léze, porucha vědomí nebo porucha mozkových funkcí souhrnně, označovaná jako encefalopatie. Možné projevy jsou pak delirantní syndrom (amence, agitace, agresivita, dezorientace), prolongovaná pooperační porucha

kognitivních funkcí (poruchy paměti, verbálního projevu, koncentrace a sociální integrace). Možný je akutní projev poruchy, nebo dlouhodobé poškození kognitivních funkcí, které může přetrvávat 6 měsíců až 5 let od kardiochirurgického výkonu. Neurologické komplikace výrazně negativně ovlivňují kvalitu života (257, 258).

Neurologické komplikace v kardiochirurgii jsou také spojeny s prodloužením hospitalizace, se zvýšením celkových nákladů na léčbu, vyšší morbiditou a zhoršením pooperační kvality života (65, 68). Rovněž signifikantně (až šestinásobně) je zvýšena mortalita u pacientů s pooperační cévní mozkovou příhodou (TIA, CMP) (259).

Incidence těchto stavů, udávaná v literatuře, kolísá v závislosti na diagnostické metodě a na tom, zda byla sledovaná prospektivně nebo retrospektivně. Pro prospektivní studie je výskyt ložiskového postižení, včetně tranzitorní ischemie, v 1,5 až 5,2 % a pro retrospektivní studie 0,8 až 3,2 %. Výskyt ischemického ložiskového postižení stoupá v podskupině pacientů s vysokým rizikem až na 8,4 %. Pooperační delirium je popisované v 10 až 30 %, krátkodobé poruchy mentálních funkcí v 33 až 83 % a dlouhodobá reziduální dysfunkce až v 20 až 60 % (82). Subtilní, ale detekovatelné pooperační změny kognitivních funkcí, jsou relativně časté. Mnohokrát je přítomen nález ischemických ložisek při zobrazovacím vyšetření bez klinické symptomatologie (incidence 26 %) (70). Výskyt komplikací závisí rovněž na typu výkonu (chlopenní chirurgie).

Mezi předoperační rizikové faktory patří předchozí anamnéza CMP, přítomnost závažné formy aterosklerózy a především stenózy karotických arterií, věk nad 75 let, přidružená onemocnění (diabetes mellitus, nikotinismus, hypertenze, renální dysfunkce), systolická dysfunkce levé srdeční komory, reoperace a urgentní operace. Z perioperačních faktorů je důležitá přítomnost kalcifikací a aterosklerotických změn na vzestupné aortě, nástěnný trombus v levé srdeční komoře, otevření srdečních dutin během výkonu, dlouhý MO, perioperační hypotenze a srdeční zástava, pooperační fibrilace síní. K diagnostice se v klinické praxi i výzkumu využívá kvantitativní elektroencefalografie, sluchové evokované

potenciály, kvantifikace S 100 proteinu, transkraniální Dopplerův ultrazvuk, magnetická rezonance, strukturované testy a pod. (70). Značná část neurologických komplikací je diagnostikována v časném pooperačním období (42 % v 1. pooperační den), méně často je diagnóza stanovena s odstupem několika dní (68).

Poškození CNS ve spojitosti s kardiochirurgickou operací je značně multifaktoriální. MO oběh přispívá na několika úrovních. Obecně je za nejdůležitější faktor považována hypoperfuze (nízký perfuzní tlak, průtok, hemodiluce), embolizace a v neposledním řadě systémová i lokální zánětová odpověď organismu. Ve snaze zlepšit biokompatibilitu systému pro MO s ohledem na snížení rizika neurologických komplikací byly podniknuty některé částečné nebo komplexnější úpravy MO. Jednou z parciálních úprav je použití povrchové úpravy součástí MO. Nejpoužívanější je heparinový coating. Je prokázáno, že snižuje aktivaci imunity a koagulace a snížení trombotických komplikací (infarkt myokardu, TIA) a cerebrální dysfunkci pooperačně. Rovněž fosforylcholinový povrch vykazuje menší protizánětovou a protitrombotickou stimulaci. Při jeho použití je pozorováno méně tromboembolických komplikací, nicméně metaanalýza klinických studií, zaměřených na biokompatibilní povrchy, neukázala jednoznačný benefit ve smyslu snížení neurologických komplikací (130) (viz kapitola 2.4). Další možností je vřazení filtrů do okruhu. Při nedostatečné efektivitě arteriálních filtrů byly zavedeny do praxe některé nové typy. Příkladem jsou lipidové filtry k odstranění tukových mikroembolů. Při použití leukocytárních filtrů se prokazatelně snižuje koncentrace prozánětových cytokinů. Mají slibné experimentální výsledky. Jejich klinický význam se ale doposud nepodařilo jednoznačně prokázat (260).

Snahou o komplexní řešení jsou miniinvazivní systémy. Skýtají kombinaci několika technických změn s cílem eliminovat negativní dopady MO. Zlepšení perfuze by mělo být zajištěno menší hemodilucí, kterou zabezpečí minimální primární náplň často doplněná retrográdním autologním primingem. Rovněž klesá riziko hyponatrémie. Následná

menší spotřeba krevních derivátů odstraní mnohé konsekvence jejich aplikace, především zánětovou reakci. Jedná se o uzavřené systémy s předpokladem zachování perfuzního tlaku při volumkonstattní perfuzi s menší nutností použití katecholaminů. Absence koronárního sání v rámci uzavřeného systému minimalizuje kontakt krve se vzduchem, takže kromě partikulárních embolů v odsáté perikardiální krvi eliminuje také i riziko embolizací mikrobublin. Toto umocňuje integrovaný výkonný bubble trap (odstraňovač bublin). Standardně je součástí minisystémů centrifugální pumpa. Její výhodou je i aktivní venózní drenáž, která minimalizuje riziko venózní stázy. Tato multifaktoriální strategie vede ke značnému snížení nejen lokální ale i systémové zánětové odpovědi, což je v literatuře již dokumentováno (261). Při použití minisystémů byl prokázán trend k menší přítomnosti plyných mikroembolů, detekovaných v cerebrálních arteriích (bez statistické významnosti) (209). V práci Liebolda byl rozdíl v detekci plyných mikroembolů statisticky významný (22). Tento fakt možno přičíst eliminaci koronárního sání. Byly prokázány statisticky nižší koncentrace S 100 β proteinu jako markeru cerebrálního poškození (262). V práci Immerera nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v četnosti CMP (208). Rovněž výsledky neuropsychologických testů byly obdobné jako u pacientů operovaných s pomocí klasického MO (221). U minioběhů byl ale naměřen podstatně menší pokles oxygenovaného hemoglobinu a tkáňového oxygenačního indexu (monitorace pomocí spektroskopie) (22). Na základě metaanalýzy možno ale předpokládat menší riziko pooperační CMP a snížení krevních ztrát s menší spotřebou krevních transfuzí (212). Markantnější klinický efekt se očekává u pacientů s vyšším operačním rizikem, čemuž nasvědčují první výsledky z této skupiny pacientů. Koivista a spol. prokazuje významně nižší výskyt perioperační CMP na souboru 236 pacientů s vyšším operačním rizikem (aditivní EuroScore > 6) při použití systému ECC.O® (214).

Hemoragické komplikace, transfuze, spotřeba trombocytů

Na základě statistického srovnání obou skupin neprokazujeme nižší krevní ztráty pooperačně nebo nižší potřebu podání krevních derivátů a minisystémy jsou zcela srovnatelné, i když nebylo použito koronární sání nebo cell saver. Minisystém spojuje několik technik k prezervaci autologní krve. Patří sem redukce hemodiluce při minimalizaci primární náplně v kombinaci s RAP, hemokompatibilní úprava povrchu a absence koronárního sání.

Kardiochirurgický výkon s použitím MO představuje vždy výraznou alteraci hemostatického systému, která může vést ke dvěma potenciálně fatálním komplikacím – krvácení a trombóze (263). Rovnováha mezi prokoagulačním a antikoagulačním systémem je během MO posunuta většinou spíše směrem k hemoragii než k trombóze. K aktivaci hemostázy dochází už v důsledku samotného chirurgického traumatu s konzumpcí koagulačních faktorů a destiček. MO je ale považován za jeden z hlavních faktorů při rozvoji perioperační koagulopatie. Dochází při něm k aktivaci kontaktního systému a systémové zánětové reakce, ke konzumpci koagulačních faktorů při zvýšené expresi tkáňového faktoru a hyperfibrinolýze a dysfunkci trombocytů (264). Heparinizace ovlivňuje nejen koagulaci ale sekundárně i fibrinolýzu a trombocytární funkce. Různý stupeň hypotermie může aktivovat fibrinolýzu a způsobit trombocytopatii (265, 266). Také je přítomen různý stupeň hemodiluce s dilucí koagulačních faktorů a trombocytů. Uspokojivé vysvětlení mechanismu vzniku poruchy koagulace v důsledku MO není lehké, vzhledem ke komplexitě koagulačního mechanismu.

Excesivní krvácení po MO vede ke zvýšené mortalitě, morbiditě, spotřebě transfuzí a čtenějším operačním revizím. Zvýšené krevní ztráty po srdeční operaci se vyskytují s frekvencí 10 - 50 %, v závislosti na definici významných krevních ztrát, na typu operačního zákroku a na použití farmakologické profylaxe (267). Operační revize pro krvácení je indikována přibližně u 5 % pacientů. Chirurgický zdroj krvácení je nalezen u méně než 50 % případů, u kterých je přistoupeno k revizi (268).

Kromě vlivu MO byly identifikovány různé další predisponující faktory, především chirurgické. Konkrétně se jedná o kombinovaný a chlopenní výkon event. zákrok na aortě, preparaci mamární tepny a nezanedbatelná je i zkušenost operačního týmu. Dalšími jsou obezita, genový polymorfismus (267) a předoperační antiagregační a anti-koagulační event. trombolýtická terapie. Také vyšší věk predisponuje k vyšší aktivaci hemostatického systému (fibrinolýza, aktivace trombocytů) a následně zvýšeným krevním ztrátám a častější reexploraci pro krvácení (269).

Námi potvrzené srovnatelné krevní ztráty, počet podaných krevních transfuzí a výsledný pooperační krevní obraz poukazuje na to, že použití koronárního sání při nekomplikované primoooperaci CABG není nutností. Naopak při větší skupině pacientů by pravděpodobně byl rozdíl markantnější, jak ukazují četné studie. V současnosti převládá názor, že použití koronárního sání není rutinně indikované při nekomplikovaném on-pump CABG, protože jeho vyloučení ze systému není asociováno se zvýšením počtu krevních transfuzí (59, 61). Použití koronárního sání a retransfuze nerecuperované krve z perikardu je totiž spolu považováno za příčinu poruchy hemostázy, exacerbace pooperačního krvácení a zvýšené spotřeby krevních derivátů. Retransfundovaná krev, cestou indukce aktivace imunitního systému, stimuluje rovněž koagulaci (aktivace trombocytů a tvorba trombinu). Krev z perikardu obsahuje vysoké koncentrace koagulačních a fibrinolytických metabolitů a je primárním aktivátorem tvorby trombinu během MO. V serózních dutinách dochází ke spotřebě koagulačních faktorů a trombocytů a rovněž k jejich dysfunkci, což dále poškozuje hemostatické funkce. Vlivem KS dochází k aktivaci trombolýzy (52-55). Porucha koagulace souvisí také s mechanickým poškozením krevních elementů kombinací turbulentního proudění v hadici KS a kontaktem krve se vzduchem (1). Vysoké koncentrace volného hemoglobinu z destruovaných erytrocytů způsobují sekundárně trombocytární dysfunkci. V důsledku reologického traumatu dochází také k trombocytopenii.

Prokázali jsme menší peroperační hemodiluci u skupiny mCPB. Už samotná redukce hemodiluce během MO může snížit nutnost hemoterapie a také výskyt komplikací, spojených s transfuzí v pooperačním období (150). Hemodiluce nepříznivě ovlivňuje i hemostázu v důsledku diluce trombocytů a koagulačních faktorů (152). Také výsledky použití samotného RAP, uváděné v literatuře, jsou slibné. Ve dvou ze tří randomizovaných studií byla zaznamenána signifikantně nižší spotřeba alogenních krevních transfuzí. Dvě jiné studie zaznamenaly pouze trend k nižší spotřebě krevních derivátů při rutinní aplikaci tohto postupu.

Heparinový coating, zejména s redukcí systémové heparinizace, může významně redukovat pooperační krevní ztráty a nutnost podávání krevních transfuzí a to obzvláště u rizikových reoperací (108). U fosforylcholinové úpravy povrchu byly rovněž zaznamenány menší krevní ztráty a spotřeba krevních derivátů (u pacientů operovaných pro koronární nemoc s podporou ECMO s úpravou povrchu při redukované dávce heparinu s cílovým ACT 320 s) (270). Metaanalýza klinických studií, zaměřených na biokompatibilní povrchy ukázala, že při jejich použití je nižší spotřeba krevních transfuzí (130). Větší klinický efekt je možno očekávat tam, kde je biokompatibilní povrch použit v rámci komplexních úprav systému pro MO ve snaze snížit aktivaci imunitního, koagulačního a fibrinolytického systému. Na základě této teorie jsou úpravy povrchu jedním z několika základních parametrů miniinvazivních systémů.

Četné práce uvádějí snížení pooperačních krevních ztrát (209, 210, 216, 240). Některé menší práce rozdíl v perioperačním krvácení nezaznamenaly (119, 220). V práci, kde byl u 101 pacientů použitý systém Cor X[®], byly dokonce vyšší intraoperační krevní ztráty. Ztráty byly v této práci hrazeny rekuperovanou krví (cell saver). Pravděpodobně z toho důvodu (odstranění koagulačních faktorů) byla zaznamenána vyšší spotřeba FFP. Podání EBR bylo obdobné v obou skupinách (203). Jde o nejstarší minisystém, který již v současnosti není k dispozici a jeho velkou nevýhodou bylo, že nebyl opatřen hemokompatibilní úpravou povrchu. Na základě těchto poznatků se v metaanalýze z roku 2009

uvádí, že použití minisystémů vede k menšímu pooperačnímu krvácení ve srovnání s konvenčním MO, i když bez ovlivnění počtu operačních revizí (212). Mírné snížení operačních revizí bylo zaznamenáno ve skupině 236 nemocných s vyšším operačním rizikem, i když bez statistické významnosti (214).

Některé menší práce nenašly rozdíl ve spotřebě transfuzních přípravků při použití minisystémů (184, 194, 199). Je zajímavé, že rozdíl nebyl nalezen ani v jedné z největších studií s použitím systému intraoperačního ECMO[®], i přes menší krevní ztráty (210). Většina studií s větším počtem pacientů však jednoznačně poukazuje na výhodu snížení spotřeby krevních derivátů (199,205,216,220,262). V metaanalýze, která také kladně zhodnocuje přínos minisystémů v redukci spotřeby krevních derivátů u pacientů po CABG je poukázáno na to, že redukce stoupá s komplexitou výkonu (vyšší počet periferních anastomóz a delší trvání MO) (211).

Během operace u našich pacientů poklesla hodnota trombocytů výrazněji ve skupině cCPB. Obdobný výsledek našemu, pokud se týká výrazně nižšího poklesu koncentrace trombocytů po operaci ve skupině mCPB, byl zaznamenán i v práci, kde bylo 20 pacientů operovaných se shodným systémem (240). Oproti našemu pozorování a některým menším studiím (184, 203), je v metaanalýze, která srovnává konvenční a miniinvazivní MO, uveden vyšší počet trombocytů v průběhu 6 hodin pooperačně. Podkladem pro tyto hodnoty je jednak samotné snížení hemodiluce a dále menší destrukce a aktivace trombocytů při absenci koronárního sání. Také snížení celkového povrchu systému snižuje aktivaci a adheenci trombocytů. Vyloučení kardiotoomického rezervoáru vede k významnému zmenšení povrchu systému, i když 80 % z něj tvoří oxygenátor (271). Také při použití fosforylcholinové úpravy povrchu je zaznamenán menší pokles počtu trombocytů u pacientů po CABG (126-128).

6.2 IMUNOLOGICKÉ PARAMETRY

6.2.1 Prozáněťové mediátory

Interleukin-6

Sérová koncentrace IL-6 narůstá u obou skupin pacientů od spuštění MO plynule až k 3. pooperačnímu dni s maximem 1. pooperační den. Vliv nové technologie možno pozorovat především v období po ukončení MO a samotné operace, kdy jsou hodnoty v této skupině významně nižší. Byla pozorována závislost mezi koncentrací IL-6 1. – 7. pooperační den a četností výskytu delirantního stavu.

IL-6 je potentní pleiotropní cytokin. Hlavní úlohou IL-6 je indukce sekrece proteinů akutní fáze v hepatocytech (C-reaktivní protein (CRP), α 2-makroglobulin) za spoluúčasti IL-1 a TNF- α . Platí, že dokud se neuvolní IL-6, nedochází k elevaci CRP. Korelace mezi koncentrací IL-6 a CRP ale není pozorována, protože oba mají rozdílnou rychlost clearance (272). IL-6 působí také při indukci terminální diferenciaci plazmocytů a cytotoxických T-lymfocytů, stimulaci prekurzorů neutrofilů, makrofágů a megakaryocytů, zvýšení produkce imunoglobulinů B-lymfocyty, synergický účinek s IL-3 při stimulaci hematopoézy. Produkovaný je množstvím buněk při prozáněťovém stimulu (makrofágy, fibroblasty, endotelové buňky, monocyty, aktivované T-buňky, keratinocyty, mastocyty, nádorové buňky). Má nejenom prozáněťové, ale také protizáněťové účinky, které jsou mediovány prostřednictvím jeho inhibičního efektu na TNF- α a IL-1 a aktivace IL-1ra a IL-10.

Vysoké sérové koncentrace jsou pozorovány v souvislosti s hepatální a renální dysfunkcí, při některých autoimunitních a nádorových onemocněních. Hodnoty IL-6 dobře korelují s průběhem sepse včetně orgánových dysfunkcí. Jeho stanovení je přínosem nejenom pro diagnostiku a monitoraci léčby ale také pro prognózu (273). Zvýšené sérové hladiny IL-6 jsou popisované u různých typů chirurgických operačních výkonů. Obdobně jako u ostatních cytokinů i při produkci IL-6

je přítomen vysoký stupeň interindividuální variability jako důsledek genetického polymorfizmu (25,274).

IL-6 jsou, spolu s interleukinem-1 β , TNF- α a chemokiny, považovány za hlavní proinflamatorní cytokiny v akutní odpovědi na MO (275). Jeho kinetika při použití MO je dobře známá. Zvýšení sérové hladiny je pozorovatelné do dvou hodin od spuštění MO, vrcholí za 4 hodiny a ještě po 24 hodinách je detekovaná jeho zvýšená sérová koncentrace (276). Literární údaje odpovídají i našim měřením. Vyšší hodnota IL-6 po MO participuje na reperfučním poškození orgánů aktivací neutrofilů. Jeho zvýšené hodnoty dobře korelují s pooperační morbiditou a mortalitou (277).

IL-6 hraje spolu s TNF- α rozhodující roli v patofyziologii myokardiální dysfunkce. Přispívají k omráčení myokardu spolu s ischemií a poškozením na základě generalizované systémové zánětlivé reakce. Cytokiny jsou produkovány během ischemie hypoxickými myocyty. Při reperfúzi pak aktivují neutrofilly, které přímo poškozují myokard. Mechanismem je indukce exprese intercelulární adhezivní molekuly-1 na myocytech (s následnou facilitací adhezí neutrofilů a monocytů), inhibice apoptózy a také přímý negativní inotropní efekt (16, 278). Vzhledem k tomu, že myokard po kardioplegické zástavě se považuje za jeden z hlavních producentů IL-6, je pravděpodobné, že kardiální dysfunkce je nejenom důsledkem, ale také příčinou jeho zvýšené sekrece (279). V naší práci jsme pozorovali souvislost koncentrace IL-6 a nutností použití inotropní podpory peroperačně.

V literatuře je uváděno, že koncentrace IL-6 jsou signifikantně vyšší u pacientů s pooperační fibrilací síní oproti těm se sinusovým rytmem. V malém souboru pacientů se nám závislost nepodařilo potvrdit. IL-6 spolu s ostatními cytokiny ovlivňuje orgánové systémy včetně CNS a endokrinního. Dochází ke zvýšení sekrece kortikotropního hormonu a následně i kortizolu. Navíc stimuluje neurony CNS odpovědné za uvolňování noradrenalinu. Aktivace sympatického systému je jedním ze základních mechanismů vzniku pooperační fibrilace síní a účinku

betablokátorů při její prevenci (280). Možnost, jak vysvětlit vztah mezi IL-6 a fibrilací síní, je i zjištěná vyšší prevalence genetického polymorfismu predisponujícího k vyšším hladinám IL-6 právě u pacientů s PFS. IL-6 také koreluje s věkem operovaných pacientů. Rovněž výskyt PFS stoupá s věkem nemocných. Tyto souvislosti podporují teorii, že perioperační indukce zánětu může hrát roli v rozvoji pooperační fibrilace síní (242).

Sueda a spol. ve své práci prokázal, že koncentrace IL-6 po MO koreluje s hepatální dysfunkcí pooperačně (281). Hauser a spol. prokázal souvislost mezi koncentrací IL-6 a klinickými charakteristikami jako je délka UPV a inotropní podpory a počtem intraoperačně podaných krevních transfuzí. Důležitým poznatkem některých autorů je nález zvýšené exprese genu pro IL-6 v závěru srdeční operace v alveolárních leukocytech, která byla výrazně vyšší než u plazmatických leukocytů (13, 282). Podporuje to teorii, že největším zdrojem cytokinů jsou ischemické tkáně, ze kterých se pak ve fázi reperfúze dostávají do systémové cirkulace. Také akutní renální selhání po kardiokirurgických výkonech s použitím MO je spojeno se zvýšením produkce IL-6 (85, 281). Zvýšení sérových hodnot po kardiokirurgickém výkonu je také významným prediktorem horeček (283).

Literárně doloženým faktem zůstává, že pacienti s vyššími hodnotami IL-6 předoperačně mají vyšší perioperační mortalitu a morbiditu. Jistý stupeň interindividuální variability je přítomen nejen před operací, ale také během a po ukončení MO (25). Lze říct, že někteří pacienti reagují na MO jinou intenzitou, než jiní a to má zásadní význam pro pooperační průběh. Příkladem vlivu genetického polymorfismu jsou například pacienti s jistým genotypem pro promotor gen pro IL-6, u kterých byl zaznamenán zvýšený výskyt pooperační fibrilace síní a plicních a renálních komplikací (274).

Při srovnávání konvenčních a miniinvazivních systémů byly popsány práce, kde jsou signifikantně nižší hodnoty u minisystémů (208, 284). Většina prací ale významný rozdíl nepotvrzuje (184, 194, 220, 284).

Důvodem, který autoři uvádějí je, že považují produkci IL-6 ve větší míře závislou na povaze a rozsahu chirurgického traumatu, než důsledku použití MO (2, 285, 286). Námi pozorovaný relativně malý rozdíl je jistě ovlivněn i výběrem nemocných (nízké operační riziko) a krátkou dobou MO při izolovaném CABG.

Monocytový chemoatrakční protein-1

Po poklesu hodnot MCP-1 po iniciaci MO pravděpodobně v důsledku hemodiluce (výraznější pokles ve skupině cCPB) došlo k vzestupu v pooperačním období. Vliv nové technologie je patrný především po ukončení MO a samotného výkonu (významně nižší hodnoty).

MCP-1 je malý cytokin, který patří do skupiny chemokinů. Jeho úloha spočívá v atrakci monocytů, paměťových T buněk a dendritických buněk do místa poškozené tkáně nebo infekce. Potencovaný IL-3 a jinými cytokiny spouští degranulaci bazofilů a mastocytů (287). Patofyziologicky také pravděpodobně zasahuje do procesu produkce aktivovaného proteinu C a ním stimulovaných genů.

Spolu s IL-8 hodnoty MCP-1 pozitivně korelují s průběhem sepse ve smyslu orgánových dysfunkcí. Je dobrým prediktorem mortality u septických stavů (29, 288). Endogenní MCP-1 pozitivně reguluje IL-10 a negativně ovlivňuje inhibiční faktor migrace makrofágů. Mechanismem jeho působení u septických stavů je tedy pravděpodobně modulace odpovědi imunitního systému kontrolou rovnováhy pro- a protizáněťových faktorů (289).

Přítomnost MCP-1 se dá také detekovat u pacientů s reumatoidní artritidou (v synoviální tekutině) nebo v moči u pacientů se systémovým lupus erythematosus. Dobře je popsána jejich funkce v akutních a chronických zánětlivých onemocněních ledvin. Glomerulární buňky produkují MCP-1 na proinflamatorní stimul (TNF- α , IL-1 β nebo lipopolysacharidy) (290).

Chemokiny a konkrétně MCP-1 se výrazně podílí na rozvoji systémové záněťové odpovědi organismu a poškození tkání imunitní

reakcí po operaci s použitím MO. Jejich vlivy se uplatňují v celém procesu zánětu: v rozeznání, iniciaci, šíření a poté i reparaci zánětu. Jeho produkce významně roste jako odpověď na kardiochirurgickou operaci (291). Zdá se však, že vliv rozsahu a typu výkonu je mnohem větší, než samotné použití MO. Proto možno sledovat výrazně vyšší hodnoty u chlopenních výkonů ve srovnání s CABG (292). Každopádně jde o citlivý ukazatel zánětové odpovědi během MO a ve včasné pooperační fázi. Pooperační hodnoty (a také předoperační koncentrace) dobře korelují s pooperačním průběhem u pacientů po MO (293). V našem souboru jsme takovou souvislost nepozorovali. V písemnictví je dobře popsán vztah chemokinů a neurologických komplikací. Pacienti, u kterých se ve včasné pooperační době rozvinul delirantní stav, měli výrazně elevované hladiny chemokinů. Rychle způsobují atrakci leukocytů do místa zánětu přes hematoencefalickou bariéru. Systémový zánět se tak podílí na patogenezi delirantního stavu porušením integrity hematoencefalické bariéry (294).

Pokud je MCP-1 skutečně jedním z hlavních mediátorů akutní fáze systémové zánětové odpovědi po MO, otevírá to také do budoucna nové terapeutické možnosti. Výzkum by se mohl orientovat na antagonizaci ligandy nebo receptoru chemokinů. Také je možné využít potenciál monoklonálních protilátek v inhibici postperfuzního poškození. Nenašli jsme publikovanou práci, ve které by byla popsána kinetika MCP-1 u operace s použitím minisystému. Při znalostech o vlivech chemokinů i na kontraregulační proces zánětové reakce jde jistě o pozoruhodný mediátor zánětu. O to víc, že se potvrzuje jeho vztah k neurologickým komplikacím, které patří v kardiochirurgii mezi nejzávažnější a potenciálně lze ovlivnit použitou technologií MO.

Neutrofilová elastáza

Pozorovali jsme vzestup sérové koncentrace PMNE u obou skupin v celém sledovaném období. Ve skupině cCPB byl vzestup výraznější a došlo k němu již během MO (vrcholová koncentrace). Koncentrace ve

skupině mCPB byla pozvolná s kulminací 3. pooperační den a v této skupině nebyl zachycen vrchol na konci MO jako tomu bylo ve skupině cCPB. Souvislost byla pozorována mezi vstupními hodnotami PMNE a potřebou inotropní podpory během výkonu a hodnotou PMNE 3. pooperační den a rozvojem oxygenační dysfunkce.

PMNE je serinová proteáza, která hydrolyzuje proteiny v azurofilních lysozomech ale také v extracelulárním prostoru po uvolnění z aktivovaných neutrofilů. Podstatou mechanismu jejího působení je proteolýza kolagenu a elastinu extracelulární matrix. Rovněž degraduje membránový protein některých bakterií (*Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*). V místě zánětu způsobuje destrukci tkáně (295). Uvolnění PMNE je podporováno různými mediátory (např. IL-6). Samotná elastáza zase umocňuje produkci jiných cytokinů (např. IL-8). Slouží rovněž jako aktivátor metaloproteinázy. Zvýšení aktivity jejího antagonisty (α -1-proteáza inhibitor) vede k pozitivní zpětné reakci mezi elastázou a metaloproteinázou (245, 286).

CABG s MO způsobují aktivaci leukocytů, což dobře odráží zvýšení plazmatických koncentrací PMNE (296). Degranulace neutrofilů po jejich sekvestraci a aktivaci MO nastává v čase ischémie a reperfuze. K degranulaci a elevaci koncentrace PMNE přitom pravděpodobně nedochází jen v plicní tkáni, ale i v ostatních orgánech postižených ischémií během MO. Ukazuje se jako senzitivní ukazatel systémové zánětové reakce zpouštěné MO (297). V souladu s naším pozorováním hladiny PMNE stoupají po iniciaci MO. Vrcholové koncentrace byly pozorovány na konci MO a jsou následované rychlým poklesem během následujících 12 hodin (245, 286). V naší skupině pacientů operovaných s pomocí konvenčního MO byla také vrcholová hladina zjištěna v závěru MO, nicméně hladina se významněji neměnila až do 3. pooperačního dne. Podle literárních údajů nebyla zjištěna závislost na délce trvání MO nebo aortální svorky (295, 296).

Je všeobecně akceptováno, že zvýšení koncentrace elastázy je spojeno s pooperační plicní dysfunkcí po MO. Mechanismem je přímé

poškození plicní mikrovaskulatury proteolytickou aktivitou enzymu (245, 286). Také v naší skupině pacientů byla pozorována závislost mezi četností oxypenační dysfunkce a koncentrací proteázy 3. pooperační den. V obou skupinách přitom v tomto časovém intervalu byly na vyšších hodnotách (cca 800 ng/ml) a přitom významně vyšší oproti vstupním hodnotám ($p < 0,001$). Hodnoty PMNE také korelují s některými skórovacími systémy pro hodnocení morbidit a počtem podaných krevních transfuzí po MO (298).

Při použití miniinvazivního MO je (v souladu s naším měřením) v literatuře udáván pomalší nárůst koncentrace PMNE oproti standardnímu MO (188, 203, 262). Zmiňují se také nižší vrcholové koncentrace. U naší skupiny byly koncentrace významně nižší během MO a po operaci. V pooperačním průběhu již byly bez statisticky významného rozdílu. Opačné výsledky při použití systému MECC[®] publikoval Ohata a spol. (299). Nicméně dosavadní měření, včetně našeho, poukazují na menší aktivaci neutrofilů při použití miniinvazivních systémů.

6.2.2 Protizáněťové mediátory

Interleukin-10

Při sledování dynamiky sérových koncentrací IL-10 byl zaznamenán v obou skupinách výrazný vzestup již po ukončení MO a operace s následným poklesem. Třetí den se hodnoty nelišily statisticky od vstupních. Ve skupině mCPB byl přitom vrchol pozvolnější (na konci operace) a obě hodnoty (po ukončení MO a operace) byly statisticky významně nižší. Hodnoty IL-10 v tomto období vykazovaly souvislost s četností potřeby inotropní podpory na operačním sále. První a třetí pooperační den byla, obdobně jako u IL-6 ve stejném období, nalezena souvislost s výskytem delirantního stavu. Oba parametry přitom dobře ve stejném období korelují (mCPB: $r = 0.7$, $p < 0,001$; cCPB: $r = 0,58$, $p < 0,001$).

IL-10 je jedním z hlavních antiinflamatorních cytokinů. Má multifunkční účinky s převahou inhibice zánětové reakce. Jeho produkci spouštějí stejné stimuly jako cytokiny s prozánětovým působením. Inhibuje jejich syntézu monocyty a makrofágy. V rámci specifické imunity tlumí aktivitu lymfocytů, zesiluje proliferaci B-buněk a indukuje diferenciaci aktivovaných B-lymfocytů na plazmatické buňky. Rovněž je stimulatorem proliferace tymocytů, spolupodílí se na systéze IgA. Produkují ho především monocyty a mastocyty, méně lymfocyty. IL-10 tlumí produkci celého spektra prozánětových cytokinů (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) a také svou vlastní. Rovněž umocňuje produkci IL-1 α makrofágy. Produkce je pravděpodobně predominantně stimulovaná TNF- α . Naopak netlumí produkci receptorů pro TNF- α nebo IL-1 β (12).

Je považovaný za hlavní protizánětový cytokin, kterého produkce je spojena s použitím MO a má protektivní roli cestou down regulace prozánětových mediátorů uvolněných během MO. Jeho sérové hladiny následují zvýšení kontraregulačních cytokinů (12, 24). Obě skupiny reagují na stejné stimuly. IL-10 multifunkčně spolu s ostatními protizánětovými mediátory kompenzatorně iniciuje útlum zánětového procesu. Nepřiměřený rozvoj této kontrareakce může vést k alteraci imunitních reakcí s následním zvýšením rizika infekce. Perzistující stav pak ústí v multiorgánové selhání indukované sepsí (300, 301). Inhibuje také indukci monocytární prokoagulační aktivity jako odpovědi na bakteriální lipopolysacharidy. Jeho plazmatické koncentrace možno použít na identifikaci pacientů s vysokým rizikem pooperační orgánové dysfunkce a infekčních komplikací v kardiochirurgii (302, 303). Pacienti, u kterých dojde k rozvoji PFS po prvním pooperačním dni, měli vyšší hodnoty IL-10 ve stejném období ve srovnání s těmi bez PFS (304). V našem souboru souvislost mezi PFS nebo infekčními komplikacemi a koncentrací IL-10 pozorována nebyla.

Produkce IL-10 závisí na délce trvání MO, stupni hypotermie (5, 24). Rovněž genový polymorfismus výrazně ovlivňuje produkci IL-10 po MO (302). Hladinu IL-10 lze výrazně ovlivnit podáním kortikoidů před MO.

Dochází ke zvýšení koncentrace IL-10 a tím snížení uvolňování prozáněťových cytokinů, což má za následek ochranu myokardu a plic před poškozením MO (305).

Vliv miniinvazivních systémů na dynamiku změn koncentrací protizáněťových cytokinů kromě naší práce popsal Nollert a spol. Na malém souboru pacientů nenalezl statisticky významný rozdíl v produkci IL-10 při použití klasického a miniinvazivního MO (194). Naproti tomu jsme pozorovali v naší práci, v korelaci s prozáněťovým IL-6, výrazně nižší koncentrace v průběhu a po extrakorporální perfuzi a po ukončení operace ve skupině mCPB. Výsledek tedy může poukazovat nejenom na vliv minisystémů na menší aktivaci prozáněťových mediátorů, ale zcela podle předpokladu také jejich antagonistů.

Tumor nekrotizující faktor- α a jeho receptory

U obou skupin došlo v období po ukončení MO k významné elevaci koncentrace solubilní TNFRI, které přetrvávalo po celou dobu sledování ($p < 0,001$). Ve skupině mCPB přitom došlo ke zvýšení mírně později (po ukončení operace) a v závěru výkonu (po ukončení MO a operace) bylo statisticky nižší.

Po iniciálním poklesu po spuštění MO v obou skupinách pravděpodobně v důsledku hemodiluce primární náplní systému, dochází k elevaci sérové koncentrace TNFRII. Ve skupině cCPB statisticky významné zvýšení již od ukončení MO, ve skupině mCPB se zpožděním. V této skupině je významný rozdíl až od prvního pooperačního dne. U obou pak přetrvává až do konce sledovaného období. Na konci MO a samotné operace byl přitom významný rozdíl mezi sledovanými skupinami.

Hodnoty obou solubilních receptorů souvisí v pooperačním období s rozvojem oxygenační dysfunkce. Vstupní hodnoty obou receptorů byly rovněž vyšší u pacientů s diabetem.

TNF- α je pleiotropní proinflamatorní cytokin s hlavní rolí ve fázi akutní odpovědi a systémového zánětu. Rovněž reguluje aktivitu

imunokompetentních buněk, indukuje apoptózu buněk, inhibuje tumorogenezu a replikaci virů. Je schopen zpětně zvýšit svoji vlastní produkci. V játrech stimuluje produkci proteinů akutní fáze, indukuje inzulinorezistenci, je chemoatraktantem neutrofilů, stimuluje fagocytózu a produkci prostaglandinů. V hypotalamu je příčinou anorexie, zvýšení tělesné teploty (endogenní pyrogen, který stimuluje IL-1), stimuluje uvolňování kortikotropního hormonu. Primárně je TNF- α produkován stimulovanými makrofágy, ale také lymfocyty, mastocyty, endoteliálními buňkami, kardiomyocyty, tukovými buňkami, fibroblasty a neurony. Stimulem k uvolnění je především lipopolysacharid a jiné bakteriální produkty a IL-1. Historicky byl identifikován jako faktor indukující hemoragickou nekrózu nádorových buněk a jako příčina kachexie u chronických infekcí (odtud název kachexin, kachektin, tumor nekrotizující faktor).

Jeho biologickou aktivitu zabezpečují jeho dva strukturálně podobné ale funkčně odlišné receptory TNFRI (CD120a, p55/60) a TNFRII (CD120b, p75/80) (306). Hlavní účinky TNF- α jsou sprostředkované receptorem TNFRI. TNFRII disponuje jednak antagonistickým působením (neutralizací TNF- α) ale i agonistickým účinkem (facilituje interakci mezi TNF- α a TNFRI na povrchu buněk). Receptory jsou přítomny jednak jako membránové formy, které sprostředkují účinky TNF- α a jednak, po proteolytickém uvolnění metaloproteinázou, jako jeho solubilní formy (sTNFRI a sTNFRII). Ty jsou schopny kompetitivně vázat volný TNF- α a antagonizovat jeho účinek znemožněním jeho vazby na membránové receptory. Tím mohou jako velmi specifické inhibitory cytokinů omezovat (stabilizovat) biologickou aktivitu prozáněťového TNF- α . Svoji vazbou na TNF- α mohou také receptory prodloužit jeho biologický poločas redukcí jeho citlivosti k proteolýze a následným snížením jeho clearans (307). Zatímco IL-10 má téměř nedetekovatelné bazální (předoperační) hodnoty, ostatní antiinflamatorní cytokiny (IL-1ra, TNFRI a TNFRII) mají dobře definované bazální (referenční) hodnoty (308).

Byly publikovány četné práce, které popisují souvislosti mezi MO a TNF- α (309-312). Produkce TNF- α je závislá na době trvání MO (13). Může to nasvědčovat tomu, že kauzální faktor jeho zvýšené exprese je kontakt krve a umělého materiálu systému pro MO. V současnosti ale převažuje názor, že na produkci TNF- α má dominantní vliv ischemicko-reperfuzní poškození. Bylo prokázáno, že myokard je jedním z hlavních producentů TNF- α a jeho solubilních receptorů u kardiochirurgických pacientů. Tvoří ho především samotné kardiomyocyty, mastocyty a rezidentní makrofágy myokardu ve fázi ischemie a reperfuze. Na stanovení koncentrací se používají vzorky krve z koronárního sinusu (21, 223, 279).

TNF- α má výrazný kardiodepresivní účinek. Negativní inotropní efekt cytokinů je zprostředkovaný zvýšenou expresí kardiální NO syntetázy. TNF- α přitom reverzibilně inhibuje kontraktilitu myokardiálních svalových vláken v závislosti na koncentraci (313, 314) a indukuje apoptózu myocytů (315). Vlivem inhibice biologické aktivity TNF- α jeho solubilními receptory je popisovaná inverzní korelace mezi koncentrací solubilních receptorů a srdečním indexem a středním arteriálním tlakem (11). Uvolňování solubilních receptorů tak může mít pozitivní vliv na zotavení myokardu po CABG (316).

V literatuře jsou uváděny často protichůdné údaje o vzestupu plazmatické koncentrace TNF- α během operace s MO (11, 317). Vysvětlením může být rozdílná senzitivita a specifita analytických metod. Také regulační mechanismy biologické aktivity TNF- α včetně jeho solubilních receptorů ovlivňují detekovatelnost volného TNF- α , protože se tvoří komplexy cytokinu a jeho receptorů (316). Další možnou příčinou je to, že naměřené hodnoty cytokinů jsou výrazně ovlivněny různým stupněm perioperační hemodiluce (různé systémy pro MO s různým objemem primární náplně, vliv BMI pacienta, různá předoperační hodnota hematokritu, použití korekce na hemodiluci ve studii a pod.) (318). Také různý stupeň hypotermie při použití MO může ovlivnit biologickou aktivitu TNF- α , přičemž mírná hypotermie potlačuje jeho aktivitu (319).

V neposlední radě jsou to interindividuální rozdíly v předoperačních hodnotách (277) na základě genetické predispozice (26, 27), nutričního stavu předoperačně (28), různého stupně poškození stavu kardiovaskulárního aparátu a ostatních přidružených onemocnění (autoimunitní onemocnění, neoplazie, infekce a pod.). Stupeň modulace produkce cytokinů je tedy ve velké míře závislý na pacientovi. V našem souboru byla například nalezena souvislost mezi hodnotou obou receptorů a výskytem diabetu mellitu.

Nespolehlivost měření hodnot sérových koncentrací TNF- α je také důsledkem skutečnosti, že jeho biologická aktivita nezávisí jen na jeho sérových hladinách, ale také na lokální koncentraci ve tkáních (parakrinní sekrece) (320). TNF- α tedy není akceptovatelným parametrem ke stanovení aktivace imunity v kardiochirurgii (322, 323). Rovněž kratší biologický poločas rozpadu relativně nestabilní molekuly a množství interferujících faktorů znemožňují spolehlivé stanovení hodnot. Právě z těchto důvodů jsou potentnějším indikátorem systémové aktivace zánětu jeho plazmatické receptory.

Hodnoty solubilních receptorů korelují s průběhem četných patologických stavů. Především souvisí se septickým stavem v experimentu (323) a také in vivo (324), s akutním plicním poškozením (ALI, ARDS) (325), traumatem (326), akutní pankreatitidou a různými infekčními a autoimunitními onemocněními. Také v naší práci jsme našli souvislost mezi hodnotami koncentrací obou solubilních receptorů a výskytem oxygenační dysfunkce, fibrilace síní nebo nutnosti použití farmakologické inotropní podpory.

Množí se práce o prognostickém významu koncentrace solubilních receptorů pro TNF- α ve vztahu k infekčním komplikacím včetně sepse (29) a rozvoje SIRS v pooperačním průběhu v kardiochirurgii (321, 322). TNF- α způsobuje zvýšení transepiteliální permeability po MO a spolupodílí se tak na rozvoji plicního edému (327). Koncentrace TNFR1 signifikantně koreluje s trváním oxygenoterapie a délky hospitalizace po MO (328). Ischemicko-reperfuzní renální poškození také vede ke zvýšené renální

produkci TNF- α , což následně indukuje ukládání fibrinu v glomerulech, infiltraci buněk a vazokonstrikci a tím redukcí glomerulární filtrace. TNF- α je proto považovaný za důležitý patofyziologický mechanismus rozvoje renální insuficience v pooperačním období v kardiochirurgii. TNF- α produkovaný myokardem ovlivňuje renální produkci a renální funkce zase produkci v myokardu. I přes tato fakta jsme v populaci pacientů s nízkým rizikem nenašli souvislost mezi koncentrací solubilních receptorů pro TNF- α a infekčními nebo renálními komplikacemi. Pozorovali jsme, že odpověď v podobě produkce solubilních receptorů je přítomná i 7. pooperační den, co může odrážet pokračující prozáněťový stav.

Zvýšení koncentrace solubilních receptorů předoperačně jako zvýšený inflamatorní status u pacientů před CABG může pomoci vyselektovat skupinu nemocných s potenciální možností terapeutického zásahu anti-TNF- α strategií (talidomid, protilátky, aplikace receptorů pro TNF- α). Je například prokázáno, že použití protilátek proti TNF- α může po IM snížit dysfunkci myokardu a zabránit zvětšování rozsahu nekrotické tkáně (329).

Jedinou prací, která se zabývala vlivem miniinvazivního oběhu na koncentraci solubilních receptorů pro TNF- α , byla práce Nollerta a spol. Pro nepřesvědčivý přínos metody a zvýšený výskyt technických komplikací byla předčasně ukončena. Ve výsledcích uvádí snížení koncentrace TNFRI u minisystému. Oproti naší práci neprokázal vliv technologie MO na hodnoty TNFRII (194).

Z četných prací je zřejmé, že TNF- α závisí do značné míry na aktivitě jeho solubilních receptorů. Rovněž je faktem, že polymorbidní nemocní mají vyšší vstupní hodnoty cytokinu i jeho receptorů a rovnováha obou složek výrazně ovlivní pooperační průběh. Také v naší práci jsme potvrdili vyšší vstupní hladiny u pacientů s diabetem a mírně vyšší hladiny u některých pooperačních komplikací. Právě diabetici patří do skupiny rizikových nemocných, kteří jsou po kardiochirurgickém výkonu zatíženi vyšším rizikem komplikací. Při pozitivním vlivu nové

technologie na hodnoty TNFRI a II možno proto očekávat výraznější zlepšení pooperačního průběhu právě u rizikových nemocných.

7 SHRNUTÍ

Do studie bylo zahrnuto 54 nemocných, kteří podstoupili primoooperaci CABG s použitím konvenčního MO v otevřené modifikaci anebo s použitím minisystému Synergy®. Obě skupiny pacientů byly srovnatelné v základních předoperačních charakteristikách. U obou skupin pacientů byly hodnoceny parametry perfuze. Klinický význam byl posuzován vyhodnocením pooperačního průběhu, četností jednotlivých komplikací a známek orgánového poškození. Ke stanovení stupně biokompatibility a aktivace imunitního systému byly sledovány sérové hladiny vybraných mediátorů a cytokinů. Bylo provedeno vzájemné porovnání obou skupin pacientů ve sledovaných klinických a laboratorních parametrech.

Způsob vedení perfuze u minisystémů má několik specifických odlišností od konvenčního MO. Především jde o uzavřený, volumkonstantní systém. Hodnota průtoku je závislá na venózním návratu a náplni krevního řečiště nemocného. Absence žilního rezervoáru musí být vyvažována důslednou farmakologickou kontrolou cévního tonusu. V našem souboru byl významně nižší minutový průtok, který byl částečně podmíněn venózním návratem a menší náplní systému. I přes normotermii byly nižší hodnoty perfuze dobře tolerovány. Laboratorní parametry perfuze během MO a po operaci byly srovnatelné v obou skupinách. Významně nižší objem primární náplně spolu s technikou RAP zajistil výrazně vyšší hodnotu hematokritu během perfuze. Vyšší kapacita na přenos kyslíku a pravděpodobně menší porucha mikrocirkulace v důsledku zvýšené biokompatibility vedly k zajištění dostatečné dodávky kyslíku do tkání i přes nižší minutový průtok.

Chirurgická revaskularizace myokardu s použitím MO je výkon, který je v současnosti u pacientů s nízkým operačním rizikem spojen s relativně nízkou incidencí komplikací. V našem souboru činila nemocniční mortalita 1,9 % (zemřel 1 pacient ze skupiny mCPB). I přes rozdílný způsob peroperační ochrany jsme nezaznamenali rozdíl v četnosti

LCO syndromu nebo peroperačního IM, nebo pooperační spotřebě tekutin. Fibrilace síní se vyskytla u 39 % pacientů se stejným (statisticky nevýznamný rozdíl) výskytem v obou skupinách. Rozdíl jsme nenašli ani v četnosti poruchy oxygenační funkce a ostatních plicních komplikací. Akutní renální poškození bylo identifikováno podle nové klasifikace (RIFLE) u 7 % pacientů (1 ze skupiny mCPB a 3 pacienti ze skupiny cCPB) bez statistického rozdílu v obou skupinách. Při sledování změn sérových koncentrací kreatininu v každé skupině bylo pozorováno, že zatímco ve skupině cCPB byla elevace hodnoty v 1. pooperační den a výstupní hodnota oproti vstupní statisticky významně vyšší, ve skupině mCPB se jednalo o statisticky nevýznamnou změnu. Výskyt neurologických a infekčních komplikací byl bez významného rozdílu v obou skupinách. Pooperační krevní ztráty byly také v obou skupinách srovnatelné. I přes absenci koronárního sání bez náhrady rekuperovanou krví ve skupině mCPB nebyla v této skupině vyšší spotřeba krevních derivátů. Hodnoty krevního obrazu v pooperačním období byly přesto u obou skupin obdobné. Prokazujeme přitom ale výrazně menší pokles v hodnotě trombocytů ve skupině mCPB.

Sledování dynamiky změn mediátorů zánětu a srovnání koncentrací mezi skupinami vykazovaly statisticky významné změny ve velké části měření. Byly pozorovány některé souvislosti mezi hodnotami mediátorů a výskytem některých komplikací.

Koncentrace IL-6 narůstá u obou skupin pacientů od spuštění MO plynule až do 3. pooperačního dne s maximem v 1. pooperačním dni. Vliv nové technologie možno pozorovat především v období po ukončení MO a samotné operace, kdy jsou hodnoty v této skupině významně nižší. Byla pozorována závislost mezi koncentrací IL-6 1. – 7. pooperační den a četností výskytu delirantního stavu.

Po poklesu hodnot MCP-1 po iniciaci MO, pravděpodobně v důsledku hemodiluce (výraznější pokles ve skupině cCPB), došlo k jejich vzestupu v pooperačním období. Vliv nové technologie je patrný především po ukončení MO a samotného výkonu (významně nižší hodnoty).

Pozorovali jsme vzestup sérové koncentrace PMNE u obou skupin v celém sledovaném období. Ve skupině cCPB byl vzestup výraznější a došlo k němu již během MO (vrcholová koncentrace). Koncentrace ve skupině mCPB byla pozvolná s kulminací na 3. pooperační den a v této skupině nebyl zachycen vrchol na konci MO jako tomu bylo ve skupině cCPB. Souvislost byla pozorována mezi vstupními hodnotami PMNE a potřebou inotropní podpory během výkonu a hodnotou PMNE 3. pooperační den a rozvojem oxygenační dysfunkce.

Při sledování dynamiky sérových koncentrací IL-10 byl zaznamenán v obou skupinách výrazný vzestup již po skončení MO a operace s následným poklesem. Třetí pooperační den se hodnoty statisticky nelišily od vstupních. Ve skupině mCPB byl přitom vrchol pozvolnější (na konci operace) a obě hodnoty (po ukončení MO a operace) byly statisticky významně nižší. Hodnoty IL-10 v tomto období vykazovaly souvislost s četností potřeby inotropní podpory na operačním sále. 1. a 3. pooperační den byla, obdobně jako u IL-6 ve stejném období, nalezena souvislost s výskytem delirantního stavu. Oba parametry (IL-6 a IL-10) přitom dobře ve stejném období korelují.

U obou skupin došlo v období po ukončení MO k významné elevaci koncentrace solubilního TNFRI, které přetrvávalo po celou dobu sledování ($p < 0,001$). Ve skupině mCPB došlo přitom ke zvýšení mírně později (po ukončení operace) a v závěru výkonu (po ukončení MO a operace) bylo statisticky nižší.

Po iničiálním poklesu po spuštění MO v obou skupinách dochází k elevaci sérové koncentrace TNFRII. Ve skupině cCPB bylo statisticky významné zvýšení již od ukončení MO, ve skupině mCPB se zpožděním. V této skupině je významný rozdíl až od 1. pooperačního dne. U obou pak přetrvává až do konce sledovaného období. Na konci MO a samotné operace byl přitom významný rozdíl mezi skupinami. Hodnoty obou solubilních receptorů souvisí v pooperačním období s rozvojem oxygenační dysfunkce. Vstupní hodnoty koncentrací obou receptorů byly vyšší u pacientů s diabetem.

8 ZÁVĚRY

Cílem práce bylo srovnání miniinvazivního a klasického MO v otevřené modifikaci u primární elektivní chirurgické revaskularizace myokardu u nemocných s nízkým operačním rizikem. Na základě četných prací, které poukazují na výhody několika současných změn a nikoliv izolovaného postupu nebo technické inovace, vznikají komplexní úpravy systémů pro MO. Jde o miniinvazivní systémy jako relativně novou technologii MO. Cílem tohoto snažení je maximalizovat biokompatibilitu, a tak snížit výskyt pooperačních komplikací, které vznikají v přímé souvislosti s MO. Systémy přitom musí splňovat všechny požadavky k zajištění adekvátní perfuze orgánů během operace na zastaveném srdci. Integrací prvků a snížením objemu primární náplně spolu s technikou RAP jde především o úsporu autologní krve a snížení spotřeby krevních derivátů. Metaanalýzy studií již prokazují přínos metody v této oblasti.

1. Přes všechny teoretické předpoklady se nám nepodařilo prokázat vliv použité technologie na výskyt pooperačních komplikací v naší skupině pacientů. Byl pozorován trend k významně menším změnám sérových koncentrací sérového kreatininu v čase, což by mohlo indikovat menší poškození renálního parenchymu. Ve skupině mCPB došlo k výrazně menšímu poklesu hodnot trombocytů pravděpodobně v důsledku absence koronárního sání, použití centrifugální pumpy místo válečkové a také při antitrombotické úpravě povrchu celého systému fosforylcholinem.
2. Nepotvrdili jsme nižší pooperační krevní ztráty. Přesto, že jsme ve skupině mCPB peroperačně nepoužili koronární odsávání, nutnost hemosubstituce nebyla vyšší.
3. Významně nižší hemodiluce (pravděpodobně spolu s menší aktivací imunitního systému a poruchy mikrocirkulace) vedla k uspokojivé perfuzi tkání i přes nižší minutový průtok (o něco málo vyšší než při technice low-flow perfuze) a normotermii.

4. Operace s MO výrazně ovlivňuje změny sérových koncentrací námi sledovaných mediátorů zánětu. Spolu s elevací koncentrací prozánětových mediátorů dochází k vzestupu koncentrací kontraregulačních mediátorů k udržení homeostázy organismu.
5. Při srovnání vlivu použité technologie na uvolňování zánětových mediátorů prokazujeme vyšší biokompatibilitu minisystému (pravděpodobně spolu s vlivem intermitentní teplé kardioplegie a nízké hodnotě minutového průtoku). Ve skupině mCPB docházelo k pozdějšímu vzestupu některých cytokinů a přitom byly dosahovány jejich nižší vrcholové koncentrace. Změny byly identické jak u prozánětových tak protizánětových parametrů. Práce je jednou z prvních, která popisuje dynamiku protizánětových mediátorů imunitního systému u minisystémů.

V současnosti, kdy se zhoršuje rizikový profil populace pacientů indikovaných ke kardiochirurgické léčbě, je jednou z hlavních strategií, jak zlepšit klinický výsledek operací těchto nemocných, minimalizovat negativní dopady MO. Právě u populace rizikových nemocných se očekává výraznější vliv technologie na výsledek operace. I při všech technologických inovacích, zlepšujících biokompatibilitu jednotlivých komponent MO, stále dochází k jisté aktivaci plazmatických proteinů a buněčných struktur. Při znalosti multifaktoriální etiologie zánětové reakce organismu možno předpokládat lepší výsledky při komplexní úpravě systému a nikoliv izolovaných změnách.

Některé práce poukazují na možný benefit minisystémů, na což usuzují z některých biochemických ukazatelů. Laboratorní nálezy do jisté míry odrážejí i klinické výsledky, i když dodnes ne zcela jednoznačně. Nejdříve je nutno demonstrovat silný, nezávislý, klasifikovatelný a úplný vztah k relevantním klinickým důsledkům. Všeobecně akceptovaným přínosem minisystémů je snížení spotřeby krevních derivátů a trend ke snížení neurologických komplikací.

Zdá se, že jde o slibnou technologii. Její místo v rutinní praxi přináší další otázky do budoucna. Je on-pump revaskularizace s použitím minioběhu ekvivalentem off-pump chirurgie ve smyslu snížení perioperační morbidit? Jestli ano, neměli bychom pak používat liberálněji tuto techniku on-pump u rizikových nemocných a vyšších věkových kategoriích? Může tato technika facilitovat kompletní revaskularizaci a zlepšovat dlouhodobou průchodnost graftů než off-pump technika? Má smysl použít modifikovanou verzi minisystému u chlopenních výkonů? Jednoznačné odpovědi na tyto otázky dá až další pokračování multicentrických studií a případně jejich metaanalýzy.

Tato práce prokazuje, že použití minisystému představuje slabší podnět k aktivaci imunitního systému než konvenční MO. Jde o bezpečnou metodu perfuze, která zabezpečuje uspokojivou hemodynamickou podporu během CABG a není zatížená větší perioperační a pooperační morbiditou.

POUŽITÁ LITERATURA

- 1 Lonský V.: Mímotělní oběh v klinické praxi. Grada Publishing, 2004; 215 s.
- 2 Diegeler A., Doll N., Rauch T. et al.: Humoral Immune Response During Coronary Artery Bypass Grafting: A comparison of Limited Approach, "Off-Pump" Technique and Conventional Cardiopulmonary Bypass. *Circulation* 2000;102:95-100.
- 3 Hunt I.J., Day J.R.S.: Cardiac Surgery and Inflammation: The Inflammatory Response and Strategies to Reduce the Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Curr Cardiol Rev* 2007;3:91-98.
- 4 Hsu L.C.H.: Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits: current status. *Perfusion* 2001;16:417-428.
- 5 Wan S., LeClerc J.L., Vincent J.L.: Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Mechanisms Involved and Possible Therapeutic Strategies. *Chest* 1997;112:676-692.
- 6 Hsu L.C.H.: Biocompatibility in Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;3:376-382.
- 7 Miller B.E., Levy J.H.: The Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;3:355-366.
- 8 Paparella D., Yau T.M., Young E.: Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:232-244.
- 9 McBride W.T., Armstrong M.A., Crockard A.D. et al.: Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth* 1995;75:724-733.
- 10 Bone R.C.: Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and CARS. *Crit Care Med* 1996;24:1125-1128.

- 11 Saatvedt K., Lindberg H., Michelsen S. et al.: Release of soluble tumour necrosis factor alpha receptors during and after paediatric cardiopulmonary bypass. Correlation with haemodynamic and clinical variables. *Cytokine* 1996;8:944-988.
- 12 Hall R.I., Smith M.S., Rocker G.: The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997;85:766-782.
- 13 Kotani N., Hashimoto H., Sessler D.I. et al.: Cardiopulmonary bypass produces greater pulmonary than systemic proinflammatory cytokines. *Anesth Analg* 2000;90:1039-1040.
- 14 Haeffner-Cavaillon N., Roussellier N., Ponzio O. et al.: Induction of interleukin-1 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:1100-1106.
- 15 Jansen N.J., van Oeveren W., Gu Y.J. et al.: Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992;55:744-748.
- 16 Hennein H.A., Ebba H., Rodriguez J.L. et al.: Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:626-635.
- 17 Wei M., Kuukasjarvi P., Lurikka P. et al.: Inflammatory cytokines and soluble receptors after coronary artery bypass grafting. *Cytokine* 2001;4:223-228.
- 18 Riedemann N.C., Guo R.F., Ward P.A.: The enigma of sepsis. *J Clin Invest* 2003;112:460-467.
- 19 Kukielka G.L., Smith C.W., Manning A. et al.: Induction of interleukin-6 synthesis in the myocardium. Potential role in postperfusion inflammatory injury. *Circulation* 1995;92:1866-1875.
- 20 Wan S., De Smet J.M., Barvais L. et al.: Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing

- cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:806-811.
- 21 Gilles S., Zahler S., Welsch U. et al.: Release of TNF-alpha during myocardial reperfusion depends on oxidative stress and is prevented by mast cell stabilizers. *Cardiovascular research* 2003;60:608-616.
 - 22 Liebold A., Keyl C., Birnbaum DE.: The heart produces but the lungs consume proinflammatory cytokines following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:340-345.
 - 23 Hauser G.J., Ben Ari J., Colvin M.P. et al.: Interleukin-6 levels in serum and lung lavage fluid of children undergoing open heart surgery correlate with postoperative morbidity. *Intensive Care Med* 1998;24:481-486.
 - 24 Seghaye M.C., Duchateau J., Bruniaux J. et al.: Interleukin-10 release related to cardio-pulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:545.
 - 25 Misoph M., Babin-Ebell J., Schwender S.: A comparative evaluation of the effect of pump type and heparin-coated surfaces on platelets during cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997;45:302-306.
 - 26 Pelletier R.: Evidence for a genetic predisposition toward acute rejection after kidney and simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transplantation* 2000;70:674-680.
 - 27 Bittar M.N., Carey J.A., Barnard J.B. et al.: Tumor necrosis factor alpha influences the inflammatory response after coronary surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;81:132-138.
 - 28 Curtis G.E., McAtear C.A., Formela L. et al.: The effect of nutritional status on the cytokine and acute phase protein responses to elective surgery. *Cytokine* 1995;7:380-388.

- 29 Bozza A.F., Salluh J.I., Japiassu A.M. et al.: Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Critical Care* 2007;11:R49.
- 30 Schonberger J., Everts P., Hoffmann J.: Systemic blood activation with open and closed venous reservoirs. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1549-1555.
- 31 Nishida H., Aomi S., Tomizawa Y. et al.: Comparative study of biocompatibility between the open circuit and closed circuit in cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 1999;23:547-551.
- 32 Takai H., Eishi K., Yamachika S. et al.: Demonstration and operative influence of low prime volume closed pump. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2005;13:65-69.
- 33 Jensen E., Andreasson S., Bengtsson A. et al.: Changes in hemostasis during pediatric heart surgery: impact of a biocompatible heparin-coated perfusion system. *Ann Thorac Surg* 2004;7:962-967.
- 34 Jakob H., Hafner G., Iversen S. et al.: Reoperation and centrifugal pump? *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6:S59-S63.
- 35 Moen O., Fosse E., Braten J. et al.: Differences in blood activation related to roller/centrifugal pumps and heparin-coated/uncoated surfaces in a cardiopulmonary bypass model circuit. *Perfusion* 1996;11:113-123.
- 36 Morgan I.S., Codispoti M., Sanger K., Mankad P.S.: Superiority of centrifugal pump over roller pump in paediatric cardiac surgery: prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:526-532.
- 37 Wahba A.: Centrifugal blood pump use in routine cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006;5:299-300.
- 38 Klein M., Dauben H.P., Schulte H.D., Gams E.: Centrifugal pumping during routine open heart surgery improves clinical outcome. *Artif Organs* 1998;22:326-336.

- 39 Scott D.A., Silbert B.S., Doyle T.J. et al.: Centrifugal versus roller head pumps for cardiopulmonary bypass: effect on early neuropsychologic outcome after coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 2002;16:715-722.
- 40 Andersen K.S., Nygreen E.L., Grong K., Leirvaag B., Holmsen H.: Comparison of the centrifugal and roller pump in elective coronary artery bypass surgery – a prospective, randomized study with special emphasis upon platelet activation. *Scand Cardiovasc J* 2003;37:356-362.
- 41 Hansbro S.D., Sharpe D.A., Catchpole R. et al.: Haemolysis during cardiopulmonary bypass: an in vivo comparison of standard roller pumps, non-occlusive roller pumps and centrifugal pumps. *Perfusion* 1999;14:3-10.
- 42 Steinbrueckner B.E., Steigerwald U., Keller F. et al.: Centrifugal and roller pumps – are differences in coagulation and fibrinolysis during and after cardiopulmonary bypass? *Heart Vessels* 1995;10:46-53.
- 43 Lindholm L., Westerberg M., Bengtsson A. et al.: A closed perfusion system with heparin coating and centrifugal pump improves cardiopulmonary bypass biocompatibility in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 2004;78:2131-2138.
- 44 Clark R.E., Goldstein A.H., Pacella J.J. et al.: Small, low-cost implantable centrifugal pump for short-term circulatory assistance. *Ann Thorac Surg* 1996;61:452-456.
- 45 Parolari A., Alamanni F., Naliato M. et al.: Adult cardiac surgery outcomes: role of the pump type. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:575-582.
- 46 Alamanni F., Parolari A., Zanobini M. et al.: Centrifugal pump and reduction of neurological risk in adult cardiac surgery. *J Extra Corporeal Technol* 2001;33:4-9.

- 47 Mullen J.C., Bentley M.J., Gelfand E.T. et al.: Coronary artery bypass surgery with heparin-coated perfusion circuits and low-dose heparinization. *Can J Surg* 2002;45:166-172.
- 48 Pierangeli A., Masieri V., Bruzzi F. et al.: Haemolysis during cardiopulmonary bypass: how to reduce the free haemoglobin by managing the suctioned blood separately. *Perfusion* 2001;16:519-524.
- 49 Kuduvalli M., Oo A.Y., Newall N. et al.: Effect of peri-operative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:592-598.
- 50 Rogers M.A., Blumberg N., Saint S.K. et al.: Allogenic blood transfusion explain increased mortality in women after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J* 2006;152:1028-1034.
- 51 Klein A.A., Nashef S.A.M., Sharples L. et al.: A randomized controlled trial of cell salvage in routine cardiac surgery. *Anesth Analg* 2008;107:1487-1495.
- 52 De Haan J., Boonstra P.W., Monnink S.H. et al.: Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann Thorac Surg* 1995;59:901-907.
- 53 Belway D., Rubens F.D., Wozny D., Henley B., Nathan H.J.: Are we doing everything we can to conserve blood during bypass? A national survey. *Perfusion* 2005;20:237-241.
- 54 Aldea G.S., Soltow L.O., Chandler W.L. et al.: Limitation of thrombin generation, platelet activation, and inflammation by elimination of cardiotomy suction in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with heparin-bonded circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:742-755.
- 55 Tabuchi N., de Haas J., Boonstra P.W. et al.: Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:828-833.

- 56 Shiiya N., Matsuzaki K., Kuniyama T. et Sugiki H.: Heparin reduction with the use of cardiomy suction is associated with hyperfibrinolysis during distal aortic perfusion with a heparin-coated semi-closed cardiopulmonary bypass system. *J Artif Organs* 2006;9:214-219.
- 57 Tevæarai H.T., Mueller X.M., Horisberger J. et al.: In situ control of cardiomy suction reduces blood trauma. *ASAIO J* 1998;44:380-383.
- 58 Kiessling A.H., Khalil M., Assaf O. et al.: Blood-air interface during cardiopulmonary bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004;12:198-201.
- 59 Lau K., Shah H., Kelleher A. and Moatt N.: Coronary artery surgery: cardiomy suction or cell salvage? *J Cardiothorac Surg* 2007;2:46.
- 60 Westenberg M., Bengtsson A. et Jeppsson A.: Coronary surgery without cardiomy suction and autotransfusion reduces the postoperative systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 2004;78:54-59.
- 61 Rubens F.D., Boodhwani M., Mesana T. et al.: A randomized, double-blind study to assess the effect of processing of shed blood during cardiopulmonary bypass on transfusion and neurocognitive function. *Circulation* 2007;116:89-97.
- 62 Jewell A.E., Akowuah E.F., Suvarna S.K. et al.: A prospective randomised comparison of cardiomy suction and cell saver for recycling shed blood during cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:633-636.
- 63 Murkin J.M.: Attenuation of neurologic injury during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1838-1844.
- 64 Kaza A.K., Cope J.T., Fiser S.M. et al.: Elimination of fat microemboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:555-559.

- 65 Prasongsukarn K., Borger M.A.: Reducing cerebral emboli during cardiopulmonary bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;9:153-158.
- 66 Jonsson H., Eyjolfsson A., Scicluna S., Paulsson P., Johnsson P.: Circulating particles during cardiac surgery. *Interact CardioVasc Surg* 2009;8:538-542.
- 67 Grocott H.P., Homi H.M., Puskas F.: Cognitive dysfunction after cardiac surgery: revisiting etiology. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;9:123-129.
- 68 McKhann G.M., Grega M.A., Borowicz L.M. et al.: Stroke and encephalopathy after cardiac surgery. An update. *Stroke* 2006;37:562-571.
- 69 Djaiani G., Fedorko L., Borger M.A. et al.: Continuous-flow cell saver reduces cognitive decline in elderly patients after coronary bypass surgery. *Circulation* 2007;116:1888-1895.
- 70 Bendzus M., Reents W., Franke D. et al.: Brain damage after coronary artery bypass grafting. *Arch Neurol* 2002;59:1090-1095.
- 71 Takayama H., Soltow L.O., Aldea G.S.: Differential expression in markers for thrombin, platelet activation and inflammation in cell saver versus systemic blood in patients undergoing on-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:519-523.
- 72 Brooker R.F., Brown W.R., Moody D.M. et al.: Cardiectomy suction: a major source of brain lipid emboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1651-1655.
- 73 Kincaid E.H., Jones T.J., Stump D.A. et al.: Processing scavenged blood with a cell saver reduces cerebral lipid microembolization. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1296-1300.
- 74 Karkouti K., Beattie W.S., Wijeyesundera D.N. et al.: Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:391-400.

- 75 Brondén B., Dencker M., Allers M. et al.: Differential distribution of lipid microemboli after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;81:643-649.
- 76 Aldea G.S., Soltow L.O., Chandler W.L. et al.: Limitation of thrombin generation, platelet activation, and inflammation by elimination of cardiomy suction in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with heparin-bonded circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:742-755.
- 77 Skrabal C.A., Khosravi A., Choi Y.H. et al.: Pericardial suction blood separation attenuates inflammatory response and hemolysis after cardiopulmonary bypass. *Scand Cardiovasc J* 2006;40:219-223.
- 78 Spanier T., Tector K., Schwartz G. et al.: Endotoxin in pooled pericardial blood contributes to the systemic inflammatory response during cardiac surgery. *Perfusion* 2000;15:427-431.
- 79 Koster A., Böttcher W., Merkel F. et al.: The more closed the bypass system the better: a pilot study on the effect of reduction of cardiomy suction and passive venting on hemostatic activation during on pump coronary artery bypass grafting. *Perfusion* 2005;20:285-288.
- 80 Westenberg M., Gabel J., Bengtsson A. et al.: Hemodynamic effects of cardiomy suction blood. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1352-1357.
- 81 Boodhwani M., Nathan H.J., Mesana T.G., Rubens F.D. et al.: Effects of shed mediastinal blood on cardiovascular and pulmonary function: a randomized, double-blind study. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1167-1173.
- 82 Gao L., Taha R., Gauvin D. et al.: Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2005;128:3664-3670.
- 83 Habib R.H., Zacharias A., Schwann T.A. et al.: Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should

- current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1438-1450.
- 84 Rosner M.H., Okusa M.D.: Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:19-32.
- 85 Gueret G., Lion F., Guriec N. et al.: Acute renal dysfunction after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass is associated with plasmatic IL6 increase. *Cytokine* 2009;45:92-98.
- 86 Vercaemst L.: Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm. *JECT* 2008;40:257-267.
- 87 Gregoretta S.: Suction-induced hemolysis at various vacuum pressures: implications for intraoperative blood salvage. *Transfusion* 1996;36:57-60.
- 88 Chambers S.D., Ceccio S.L., Annich G.A., Bartlett R.H.: Extreme negative pressure does not cause erythrocyte damage in flowing blood. *ASAIO J* 1999;45:431-435.
- 89 Cabrales P.: Effects of erythrocyte flexibility on microvascular perfusion and oxygenation during anaemia. *J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:1206-1215.
- 90 Rother R.P., Bell L., Hillmen P., Gladwin M.T.: The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin. A novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005;293:1653-1662.
- 91 Murphy G.J., Allen S.M., Unsworth-White J. et al.: Safety and efficacy of perioperative cell salvage and autotransfusion after coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1553-1559.
- 92 Wang G., Bainbridge D., Martin J., Cheng D.: The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg* 2009;109:320-330.
- 93 Gu Y.J., Vermeijden W.J., de Vries A.J. et al.: Influence of mechanical cell salvage on red blood cell aggregation,

- deformability, and 2,3-diphosphoglycerate in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1570-1575.
- 94 Ferraris V.A., Ferraris S.P., Saha S.P. et al.: Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg* 2007;83(5 Suppl):S27-86.
- 95 Gunaydin S.: Emerging technologies in biocompatible surface modifying additives: Quest for physiologic cardiopulmonary bypass. *Curr Med Chem* 2004;2:187-196.
- 96 Jessen M.E.: Pro: Heparin-coated circuits should be used for cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and Analgesia* 2006;103:1365-1369.
- 97 Ovrum E., Am H.E., Tangen G., Ringdal M.A.: Heparinized cardiopulmonary bypass and full heparin dose marginally improve clinical performance. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1128-1133.
- 98 Ernofsson M., Thelin S., Siegbahn A.: Monocyte tissue factor expression, cell activation, and thrombin formation during cardiopulmonary bypass: a clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:576-584.
- 99 Tayama E., Hayashida N., Akasu K. et al.: Biocompatibility of heparin-coated extracorporeal bypass circuits: new heparin bonded bioline system. *Artif Organs* 2000;24:618-623.
- 100 Johnell M., Elgue G., Thelin S., Larsson R., Siegbahn A.: Cell Adhesion and Tissue Factor Upregulation in Oxygenators used during Coronary Artery Bypass Grafting are Modified by the Corline Heparin Surface. *Scand Cardiovasc J* 2002;36:351-357.
- 101 Giomarelli P., Naldini A., Biagioli B., Borrelli E.: Heparin coating of extracorporeal circuits inhibits cytokine release from mononuclear cells during cardiac operations. *Int J Artif Organs* 2000;23:250-255.

- 102 Ozawa T., Yoshihara K., Koyama N. et al.: Clinical efficacy of heparin-bonded bypass circuits related to cytokine responses in children. *Ann Thorac Surg* 2000;69:584-590.
- 103 Freyrer R., Harig R., Cesnjevar O. et al.: Bioline or Safeline treatment of CPB circuits? *CVE* 2003;8:79-84.
- 104 Lappegård K.T., Fung M., Bergseth G. et al.: Artificial surface-induced cytokine synthesis: effect of heparin coating and complement inhibition. *Ann Thorac Surg* 2004;78:38-45.
- 105 Johnell M., Larsson R., Siegbahn A.: The influence of different heparin surface concentrations and antithrombin-binding capacity on inflammation and coagulation. *Biomaterials* 2005;26:1731-1739.
- 106 Von Segesser L.K., Weiss B.K., Pasic M. et al.: Risks and benefits of low systemic heparinization during open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1994;58:391-398.
- 107 Ovrum E., Holen E.A., Tangen C. et al.: Completely heparinized cardiopulmonary bypass and reduced systemic heparin: Clinical and hemostatic effect. *Ann Thorac Surg* 1995;60:365-371.
- 108 McCarthy P.M., Yared J.P., Foster R.C. et al.: A prospective randomized trial of Duraflo II heparincoated circuits in cardiac reoperations. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1268-1273.
- 109 Aldea G.S., O'Gara P., Shapira O.M. et al.: Effect of anticoagulation protocol on outcome in patients undergoing CABG with heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits. *Ann Thorac Surg* 1998;65:425-433.
- 110 Johnell M., Elgue G., Larsson R. et al.: Coagulation, fibrinolysis, and cell activation in patients and shed mediastinal blood during coronary artery bypass grafting with a new heparin-coated surface. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:321-332.
- 111 Ernoffsson M., Thelin S., Siegbahn A.: Thrombin generation during cardiopulmonary bypass using heparin-coated or standards circuits. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;29:157-165.

- 112 Fukutomi M., Kobayashi S., Niwaya K. et al.: Changes in platelet, granulocyte and complement activation during cardiopulmonary bypass using heparin-coated equipment. *Artif Org* 1996;20:767-776.
- 113 Aldea G.S., Shemin R.J.: Heparin-bonded circuits improve clinical outcomes in patients undergoing CABG: A new "gold standard"? *ACC Current J Rev* 1998;64:45-48.
- 114 Ranucci M., Mazzucco A., Pessotto R. et al.: Heparin-coated circuits for high-risk patients: a multicenter, prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg* 1999;67:994-1000.
- 115 Wan S., LeClerc J.L., Antoine M. et al.: Heparin-coated circuits reduce myocardial injury in heart and heart-lung transplantation – A prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1230-1235.
- 116 Svenmarker S., Sandstrom E., Karlsson T. et al.: Neurological and general outcome in low-risk coronary artery bypass patients using heparin-coated circuits. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:47-53.
- 117 Heyer E.J., Lee K.S., Manspeizer H.E. et al.: Heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits reduce cognitive dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:37-42.
- 118 Ranucci M., Cirri S., Conti D. et al.: Beneficial effects of Duraflo II heparin-coated circuits on postperfusion lung dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1996;61:76-81.
- 119 De Vroege R., van Oeveren W., van Klarensbosch J. et al.: The impact of heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits on pulmonary function and the release of inflammatory mediators. *Anesth Analg* 2004;98:1586-1594.
- 120 O´Gara P.J., Natarajan V., Lilly K. et al.: Clinical outcomes of on-pump coronary bypass using heparin-bonded circuits and reduced anti-coagulation compare favorably with off-pump approach. *Perfusion* 2002;17:91-94.

- 121 Hazama S., Eishi K., Yamachika S. et al.: Inflammatory response after coronary revascularization: off-pump versus on-pump (heparin-coated circuits and poly2methoxyethyacrylate-coated circuits). *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004;10:90-96.
- 122 Iwasaki Y., Ishihara K.: Phosphorylcholine-containing polymers for biomedical applications. *Anal Bioanal Chem* 2005;381:534-546.
- 123 Yu J., Lamba N.M.K., Courtney J.M. et al.: Polymeric biomaterials: influence of phosphorylcholine polar groups on protein adsorption and complement activation. *Int J Artif Organs* 1994;7:499-504.
- 124 Pappalardo F., Della Valle P., Crescenzi G. et al.: Phosphorylcholine coating may limit thrombin formation during high-risk cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2006;81:886891.
- 125 De Somer F., Francois K., van Oeveren W. et al.: Phosphorylcholine coating of extracorporeal circuits provides natural protection against blood activation by the material surface. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:602-606.
- 126 Schulze C.J., Han L., Ghorpade N. et al.: Phosphorylcholine-coated circuits improve preservation of platelet count and reduce expression of proinflammatory cytokines in CABG: A prospective randomized Trial. *J Card Surg* 2009;24:363-368.
- 127 De Sommer F., Van Bellegghem Y., Caes T. et al.: Phosphorylcholine coating offers natural platelet preservation during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2002;17:39-44.
- 128 Lorusso R., De Cicco G., Totaro P., Gelsomino S.: Effects of phosphorylcholine coating on extracorporeal circulation management and postoperative outcome: a double-blind randomized study. *Interac Cardiovasc Thorac Surg* 2009;8:7-11.
- 129 Marcoux J., Sohn N., McNair E. et al.: Outcomes comparison of 5 coated cardiopulmonary bypass circuits versus an uncoated control group of patients undergoing cardiac surgery. *Perfusion* 2009;5:307-315.

- 130 Ranucci M., Balduini A., Ditta A. et al.: A Systematic Review of Biocompatible Cardiopulmonary Bypass Circuits and Clinical Outcome. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1311-1319.
- 131 Kirklin J.W., Patrick R.T., Theye R.A.: Theory and practice in the use of a pump-oxygenator for open intracardiac surgery. *Thorax* 1957;12:93.
- 132 O'Dwyer C., Woodson L.C., Conroy B.P. et al.: Regional perfusion abnormalities with phenylephrine during normothermic bypass. *Ann Thorac Surg* 1997;63:728-735.
- 133 DiNardo J.A., Wegner J.A.: Pro: Low-flow cardiopulmonary bypass is the preferred technique for patients undergoing cardiac surgical procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:649-651.
- 134 Haugen O., Farstad M., Kvalheim V. et al.: Elevated flow rate during cardiopulmonary bypass is associated with fluid accumulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;87:593.
- 135 Muhonen M.G., Sawin P.D., Loftus C.M.: Pressure-flow relationships in canine collateral dependent cerebrum. *Stroke* 1992;23:998-994.
- 136 Anttila V., Hagino I., Zurakowski D. et al.: Specific bypass conditions determine safe minimum flow rate. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1460-1467.
- 137 Murphy G.S., Hessel E.A., Groom R.C.: Optimal Perfusion During Cardiopulmonary Bypass: An Evidence-Based Approach. *Anesth Analg* 2009;108:1394-1417.
- 138 McDaniel L.B., Zwischenberger J.B., Vertrees R.A., et al.: Mixed venous oxygen saturation during cardiopulmonary bypass poorly predicts regional venous saturation. *Anesth Analg* 1995;80:466-472.
- 139 De Backer D., Dubois M.J., Schmartz D. et al.: Microcirculatory alterations in cardiac surgery: effects of cardiopulmonary bypass and anesthesia. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1396-1403.

- 140 Kamler M., Goedeke J., Pizanis N. et al.: In vivo effects of hypothermia on the microcirculation during extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:259-265.
- 141 Bauer A., Kofler S., Thiel M., Eifert S., Christ F.: Monitoring of the sublingual microcirculation in cardiac surgery using orthogonal polarization spectral imaging: preliminary results. *Anesthesiology* 2007;107:939-945.
- 142 Stamler A., Wang S.Y., Aguirre D.E. et al.: Cardiopulmonary bypass alters vasomotor regulation of the skeletal muscle microcirculation. *Ann Thorac Surg* 1997;64:460-465.
- 143 Ince C., Sinaasappel M.: Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 1999;27:1369-1377.
- 144 Goldman D., Bateman R.M., Ellis C.G.: Effect of decreased O₂ supply on skeletal muscle oxygenation and O₂ consumption during sepsis: role of heterogenous capillary spacing and blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:2277-2285.
- 145 Gravlee G. P., Davis R. F., Stammers A. H., Ungerleider R. M.: Cardiopulmonary bypass. *Principles and practice*. Lippincott Williams and Wilkins, 2008;783 s.
- 146 Boston U.S., Slater J.M., Orszulak T.A., Cook D.J.: Hierarchy of regional oxygen delivery during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001;71:260-264.
- 147 Slater J.M., Orszulak T.A., Cook D.J.: Distribution and hierarchy of regional blood flow during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001;72:542-547.
- 148 Niinikoski J., Kuttilla K.: Adequacy of tissue oxygenation in cardiac surgery: regional measurements. *Crit Care Med* 1993;21(2 Suppl):S77-83.
- 149 Stanley T.H., Jackson J.: The influence of blood flow and arterial blood pressure during cardiopulmonary bypass on deltoid muscle gas tensions and body temperature after bypass. *Canad Anesth Soc J* 1979;26:277-281.

- 150 Liam B.L., Plochl W., Cook D.J. et al.: Hemodilution and whole body oxygen balance during normothermic cardiopulmonary bypass in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1203-1208.
- 151 Miura T., Sakamoto T., Kobayashi M. et al.: Hemodilutional anemia impairs neurologic outcome after cardiopulmonary bypass in a piglet model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:29-36.
- 152 Wypij D., Jonas R.A., Bellinger D.C. et al.: The effect of hematocrit during hypothermic cardiopulmonary bypass in infant heart surgery: Results from the combined Boston hematocrit trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:355-360.
- 153 Karkouti K., Beattie W.S., Wijeyesundera D.N. et al.: Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:391-400.
- 154 Karkouti K., Djaiani G., Borger M.A. et al.: Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1381-1387.
- 155 De Foe G.R., Ross C.S., Olmstead E.M. et al.: Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2001;71:769-776.
- 156 Estafanous F.G., Smith C.E., Selim W.M. et al.: Cardiovascular effects of normovolumemic hemodilution in rats with disopyramide-induced myocardial depression. *Basic Res Cardiol* 1990;85:227-236.
- 157 Duebener L.F., Hagino I., Schmitt K. et al.: Effects of hemodilution and phenylephrine on cerebral blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:423-428.
- 158 Newburger J.W., Jonas R.A., Soul J. et al.: Randomized trial of hematocrit 25 % versus 35 % during hypothermic

- cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:347-354.
- 159 Van Wermeskerken G.K., Lardenoye J.W., Hill S.E. et al.: Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery: Part II. Neurologic outcome. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1077-1083.
- 160 McCusker K., Chalafant A., De Foe G. et al.: Influence of hematocrit and pump prime on cerebral oxygen saturation in on-pump coronary revascularization. *Perfusion* 2006;21:149-155.
- 161 Homi H.M., Yang H., Pearlstein R.D., Grocott H.P.: Hemodilution during cardiopulmonary bypass increases cerebral infarct volume after middle cerebral artery occlusion in rats. *Anesth Analg* 2004;99:974-981.
- 162 Halstead J.C., Wurm M., Meier D.M. et al.: Avoidance of hemodilution during selective cerebral perfusion enhances neurobehavioral outcome in a survival porcine model. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2007;32:514-520.
- 163 Jonas R.A., Wypij D., Roth S.J. et al.: The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: results of a randomized trial in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1765-1774.
- 164 Mathew J., Grocott H., Phillips-Bute B. et al.: Extreme hemodilution is associated with increased cognitive dysfunction in the elderly after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004;98:SCA21.
- 165 Groom R.C.: High or low hematocrits during cardiopulmonary bypass for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery? An evidence-based approach to the question. *Perfusion* 2002;17:99-102.
- 166 Balachandran S., Cross M., Karthikeyan S. et al.: Retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit reduces blood transfusion after coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1912-1918.

- 167 Murphy G.S., Szokol J.W., Nitsun M. et al.: The failure of retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit to reduce blood use after cardiac surgical procedures. *Anesth Analg* 2004;98:1201-1207.
- 168 Bigelow W.G., Lindsay W.K., Greenwood W.F.: Hypothermia. Its possible role in cardiac surgery. *Ann Surg* 1950;132:849-866.
- 169 Salerno T.A., Houck J.P., Barrozo C.A.M. et al.: Retrograde continuous warm blood cardioplegia a new concept in myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1991;51:245-247.
- 170 Bernhard W.F., Schwarz H.F., Malick N.P.: Intermittent cold coronary perfusion as an adjunct to open heart surgery. *Surg Gynecol Obstet* 1960;111:744-750.
- 171 Buckberg G.D., Brazier J.R., Nelson R.L. et al.: Studies of the effects of hypothermia on regional blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;73:87-94.
- 172 Kamlot A., Bellows S.D., Simkhovich B.Z. et al.: Is Warm retrograde blood cardioplegia better than cold for myocardial protection? *Ann Thorac Surg* 1997;63:98-104.
- 173 Caputo M., Ascione R., Angelini G.D., Suleiman M.S., Bryan A.J.: The end of the cold era: from intermittent cold to intermittent warm blood cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:467-475.
- 174 Rao V., Ivanov J., Weisel R.D. et al.: Lactate release during reperfusion predicts low cardiac output syndrome after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1925-1930.
- 175 Calafiore A.M., Teodori G., Mezzetti A.: Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995;59:390-402.
- 176 Pelletier L.C., Carrier M., Leclerc Y. et al.: Intermittent antegrade warm versus cold blood cardioplegia: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 1994;58:41-48.

- 177 Hayashida N., Isomura T., Sato T. et al.: Minimally diluted tepid blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1998;65:615-621.
- 178 Jacquet L.M., Noirhomme P.H., Van Dyck M.J. et al.: Randomized trial of intermittent antegrade warm blood versus cold crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1999;67:471-477.
- 179 Franke U.F.W., Korsch S., Wittwer T. et al.: Intermittent antegrade warm myocardial protection compared to intermittent cold blood cardioplegia in elective coronary surgery – do we have to change? *Eur Cardiothorac Surg* 2003;23:341-346.
- 180 Chello M., Mastroberto P., De Amicis V. et al.: Intermittent warm blood cardioplegia preserves myocardial β -adrenergic receptor function. *Ann Thorac Surg* 1997;63:683-688.
- 181 Mehlhorn U., Bloch W., Krahwinkel A. et al.: Activation of myocardial constitutive nitric oxide synthase during coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:305-311.
- 182 Christakis G.T., Buth K.J., Weisel R.D. et al.: Randomized study of right ventricular function with intermittent warm or cold cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1996;61:128-134.
- 183 Remadi J.P., Marticho P., Butoi I. et al.: Clinical Experience With the Mini-Extracorporeal Circulation System: An Evolution or a Revolution? *Ann Thorac Surg* 2004;77:2172-2176.
- 184 Beghi C., Nicolini F., Agostinelli A. et al.: Mini-Cardiopulmonary Bypass System: Results of a Prospective Randomized Study. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1396-1400.
- 185 Vaislic C., Bical O., Farge C. et al.: Totally minimized extracorporeal circulation: an important benefit for coronary artery bypass grafting in Jehovah's witnesses. *Heart Surg Forum* 2003;307-310.
- 186 Just S.S., Müller T., Albes J.M.: Minimized closed circuit/centrifugal pump extracorporeal circulation: an effective aid in coronary bypass operations in Jehovah's Witnesses. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:124-125.

- 187 Remadi J.P., Rakotoarivello Z., Marticho P. et al.: Aortic valve replacement with the minimal extracorporeal circulation (Jostra MECC System) versus standard cardiopulmonary bypass: A randomized prospective trial. *J Thorac Cardiovas Surg* 2004;3:436-441.
- 188 Bical O.M., Fromes Y., Gaillard D. et al.: Comparison of the inflammatory response between miniaturized and standard CPB circuits in aortic valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:699-702.
- 189 Castiglioni A., Verzini A., Pappalardo F. et al.: Minimally Invasive Closed Circuit Versus Standard Extracorporeal Circulation for Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg* 2007;83:586-591.
- 190 Issitt R.W., Mulholland J.W., Oliver M.D. et al.: Aortic surgery using total miniaturized cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2008;86:627-631.
- 191 Dimarakis I., Stefanou D., Yarham G., Mulholland J., Anderson J.: Total miniaturized cardiopulmonary bypass: the next step in minimally invasive aortic valve replacement. *Perfusion* 2008;23:275-278.
- 192 Palombo D., Valenti D., Gaggiano A. et al.: Early experience with the minimal extracorporeal circulation system (MECC) during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:324-326.
- 193 Emery R.W., Raikar G.V., Murphy B.J. et al.: The use of the mini-cardiopulmonary bypass circuit in robotic mitral valve surgery. *Innovations* 2008;3:16-18.
- 194 Nollert G., Schwabenland I., Maktav D. et al.: Miniaturized Cardiopulmonary Bypass in Coronary Artery Bypass Surgery: Marginal Impact on Inflammation and Coagulation but Loss of Safety Margins. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2326-2332.

- 195 Khan N.E., De Souza A., Mister R. et al.: A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004;350:21-28.
- 196 Angelini G.D., Taylor F.C., Reeves B.C., Ascione R.: Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart against cardioplegic Arrest studies (BHACAS 1 and 2): A pooled analysis of two randomized controlled trials. *Lancet* 2002;359:1194-1199.
- 197 Puskas J.D., Williams W.H., Duke P.G. et al.: Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularisation with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: A prospective randomized controlled comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;123:797-808.
- 198 Cheng D.C., Bainbridge D., Martin J.E., Novick R.J.: Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;102:188-203.
- 199 Wippermann J., Albes J.M., Hartrumpf M. et al.: Comparison of minimally invasive closed circuit extracorporeal circulation with conventional cardiopulmonary bypass and with off-pump technique in CABG patients: selected parameters of coagulation and inflammatory system. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:127-132.
- 200 Mazzei V., Nasso G., Salamone G. et al.: Prospective Randomized Comparison of Coronary Bypass Grafting With Minimal Extracorporeal Circulation System (MECC) Versus Off-Pump Coronary Surgery. *Circulation* 2007;116:1-7.
- 201 Formica F., Broccolo F., Martino A. et al.: Myocardial revascularization with miniaturized extracorporeal circulation

- versus off pump: Evaluation of systemic and myocardial inflammatory response in a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:1206-1212.
- 202 Puehler T., Haneya A., Philipp A. et al.: Minimal extracorporeal circulation: an alternative for on-pump and off-pump coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2009;87:766-72.
- 203 Abdel-Rahman U., Ozaslan F., Risteski P.S. et al.: Initial Experience With a Minimized Extracorporeal Bypass System: Is There a Clinical Benefit? *Ann Thorac Surg* 2005;80:238-244.
- 204 Schottler J., Lutter G., Boning A. et al.: Is there really a clinical benefit of using minimized extracorporeal circulation for coronary artery bypass grafting? *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56:65-70.
- 205 Wiesenack C., Liebold A., Philip A. et al.: Four years experience with a miniaturized extracorporeal circulation system and its influence on clinical outcome. *Artif Organs* 2004;28:1082-1088.
- 206 Van Boven W.J.P., Gerritsen W.B.M., Zanen P. et al.: Pneumoproteins as a lung-specific biomarker of alveolar permeability in conventional on-pump coronary artery bypass graft surgery vs mini-extracorporeal circuit. *Chest* 2005;127:1190-1195.
- 207 Remadi J.P., Rakotoarivello Z., Marticho P., Benamar A.: Prospective randomized study comparing artery bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation Jostra system or with a standard cardiopulmonary bypass. *Am Heart J* 2006;151:198.
- 208 Immer F., Ackermann A., Gygax E. et al.: Minimal extracorporeal circulation is a promising technique for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1515-1521.
- 209 Perthel M., Klingbail A., El-Ayoubi L. et al.: Reduction in blood product usage associated with routine use of mini bypass systems in extracorporeal circulation. *Perfusion* 2007;22:9-14.
- 210 Ranucci M., Isgró G.: Minimally invasive cardiopulmonary bypass: does it really change the outcome? *Critical Care* 2007;11:R45.

- 211 Benedetto U., Angeloni E., Refice S. et al.: Is minimized extracorporeal circulation effective to reduce the need for red blood cell transfusion in coronary artery bypass grafting? Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:1450-1453.
- 212 Biancari F., Rimpilainen R.: Meta-analysis of randomized trials comparing the effectiveness of miniaturised versus conventional cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Heart* 2009;95:964-969.
- 213 Alevizou A., Dunning J., Park J. D.: Can a mini-bypass circuit improve perfusion in cardiac surgery compared to conventional cardiopulmonary bypass? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;8:457-466.
- 214 Koivisto S.P., Wistbacka J.O., Rimpilainen R. et al.: Miniaturized versus conventional cardiopulmonary bypass in high-risk patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 2010;25:65-70.
- 215 Lilly K.J., O'Gara P.J., Treanor P.R. et al.: Cardiopulmonary bypass: it's not the size, it's how you use it! Review of a comprehensive blood-conservation strategy. *J Extra Corpor Technol* 2004;36:263-268.
- 216 Sakwa M.P., Emery R.W., Shannon F.L. et al.: Coronary artery bypass grafting with a minimized cardiopulmonary bypass circuit: A prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:481-485.
- 217 Lang K., Suttner S., Boldt J., Kumle B., Nagel D.: Volume replacement with HES 130/0,4 may reduce the inflammatory response in patients undergoing major abdominal surgery. *Can J Anesth* 2003;50:1009-1016.
- 218 Kuitunen A.H., Hynynen M.J., Vahtera E., Salmenpera M.T.: Hydroxyethyl starch as a priming solution for cardiopulmonary

- bypass impairs hemostasis after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004;98:291-297.
- 219 Döbele T., Schwirtz G., Gahl B., Eckstein F.: Mini ECC vs. Conventional ECC: an examination of venous oxygen saturation, haemoglobin, haematocrit, flow, cardiac index and oxygen delivery. *Perfusion* 2010; *Perfusion* OnlineFirst, doi:10.1177/0267659110369852.
- 220 Kofidis T., Baraki H., Singh H. et al.: The minimized extracorporeal circulation system causes less inflammation and organ damage. *Perfusion* 2008;23:147-151.
- 221 Schönebeck J., Reichenspurner H., Detter C.: Effect of minimal extracorporeal circulation compared to cardiopulmonary bypass system on organ function and inflammatory response: a prospective randomized study-interims analysis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:S1-S6.
- 222 Chikwe J., Beddow E., Glenwille B.: *Cardiothoracic surgery*. Oxford University Press, 2006;793 s.
- 223 Liakopoulos O.J., Teucher N., Muhlfeld CH. et al.: Prevention of TNF-alpha associated myocardial dysfunction resulting from cardiopulmonary bypass and cardioplegic arrest by glucocorticoid treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:263-270.
- 224 Müller M., Junger A., Bräu M. et al.: Incidence and risk calculation of inotropic support in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass using an automated anaesthesia record-keeping system. *B J Anaesth* 2002;89:398-404.
- 225 Rao V., Ivanov J., Weisel R.D. et al.: Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J Cardiovasc Surg* 1996;112:38-51.
- 226 Licker M., Ellenberger C., Sierra J. et al.: Cardioprotective effect of acute normovolemic hemodilution in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Chest* 2005;128:838-847.

- 227 Breisblatt W.M., Stein K.L., Wolfe C.J. et al.: Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary bypass surgery. *J Am Cardiol* 1990;15:1261-1269.
- 228 Bernard F., Denault A., Babin D. et al.: Diastolic dysfunction is predictive of difficult weaning from cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2001;92:291-298.
- 229 Wan S., Izzat M.B., Lee T.W. et al.: Avoiding cardiopulmonary injury. *Ann Thorac Surg* 1999;68:52-57.
- 230 Bracht H., Hanggi M., Jeker B. et al.: Incidence of low central venous oxygen saturation during unplanned admissions in a multidisciplinary intensive care unit: an observational study. *Crit Care* 2007;11:R2.
- 231 Creswell L.L., Schuessler R.B., Rosenbloom M. et al.: Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993;56:539-549.
- 232 Mathew J.P., Parks R., Savino J.S. et al.: Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 1996;276:300-306.
- 233 Saatvedt K., Fiane A.E., Sellevold O., Nordstrand K.: Is atrial fibrillation caused by extracorporeal circulation? *Ann Thorac Surg* 1999;68:931-933.
- 234 Hogue C.W., Creswell L.L., Gutterman D.D. et al.: Epidemiology, mechanisms and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 2005;128:9S-16S.
- 235 Ishii Y., Schuessler R.B., Gaynor S.L. et al.: Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:2881-2888.
- 236 Echahidi N., Pibarot P., O'Hara G., Mathieu P.: Mechanisms, prevention and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:793-801.

- 237 Villareal R.P., Hariharan R., Liu B.C. et al.: Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:742-748.
- 238 Mariscalco G., Engström K.G.: Postoperative atrial fibrillation is associated with late mortality after coronary surgery, but not after valvular surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1871-1876.
- 239 Isaac T.T., Dokainish H., Lakkis N.M.: Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2021-2028.
- 240 Huybregts R.A.J.M., Morariu A.M., Rakhorst G. et al.: Attenuated Renal and Intestinal Injury After Use of a Mini-Cardiopulmonary Bypass System. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1760-1767.
- 241 Anselmi A., Possati G., Gaudino M.: Postoperative inflammatory reaction and atrial fibrillation: simple correlation or causation? *Ann Thorac Surg* 2009;88:326-333.
- 242 Gaudino M., Andreotti F., Zamparelli R. et al.: The -17G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation: is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation* 2001;108:II195-199.
- 243 Kalman J.M., Munawar M., Howes L.G. et al.: Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1709-1715.
- 244 Asimakopoulos G., Smith P.L.C., Ratnatunga C.P., Taylor K.M.: Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1107-1115.
- 245 Ng C.S.H., Wan S., Yim A.P.C., Arifi A.A.: Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2002;121:1269-1277.
- 246 Weissman Ch.: Pulmonary complications after cardiac surgery. *Sem Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;8:185-211.
- 247 Hamada Y., Kawachi K., Tsunooka N. et al.: Capillary leakage in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004;12:193-197.

- 248 Rezagui I.A., Izzat M.B., Birdi I. et al.: Cardiopulmonary bypass perfusion temperature does not influence perioperative renal function. *Ann Thorac Surg* 1995;60:160-164.
- 249 Ascione R., Nason G., Al-Ruzzeah S. et al.: Coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative nondialysis-dependent renal insufficiency. *Ann Thorac Surg* 2001;72:2020-2025.
- 250 Stallwood M.I., Grayson A.D., Mills K., Scawn N.D.: Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2004;77:968-972.
- 251 Bove T., Calabró M.G., Landoni G. et al.: The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:442-445.
- 252 Provenchere S., Plantefeve G., Hufnagel G. et al.: Renal dysfunction after cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass: incidence, risk factors, and effect on clinical outcome. *Anesth Analg* 2003;96:1258-1264.
- 253 Teplan V. et al.: Akutní poškození ledvin v klinické medicíně. Grada publishing, 2010;416 s.
- 254 Hobson C.E., Yavas S., Segal M. et al.: Acute Kidney Injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009;119:2444-2453.
- 255 Dasta J.F., Kane-Gill S.L., Durtschi A.J. et al.: Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1970-1974.
- 256 Diez C., Haneya A., Brünger F. et al.: Minimized extracorporeal circulation cannot prevent acute kidney injury but attenuates early renal dysfunction after coronary bypass grafting. *ASAIO* 2009;55:602-607.
- 257 Newman M.F., Grocott H.P., Mathew J.P. et al.: Report of the substudy assessing impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke* 2001;32:2874-2881.

- 258 Abu-Omar Y., Balacumaraswami L., Pigott D.W. et al.: Solid and gaseous cerebral microembolization during off-pump, on-pump, and open cardiac surgery procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1759-1765.
- 259 Bucerius J., Gummert J.F., Borger M.A. et al.: Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16 184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg* 2003;75:472-478.
- 260 Hogue C.W., Palin Ch., Arrowsmith J.E.: Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices. *Anesth Analg* 2006;103:21-37.
- 261 Vohra H.A., Whistance R., Modi A., Ohri S.K.: The inflammatory response to miniaturised extracorporeal circulation: A review of the literature. *Mediators of Inflammation* 2009; doi:10.1155/2009/70 7042.
- 262 Fromes Y., Gaillard D., Ponzio O. et al.: Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:527-533.
- 263 Hájek R., Růžičková J., Gwozdziejewicz M. et al.: Hodnocení funkce trombocytů během mimotělního oběhu pomocí tromboelastografie. *Cardiol* 2006;15:78-88.
- 264 Kottke-Marchant K., Sapatnekar S.: Hemostatic abnormalities in cardiopulmonary bypass: pathophysiologic and transfusion considerations. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;5: 187-206.
- 265 Khuri S.F., Valeri R., Loscalzo J. et al.: Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1008-1014.
- 266 Valeri C.R., Feingold H., Cassidy G. et al.: Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1987;204:175-181.
- 267 Jimenez Rivera J.J., Iribarren J.L., Raya J.M. et al.: Factors associated with excessive bleeding in cardiopulmonary bypass

- patients: a nested case-control study. *J Cardiothorac Surg* 2007;2:17.
- 268 Paparella D., Brister S.J., Buchanan M.R.: Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med* 2004;30:1873-1881.
- 269 Pleym H., Wahba A., Videm V. et al.: Increased fibrinolysis and platelet activation in elderly patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesth Analg* 2006;102:660-667.
- 270 Ranucci M., Isgró G., Soro G. et al.: Reduced systemic heparin dose with phosphorylcholine coated closed circuit in coronary operations. *Int J Artif Organs* 2004;27:311-319.
- 271 Hyde J.A., Chinn J.A., Graham T.R.: Platelets and cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1998;13:389-407.
- 272 Bruins P., te Velthuis H., Yazdanbakhsh A.P. et al.: Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997;96:3542-3548.
- 273 Bozza A.F., Salluh J.I., Japiassu A.M. et al.: Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Critical Care* 2007;11:R49.
- 274 Isbir S.: Molecular aspects of cardiopulmonary bypass. *Adv Mol Med* 2007;3:53-56.
- 275 Cohn L.H.: Extracorporeal circulation. In: *Cardiac Surgery in the Adult*, New York, The McGraw Hill comp., 2008;p 349-414.
- 276 Risnes I., Ueland T., Lundblad R. et al.: Changes in the cytokine network and complement parameters during open heart surgery. *J Interact Cardiovasc and Thorac Surg* 2003;2:19-24.
- 277 Magovern J.A., Singh D., Teekell-Taylor L. et al.: Preoperative clinical factors are important determinants of the inflammatory state before and after heart surgery. *ASAIO Journal* 2007;53:316-319.

- 278 Dreyer W.J., Phillips S.C., Lindsey M. L. et al.: Interleukin 6 induction in the canine myocardium after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:256-263.
- 279 Wan S., De Smet J.M., Barvais L. et al.: Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:806-811.
- 280 Ishida K., Kimura F., Imamaki M. et al.: Relation of inflammatory cytokines to atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting. *EJCTS* 2006;29:501-505.
- 281 Sueda S.H., Orihashi K., Watari M., Okada K.: Kinetics of pro-inflammatory cytokines release in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Jap J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:1863-2092.
- 282 Hauser G.J., Ben Ari J., Colvin M.P. et al.: Interleukin-6 levels in serum and lung lavage fluid of children undergoing open heart surgery correlate with postoperative morbidity. *Intensive Care Med* 1998;24:481-486.
- 283 Mitchell J.D., Grocott H.P., Mathew J.P. et al.: Cytokine secretion after cardiac surgery and its relationship to postoperative fever. *Cytokine* 2007;38:37-42.
- 284 Just S.S., Müller T., Hartrumpf M., Albes J.M.: First experience with closed circuit/centrifugal pump extracorporeal circulation: cellular trauma, coagulatory and inflammatory response. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2006;5:646-648.
- 285 Prondzinsky R., Knúpfner A., Loppnow H. et al.: Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:760-766.
- 286 Kapoor M.Ch., Ramachandran T.R.: Inflammatory response to cardiac surgery and strategies to overcome it. *Ann Card Anaesth* 2004;7:113-128.

- 287 Bischoff S.C., Krieger M., Brunner T., Dahinden C.A.: Monocyte chemotactic protein-1 is a potent activator of human basophils. *J Exp Med* 1992;175:1271-1275.
- 288 Vermont C.L., Hazelzet J.A., de Kleijn E.D. et al.: CC and CXC chemokine levels in children with meningococcal sepsis accurately predict mortality and disease severity. *Crit Care* 2006;10:R33.
- 289 Gomes T.N., Figueiredo R.T., Bozza F.A. et al.: Increased susceptibility to septic and endotoxic shock in monocyte chemoattractant protein 1/CC chemokine ligand 2-deficient mice correlates with reduced interleukin-10 and enhanced macrophage migration inhibitory factor production. *Shock* 2006;26:457-463.
- 290 Park S.K., Yang W.S., Han N.J. et al.: Dexamethasone regulates AP-1 to repress TNF-alpha induced MCP-1 production in human glomerular endothelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:312-319.
- 291 De Mendonca-Filho H.T. F., Pereira K.C., Fontes M. et al.: Circulating inflammatory mediators and organ dysfunction after cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective observational study. *Critical Care* 2006;10:R46.
- 292 Kawahito K., Adachi H., Ino T.: Influence of surgical procedures on interleukin-6 and monocyte chemotactic and activating factor responses: CABG vs. valvular surgery. *J Interferon Cytokine Res* 2000;20:1-6.
- 293 Pereira K.C., Mendonca-Filho H.F., Gomes G.S. et al.: Macrophage chemoattractant protein 1 and outcome in cardiopulmonary bypass. *Crit Care* 2005;9:(suppl 2).
- 294 Rudolph J.L., Ramlawi B., Kuchel G.A. et al.: Chemokines are associated with delirium after cardiac surgery. *J Geront A Biol Sci Med Sci* 2008;63:184-189.
- 295 Yusa T., Nohara A., Sunagawa M.: Relationship between plasma neutrophil elastase and respiratory index of patients who had

- undergone cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Anesth* 1995;9:324-328.
- 296 Mair P., Mair J., Seibt I. et al.: Plasma elastase concentrations and pulmonary function after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:184-185.
- 297 Tang M., Gu Y.J., Wang W.J. et al.: Effect of cardiopulmonary bypass on leucocyte activation: changes in membrane-bound elastase on neutrophils. *Perfusion* 2004;19:93-99.
- 298 Gupta N.K., Martin M.Ch., Satur C.M. et al.: Neutrophil elastase and cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1160-1161.
- 299 Ohata T., Masataka M., Mitsuhiro Y. et al.: Beneficial effects of mini-cardiopulmonary bypass on hemostasis in coronary bypass grafting: analysis of inflammatory response and hemodilution. *ASAIO* 2008;54:207-209.
- 300 Cavaillon J.M.: Invited review: Compartmentalization of the inflammatory response in sepsis and SIRS. *Journal of Endotoxin Research (Innate Immunity)* 2006;12:151-170.
- 301 Doughty L., Carcillo J.A., Kaplan S. et al.: The compensatory anti-inflammatory cytokine Interleukin 10 response in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Chest* 1998;113:1625-1631.
- 302 Galley H.F., Lowe P.R., Carmichael R.L., Webster N. R.: Genotype and interleukin-10 responses after cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2003;91:424-426.
- 303 Strohmeyer J.Ch., Blume Ch., Meisel Ch. et al.: Standardized Immune Monitoring for the prediction of infections after cardiopulmonary bypass surgery in risk patients. *Clin Cytometry* 2003;53B:54-62.
- 304 Hak L., Myśliwska J., Wickiewicz J. et al.: Interleukin-2 as a Predictor of Early Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiopulmonary Bypass Graft (CABG). *Journal of Interferon & Cytokine Research* 2009;29:327-332.

- 305 Giomarelli P., Scolletta S., Borrelli E., Biagioli B.: Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL-10). *Ann Thorac Surg* 2003;76:117-123.
- 306 Idriss H.T., Naismith J.H.: TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microscopy research and technique* 2000;50:184-195.
- 307 Aderka D., Engelmann H., Maor Y. et al.: Stabilization of the bioactivity of tumour necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med* 1992;175:323-329.
- 308 McBride W.T., Armstrong M.A., Crockard A.D. et al.: Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth* 1995;75:724-733.
- 309 Frerking B., Philip I., Dehoux M. et al.: Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:636-641.
- 310 Martí F., Munoz J., Peiró M. et al.: Higher cytotoxic activity and increased levels of IL-1b, IL-6 and TNF-alpha in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Am J Hematol* 1995;49:237-239.
- 311 Kozik D.J., Tweddel J.S.: Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg* 2006;81:S2347:S2354.
- 312 Elahi M.M., Yii M., Matata B.M. et al.: Significance of oxidants and inflammatory mediators in blood of patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vas Anesth* 2008;22:455-467.
- 313 Finkel M.S., Oddis C.V., Jacob T.D. et al.: Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992;257:387-389.
- 314 Kilter H., Lenz O., Rosée K.L. et al.: Evidence against a role of nitric oxide in the indirect negative inotropic-effect of M-

- cholinoceptor stimulation in human ventricular myocardium. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1995;352:308-312.
- 315 Wang M., Tsai B.M., Crisostomo P.R. et al.: Tumor necrosis factor receptor 1 signaling resistance in the female myocardium during ischemia. *Circulation* 2006;114:282-289.
- 316 Wei M., Kuukasjarvi P., Lurikka P. et al.: Inflammatory cytokines and soluble receptors after coronary artery bypass grafting. *Cytokine* 2001;4:223-228.
- 317 Casey W.F., Hauser G.J., Hannallah R.S. et al.: Circulating endotoxin and tumour necrosis factor during pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med* 1992;20:1090-1096.
- 318 Roth-Isigkeit A.: Perioperative serum levels of tumour-necrosis factor alpha (TNF-alpha), IL-1 beta, IL-6, IL-10 and soluble IL-2 receptor in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass without and with correction for haemodilution. *Clin Exp Immunol* 1999;118:242-246.
- 319 Qing M., Woltje M., Schumacher K. et al.: The use of moderate hypothermia during cardiac surgery is associated with repression of tumour-necrosis factor-alpha via inhibition of activating protein-1: an experimental study. *Critical Care* 2006;10:R57.
- 320 Tracey K.J., Morgello S., Koplin B. et al.: Metabolic effects of cachectin/tumour necrosis are modified by site of production Cachectin/tumour necrosis factor-secretin tumour in skeletal muscle induces chronic cachexia, while implantation in brain induces predominantly acute anorexia. *J Clin Invest* 1990;86:2014-2024.
- 321 Gelape C.L., Sanches M.D., Teixeira A.L. et al.: Preoperative plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor type I (sTNF-RI) predicts adverse events in cardiac surgery. *Cytokine* 2007;38:90-95.

- 322 El-Barbary M., Khabar K.S.: Soluble tumor necrosis factor receptor p55 predicts cytokinemia and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 2002;30:1712-1716.
- 323 Ashkenazi A., Marsters S.A., Capon D.J. et al.: Protection against endotoxic shock by a tumour necrosis factor receptor immunoadhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;80:10535-10539.
- 324 Gogos C., Drosou E., Bassaris H., Skoutelis A.: Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000;181:176-180.
- 325 Parsons P.E., Matthay M.A., Ware L.B. et al.: Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:L426-L431.
- 326 Hensler T., Sauerland S., Bouillion B. et al.: Association between injury pattern of patients with multiple injuries and circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin-6 and interleukin-10, and polymorphonuclear neutrophil elastase. *J Trauma* 2002;52:962-970.
- 327 Maggart M., Stewart S.: Mechanisms and management of noncardiogenic pulmonary edema following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1987;43:231-236.
- 328 Marano C.W., Garulacan L.A., Laughlin K.V. et al.: Plasma concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor I and tumor necrosis factor during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1313-1318.
- 329 Gurevitch J., Frokis I., Yuhas Y. et al.: Anti-tumor necrosis factor alpha improves myocardial recovery after ischemia and reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1554-1561.

PŘÍLOHY

SEZNAM TABULEK, OBRÁZKŮ A GRAFŮ

SEZNAM TABULEK

- Tab. 1 Složky zánětové reakce
- Tab. 2 Mechanizmy vzniku hemolýzy vlivem působení mimotělního oběhu
- Tab. 3 Negativní účinky použití koronárního sání a klinické důsledky
- Tab. 4 Faktory určující nejnižší (ještě bezpečný průtok) arteriální pumpy během mimotělního oběhu
- Tab. 5 Důvody ke snížení průtoku a limitace průtoku během mimotělního oběhu
- Tab. 6 Prediktory nízkých hodnot hematokritu během mimotělního oběhu
- Tab. 7 Prevence nízkého hematokritu během mimotělního oběhu
- Tab. 8 Klinické důsledky hemodiluce během mimotělního oběhu
- Tab. 9 Základní demografické údaje
- Tab. 10 Ischemická choroba srdeční
- Tab. 11 Přidružená onemocnění a ostatní klinické údaje
- Tab. 12 Technické parametry systémů pro mimotělní oběh
- Tab. 13 Protokol intermitentní teplé kardioplégie podle Calafioreho
- Tab. 14 Klasifikace akutního poškození ledvin – RIFLE kritéria (hodnoty kreatininu a glomerulární filtrace)
- Tab. 15 Klasifikace akutního poškození ledvin – RIFLE kritéria (diuréza) a klinické stadia akutního poškození ledvin
- Tab. 16 Odběrové schéma imunologických parametrů
- Tab. 17 Peroperační charakteristiky
- Tab. 18 Parametry mimotělního oběhu
- Tab. 19 Laboratorní parametry perfuze – peroperačně
- Tab. 20 Délka hospitalizace, pobytu na JIP, mortalita
- Tab. 21 Myokardiální komplikace
- Tab. 22 Tekutinová terapie pooperačně
- Tab. 23 Hodnoty arteriálních krevních plynů, sérového laktátu a ScvO₂ pooperačně

- Tab. 24 Pooperační fibrilace síní
- Tab. 25 Plicní komplikace
- Tab. 26 Hodnoty diurézy a absolutní hodnoty kreatininu
- Tab. 27 Akutní poškození ledvin dle RIFLE kritérií
- Tab. 28 Hladiny dosažené statistické významnosti při sledování změn koncentrací sérového kreatininu v čase u jednotlivých skupin (Wilcoxonův neparametrický test)
- Tab. 29 Pooperační krevní ztráty a hemosubstituce
- Tab. 30 Hematologické parametry v pooperačním období
- Tab. 31 Rizikové faktory akutního poškození ledvin u kardiochirurgických pacientů (nezávislé od mimotělního oběhu)

SEZNAM OBÁZKŮ

- Obr. 1 Změny v regionální dodávce kyslíku během mimotělního oběhu při různé hodnotě průtoku
- Obr. 2 Schematické znázornění miniinvazivního (vlevo) a klasického mimotělního oběhu (vpravo)
- Obr. 3 Vysvětlivky ke grafům

SEZNAM GRAFŮ

- Graf 1 Hodnoty hematokritu během operace
- Graf 2 Hodnoty hemoglobinu během operace
- Graf 3 Srovnání vzestupu hodnot sérového kreatininu (%) u obou skupin v pooperačním období oproti vstupním hodnotám
- Graf 4 Dynamika sérových koncentrací IL-6 v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí mCPB
- Graf 5 Dynamika sérových koncentrací IL-6 v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí cCPB
- Graf 6 Porovnání sérové koncentrace IL-6 u pacientů operovaných s pomocí mCPB a cCPB

- Graf 7 Dynamika sérových koncentrací MCP-1 v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí mCPB
- Graf 8 Dynamika sérových koncentrací MCP-1 v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí cCPB
- Graf 9 Porovnání sérové koncentrace MCP-1 u pacientů operovaných s pomocí mCPB a cCPB
- Graf 10 Dynamika sérových koncentrací PMNE v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí mCPB
- Graf 11 Dynamika sérových koncentrací PMNE v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí cCPB
- Graf 12 Porovnání sérové koncentrace PMNE u pacientů operovaných s pomocí mCPB a cCPB
- Graf 13 Dynamika sérových koncentrací IL-10 v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí mCPB
- Graf 14 Dynamika sérových koncentrací IL-10 v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí cCPB
- Graf 15 Porovnání sérové koncentrace IL-10 u pacientů operovaných s pomocí mCPB a cCPB
- Graf 16 Dynamika sérových koncentrací TNFRI v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí mCPB
- Graf 17 Dynamika sérových koncentrací TNFRI v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí cCPB
- Graf 18 Porovnání sérové koncentrace TNFRI u pacientů operovaných s pomocí mCPB a cCPB
- Graf 19 Dynamika sérových koncentrací TNFRII v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí mCPB
- Graf 20 Dynamika sérových koncentrací TNFRII v sledovaném období u pacientů operovaných s pomocí cCPB
- Graf 21 Porovnání sérové koncentrace TNFRII u pacientů operovaných s pomocí mCPB a cCPB