

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové



Klinický význam použití nových technologií při vedení mimotělního oběhu

Vladimír Svitek

Autoreferát disertační práce
Doktorský studijní program: chirurgie

Hradec Králové
2010

Disertační práce byla vypracována v rámci prezenčního a kombinovaného studia doktorského studijního programu chirurgie na Katedře chirurgie Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Vladimír Svitek
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Školitel: Doc. MUDr. Jan Harrer, CSc.
Kardiochirurgická klinika
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Školitel konzultant: Doc. MUDr. Vladimír Lonský, Ph.D.
Kardiochirurgická klinika
Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
Fakultní nemocnice Olomouc

Oponenti: Prof. MUDr. Jan Černý, CSc.
Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie
Brno

Doc. MUDr. Jan Tošovský, CSc.
II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Termín a místo obhajoby disertační práce:

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

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

.....

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu chirurgie

Obsah

Souhrn	4
Summary	5
Úvod do problematiky	6
Cíle disertační práce	9
Materiál a metodika	10
Souhrn výsledků	15
Diskuze	18
Závěry	27
Použitá literatura	29
Přehled publikační činnosti autora	34

Klinický význam použití nových technologií při vedení mimotělního oběhu

Souhrn

Úvod: Kardiochirurgická operace s použitím mimotělního oběhu (MO) je spojena s rozvojem systémové zánětové reakce organismu s aktivací imunokompetentních buněk a produkcí celého spektra mediátorů, kterých účinky mohou vést k orgánové dysfunkci. Současný výzkum je orientován na inovaci technologií systémů pro MO s cílem minimalizovat jeho negativní účinky na organismus. Jednou z posledních komplexních inovací je tzv. miniinvazivní mimotělní oběh (mCPB). Doposud se nepodařilo jednoznačně prokázat přínos použití těchto systémů ve smyslu snížení pooperačních komplikací po operaci srdce.

Metoda: Skupina 54 nemocných, kteří byli indikováni k provedení elektivní chirurgické revaskularizace myokardu, byla randomizovaná do dvou skupin: 28 pacientů operovaných s pomocí konvenčního MO v otevřené modifikaci (cCPB) a skupina 26 pacientů operovaných s pomocí mCPB. U obou skupin byly sledované a porovnávány sérové koncentrace interleukinu-6, neutrofilové elastázy, monocytového chemoatrakčního proteinu-1, interleukinu-10 a solubilních receptorů pro tumor nekrotizující faktor- α v peroperačním období. Rovněž byla v obou skupinách vyhodnocena a porovnána četnost jednotlivých pooperačních komplikací.

Výsledky: Obě skupiny byly bez statistického rozdílu v základních předoperačních parametrech (věk, riziko operace, ejekční frakce levé komory srdeční, počet periferních anastomóz, délka MO...). Ve skupině mCPB byly zaznamenány nižší minutový průtok a nižší objem primární náplně. V průběhu operace byl v této skupině výrazně vyšší hematokrit. Výskyt pooperačních komplikací byl v obou skupinách bez statisticky významného rozdílu. Sérové koncentrace imunologických parametrů poukazovali na větší aktivaci imunitního systému při použití konvenčního MO.

Závěr: 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 peroperační a pooperační morbiditou.

Klíčové slová: mimotělní oběh, miniinvazivní mimotělní oběh, zánětová odpověď, cytokiny, aortokoronární bypass

The clinical relevance of implementation of new technologies in extracorporeal circulation

Summary

Background: An organism's inflammatory response related to cardiopulmonary bypass (CPB) use is caused by activation of immune system cells with the production of a whole spectrum of mediators, whose activity can result in organ dysfunction. Current research, in trying to eliminate the negative effects of CPB, is engaging in innovating technology of systems for CPB. One of the last complex innovations is the so-called miniinvasive cardiopulmonary bypass. Till now though, the clinical benefits of using this system has not been clearly proven.

Methods: A group of 54 patients, who were indicated for elective coronary surgery were randomised into two groups – group cCPB (patients operated on using classic CPB in the open modification) and group mCPB (patients operated on using minicircuit). We monitored and compared concentration of interleukin-6, polymorphonuclear elastase, monocyte chemoattractant protein-1, interleukin-10 and soluble receptors for tumour necrosis factor- α in both groups during operation and postoperatively. At the same time we compared the postoperative clinical course.

Results: Both groups did not differ in the basic pre and peroperative characteristics (age, EuroScore, ejection fraction, number of anastomoses, duration of extracorporeal circulation...). We recorded a lower pump flow, priming for mCPB ($p < 0,001$) and significantly reduced hemodilution during CPB. There were no differences in the clinical outcome when comparing both groups. The serum concentrations of monitored laboratory markers of immune system reaction towards CPB showed higher activity while using standard CPB.

Conclusion: The use of mCPB is a safe method with good clinical results, which are comparable to classic CPB. New technologies used in minisystems have proven lower immune system activation, which we can monitor using kinetics of proinflammatory and antiinflammatory mediators. In spite of these comparable laboratory results, we did not find differences in the short-term clinical result when comparing both groups of low risk patients.

Key words: cardiopulmonary bypass, miniinvasive extracorporeal circulation, inflammatory response, cytokines, coronary artery bypass grafting

Úvod do problematiky

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 ale počet reoperací. Pokročilost kardiálního postižení 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 peroperační i pozdní morbiditu a mortalitu a negativně ovlivňují kvalitu života. Nemalé jsou i finanční náklady na pooperační péči u komplikovaných pacientů. 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 peroperační 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 s použitím MO na zastaveném srdci. 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.

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. 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.

Miniinvazivní systémy jsou komplexní technologickou 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. Jde především o snížení objemu primární náplně systému často v kombinaci s technikou retrográdního autologního primingu s cílem vyhnout se výrazné hemodiluci se všemi jejími negativními dopady. Systémy jsou v uzavřené modifikaci, z okruhu jsou vyřazené koronární sání a venty ve snaze minimalizovat kontakt krve se vzduchem, mikroembolizace, traumatizaci krevních elementů a aktivaci zánětové reakce. Použita bývá centrifugální pumpa jako alternativa pumpy válečkové s dopadem na bezpečnost a kvalitu perfuze včetně využití asistované venózní drenáže. Výhodné je použití biokompatibilní úpravy povrchu systému ke snížení aktivace koagulační a imunitní reakce organismu. Jde o kompaktní systémy (integrace prvků) opět z důvodu minimalizace kontaktu krve s cizím materiálem a aktivace imunitní a koagulační kaskády. Vedení perfuze nejčastěji v normotermii k eliminaci negativních důsledků hypotermie a zkrácení doby trvání MO. Ochrana myokardu nejčastěji s použitím teplé krevní kardioplegie. Je také možno použít válečkovou pumpu, vent a koronární sání ve spojení s cell saverem. 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.

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

O klinických výsledcích byly doposud publikovány četné studie, ale bohužel jde většinou o malé skupiny pacientů. Některé práce nepotvrzují zcela jednoznačně pozitivní klinický efekt při použití minisystémů (1-3). 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 (4-9). 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 aktivace imunitního, koagulačního systému, menší intenzitě hemolýzy a poškození trombocytů. Také laboratorní ukazatele orgánového poškození hovoří ve prospěch této technologie. Metaanalýzy, které shrnují výsledky randomizovaných studií, jednoznačně prokazují snížení množství podaných krevních derivátů pooperačně, nižší krevní ztráty a také nižší pooperační výskyt cévní mozkové příhody (CMP) (10, 11). Slibné, ale zatím nejednoznačné, zůstává ovlivnění vzniku renálního poškození, zlepšení myokardiální protekce a zkrácení pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP) (12). 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[®] (13).

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. 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 izolované retrográdní autologní primární náplně (RAP) u konvenčního MO. Po srovnání s mini-systémem byl hematokrit významně nižší u skupiny konvenčního MO i přes použití této metody (14). 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 (15). 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.

Cíle disertační práce

Cílem práce bylo porovnat dvě rozdílné technologie mimotělního oběhu a jejich vliv na organismus pacienta, podstupujícího koronární rekonstrukci. Práce vychází z teoretického předpokladu lepší biokompatibility minisystémů, zlepšení kvality peroperační perfuze a také lepší peroperační ochrany 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 kontraregulačních 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 použité technologie na množství spotřebovaných krevních derivátů v perioperačním období?
3. Je zabezpečena adekvátní perfuze tkání při použití miniinvazivního systému?
4. Jaká je dynamika a intenzita změn vybraných parametrů aktivace imunitního systému v průběhu a po kardiochirurgické operaci s použitím mimotělního oběhu?
5. Jaký je vliv použité technologie mimotělního oběhu na dynamiku a intenzitu změn vybraných parametrů aktivace imunitního systému v průběhu a po kardiochirurgické operaci?

Materiál a 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.

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. 1 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 μmol/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. 1).

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 (standardně levá

mamární artérie a vena safena magna). Následovala heparinizace podle standardního protokolu a napojení na přístroj pro MO. Po spuštění MO byly vypreparovány cílové tepny, připraveny štěpy a byla naložena příčná svorka na aortu. Poté byla do aortálního kořene podána kardioplegie podle standardního protokolu. Podle potřeby pak byla opakována po 20 minutách. Byly napojeny periferní anastomózy graftů na koronární tepny. Centrální anastomózy byly našívány na nástěnné svorce za akce srdeční při reperfuzi pacienta. Následně byl pacient odpojen od MO. Podáním protaminu byl neutralizován heparin a provedena hemostáza. Následně byla provedena osteosyntéza sternu drátěnými kličkami a sutura měkkých tkání a kůže pokračovacími stehy.

Tab. 2 Vybrané předoperační charakteristiky pacientů

	mCPB	cCPB	p-value
Postižení koronárních tepen [n]	2,8 ± 0,4	2,8 ± 0,4	0,841
Postižení kmene LCA [n/%]	7/27	4/14	0,32
EF levé komory srdeční [%]	58 ± 13	60 ± 12	0,76
Předchozí IM [n/%]	9/35	13/46	0,418
Předchozí PCI [n/%]	7/27	2/7	0,072
Anamnéza fibrilace síní [n/%]	1/4	1/4	0,834
Diabetes mellitus [n/%]	6/23	6/21	0,856
Arteriální hypertenze [n/%]	20/77	24/86	0,494
Historie CMP [n/%]	1/4	3/11	0,611
EuroScore (logistické) [%]	2,56 ± 1,6	2,24 ± 1,21	0,591

LCA – levá koronární arterie, EF – ejekční frakce, IM – infarkt myokardu, PCI – perkutánní koronární intervence, CMP – cévní mozková příhoda

Standardní mimotělní oběh

Standardní MO byl používán v otevřené modifikaci, tzn. s pevným kardiotoomickým 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). Povrch systému nebyl upraven hemokompatibilním materiálem. Žilní 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). K ochraně myokardu 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 vyvázáán protaminem (Protamin Valeant, ICN, ČR) v poměru 1:1 za kontroly ACT.

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). Povrch celého systému byl upraven biokompatibilním povrchem na bázi fosforylcholinu (PH. I.S.I.O.[®], Sorin, Itálie). Systém pro MO byl umístěn co nejbližše 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. (16). 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. 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.

Anesteziologický postup a pooperační péče

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 µg.kg⁻¹ (Sufentanil Torrex, Torrex Pharma, Rakousko) a propofol v dávce 1 mg.kg⁻¹ (Propofol 1 %, FreseniusKabi Deutschland, Německo). Svalová relaxace byla zajištěna cisatrakuriem v dávce 0,1 mg.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. Anestézie byla udržována intravenózně aplikovaným sufentanilem v dávce 0,5 µg.kg⁻¹ a 0,7 - 0,8 % izofluranem (Forane, Abbott Laboratories, Velká Británie), v případě potřeby propofolem 1 mg. kg⁻¹.hod⁻¹. Myorelaxace udržována kontinuálně podávaným cisatrakuriem v dávce 0,04 mg. kg⁻¹.hod⁻¹. V průběhu operace byla zajištěna standardní monitorace pro daný typ výkonu. 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.

Odběr vzorků a laboratorní zpracování imunologických parametrů

Krevní vzorky byly v daných časových intervalech (Tab. 3) 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 enzymové imunoanalytické 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. 3 Odběrové schéma imunologických parametrů

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

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 Kolmogorův-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 Kolmogorův-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 Kolmogorův-Smirnovův test. Souvislost kvantitativních parametrů byla sledována s použitím neparametrických Spearmanových korelačních koeficientů.

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

Souhrn výsledků

Do studie bylo zahrnuto 54 nemocných, kteří podstoupili primooperaci 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. K 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.

Tab. 4 Vybrané peroperační a pooperační charakteristiky

	mCPB	cCPB	p-value
Délka operace [min]	178 ± 44	209 ± 55	0,026
Počet periferních anastomoz [n/pacient]	2,3 ± 0,7	2,6 ± 0,8	0,321
Doba trvání mimotělního oběhu [min]*	62 (23 - 104)	78 (21 - 73)	0,093
Doba trvání aortální svorky [min]*	35 (16 - 69)	38 (21 - 73)	0,215
Nejnižší teplota v jícnu [°C]	35,4 ± 0,8	34,9 ± 0,6	0,006
Skutečný indexovaný průtok [l.min-1.m-2]	1,8 ± 0,2	2,3 ± 0,3	< 0,001
Syndrom nízkého minutového výdeje [n/%]	2/7,7	1/3,6	0,604
Pooperační fibrilace síní [n/%]	11/42,3	10/35,7	0,781
Krevní ztráty			
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
Počet podaných krvných derivátů*	2,2 ± 2,4	2,8 ± 2,9	0,532
Hospitalizační mortalita [n%]	1/ 3,8	0	0,481
Délka hospitalizace [dny]	11 (7 - 49)	11 (8 - 22)	0,976
Pobyt na jednotce intenzivní péče [hod]	28 (15 - 180)	40 (16 - 268)	0,928
Akutní renální poškození	1/3,8	3/10,7	0,612
Doba umělé plicní ventilace [hod]*	7 (3 - 47)	8 (5 - 103)	0,402
Oxygenační dysfunkce [n]	11/42,3	6/21,4	0,144

* medián (minimum-maximum)

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 tonu. 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 byla nemocniční mortalita 1,9 % (zemřel jeden 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 s rovnoměrným 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 tři 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 cell saverem 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 interleukinu-6 (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 monocytového chemoatrakčního proteinu-1 (MCP-1) po iniciaci MO, pravděpodobně v důsledku hemodiluze (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).

Pozorovali jsme vzestup sérové koncentrace neutrofilová elastáza (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 interleukinu-10 (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 receptoru I pro tumor nekrotizující faktor- α (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 iniciálním poklesu po spuštění MO v obou skupinách dochází k elevaci sérové koncentrace solubilního receptoru II pro tumor nekrotizující faktor- α (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.

Diskuze

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. 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. 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. V situaci uzavřeného systému je rezervoárem pacient. Je nezbytná souhra operátora, perfuzionisty a anesteziologa. Je nutné včas reagovat polohováním pacienta, farmakologickým ovlivněním cévního tonu event. doplněním objemu. 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 (low-flow $< 1,7 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$), nezaznamenali jsme rozdíl v pooperačním průběhu mezi oběma skupinami. 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 dodávky kyslíku do tkání se u obou skupin statisticky nelišila. 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 (17). 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 (18).

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 $33 \pm 3 \%$ u mCPB vs $25 \pm 3 \%$ 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.

30-denní a nemocniční mortalita v naší skupině je srovnatelná s mortalitou udávanou v literatuře (2 %). 30-denní mortalita uváděná v Národním kardiologickém 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 uvádějí rozmezí 2,1 %– 3,3 % (7, 9). Metaanalýza potvrzuje pouze trend k mírně nižší mortalitě bez statistické významnosti u minioběhů (1,1 % vs. 2,2 %) (11).

Ve sledovaných klinických ukazatelích myokardiálního poškození nebyl nalezen statistický rozdíl mezi oběma skupinami navzdory použití rozdílné techniky peroperační ochrany myokardu. V souvislosti s MO dochází k poškození myokardu v důsledku systémové zánětové odpovědi, inadequate peroperační ochrany (kardioplegie) a koronárních mikroembolizací (19), event. exacerbace ischemie při následné reperfuzi a ohřátí myokardu při výrazné hemodiluci. I přesto, že jsme cíleně nesledovali laboratorní známky myokardiálního poškození, lze říct, že námi použitá technika teplé krevní plegie 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 %. Hypotermie má navíc negativní důsledky na energetický metabolismus, enzymatické funkce a stabilitu biomembrán. Výhodou této techniky je také nenáročný technický provedení. Calafiore poukázal také na lepší klinické výsledky této metody a to obzvláště u pacientů se systolickou dysfunkcí (16). Přesto se nám v naší skupině pacientů, i v kombinaci se systémem, který vykazuje větší biokompatibilitu, nepodařilo statisticky prokázat klinicky zaznamenané snížení peroperačního poškození myokardu. Nicméně ve skupině mCPB byly zaznamenány výrazně nižší sérové koncentrace prozáněťových cytokinů. 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 (20). Zpětně pak negativně ovlivňují funkci myokardu. Použití teplé krevní kardioplegie vede ke snížení zánětové reakce na MO (srovnáno se studenou krystalickou kardioplegií) (21). Hladina mediátorů koreluje 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 délce trvání aortální svorky je ale zjevná především při délce jejího trvání nad 60 - 100 minut (22). 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 potenciale rozvoj myokardiální ischemie s následnou dysfunkcí. Hodnoty pod 20 % jsou spojeny se zvýšenou četností peroperačního LCO syndromu se všemi důsledky. Riziko poškození stoupá u preexistující systolické dysfunkce (23). 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 kreatinkinázy jsou uváděny nejčastěji (24, 25).

V našem souboru byla četnost pooperační fibrilace síní (PFS) na horní hranici udávaného rozpětí v literatuře z 90. let (26, 27). 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). Všeobecně je možno říci, že PFS se vyskytuje mnohem častěji po chlopenních a kombinovaných výkonech než po izolovaném CABG, kde je četností popisována četnost 20 - 40 % (27). Patofyziologické mechanismy jsou pochopeny jen částečně. Proces vzniku arytmie je podporovaný některými situacemi, které přináší konvenční kardiologická operace (kanylace, kardioplegická zástava). V etiopatogenezi PFS je 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. V naší studii jsme neprokázali rozdíl v četnosti vzniku PFS i přes použití rozdílné techniky peroperační ochrany myokardu. Calafiore uvádí, že použití intermitentní teplé kardioplegie vedlo k výraznému snížení pooperační morbidity a to včetně výskytu arytmií (16). Jednou z příčin vzniku arytmie 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. I když zatím bez podpory metaanalýz, větší studie, ve kterých byl použit minisystém (soubory větší než 1000 a 1500 pacientů) prokazují také menší četnost této arytmie (7, 9). Slibné výsledky těchto dvou studií jsou založeny na důkazech, podporujících úlohu zánětové reakce v patogenezi rozvoje a udržování PFS. Koncentrace IL-6 po MO jsou signifikantně vyšší ve skupině pacientů s PFS (28). V naší práci jsme závislost mezi IL-6 a PFS neprokázali. Naopak byla pozorována závislost mezi PFS a TNFRI a částečně TNFRII. Genetický polymorfismus s predispozicí vyšších koncentrací IL-6 spolu s perioperační indukci zánětu (29) a nebo vyšší produkce cytokinů u seniorů predisponuje tyto pacienty k facilitaci zánětových změn myokardu a tedy i k častější a rezistentnější PFS.

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 (např. věk, přidružená onemocnění, podané krevní transfuze, bilaterální odběr mamárních tepen apod.). 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. Subtilní stupně plicní dysfunkce se vyskytují podstatně častěji, často jsou důvodem protrahovaného narušení výměny plynů a prodloužené doby umělé plicní ventilace (UPV). 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. 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 (30). Zlepšení peroperační ochrany myokardu by mohlo vést ke snížení zátěže plicní tkáňe cytokiny. Za poškození endotelu jsou odpovědné také především aktivované a sekvastrované leukocyty a jejich produkty (31). Následné zvýšení úniku tekutiny extravaskulárně vede k plicní dysfunkci, klinicky manifestované zhoršením oxigenačních parametrů. Zvýšení plicní permeability má úzký vztah nejenom

k formaci plicního edému, ale také alveolární akumulaci proteinů a facilitaci sekvestrace zánětových buněk (32). 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. Poškození endotelu MO 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 zánětové reakce organismu během MO. Na zhodnocení jejich vlivu konkrétně na plicní funkce bylo ale zaměřeno jen málo prací. Van Boven a spol. prokázal na skupině 10 pacientů operovaných s pomocí systému MECC® nižší hodnoty pneumoproteinů jako ukazatele poškození alveolo-kapilární membrány (5). 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 (2). Klinický význam minisystémů byl jednoznačně prokázán (metaanalýzy) ve snížení spotřeby krevních derivátů (10, 11). Snížení zátěže organismu transfuzí pravděpodobně také snižuje zánětovou odpověď a plicní poškození. Některé větší práce na přínos této technologie a zkrácení doby UPV poukazují (7,14).

Během operace s MO dochází vždy k určitému stupni poškození renálních funkcí. Léze je většinou charakterizovaná snížením glomerulární filtrace s rozvojem pooperační azotémie. Méně často dochází k protrahovanému těžkému exkrečnímu selhání poškozením tubulárních funkcí, které nelze detekovat ze změn koncentrací kreatininu. Použití MO je nezávislý rizikový faktor vzniku rozvoje pooperačního akutního renálního selhání, především u pacientů s poškozením renálních funkcí již předoperačně (33, 34). 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 (35). Ke zhodnocení klinického dopadu technologie perfuze na renální funkce jsme použili definici AKI podle nové klasifikace (36), která je v současné době doporučena k hodnocení renálního poškození. 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 (37). U obou sledovaných skupin jsme nezaznamenali rozdíl v četnosti AKI. Incidence AKI v naší studii byla 9 %, tedy v rozmezí udávaném v literatuře (33). Vyloučili jsme pacienty se závažným renálním poškozením předoperačně (jeden z nejdůležitějších rizikových faktorů). Ostatní rizikové faktory byly obdobné v obou skupinách. 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. 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 (10). 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 nefrotoxitou. Systémová zánětová odpověď do jisté míry také přispívá k poškození ledvin extrakorporální perfuzí (35). Miniinvazivní oběh má, z výše uvedených důvodů, všechny předpoklady k ochraně renálních funkcí. Při srovnání jejich efektu na minimalizaci poškození renálních funkcí, ve srovnání s klasickým MO, se ukazuje jejich přínos. 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. Nenašel sice rozdíl v nutnosti použití eliminačních technik, ale zaznamenal nižší pooperační vrcholové koncentrace kreatininu (9). Nižší hodnoty kreatininu pooperačně byly zjištěny i v jiných studiích při použití různých typů minisystémů (2, 38). Wiesenack a spol. prokázali menší incidenci renálního selhání na souboru téměř 500 pacientů (4).

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. Kardiochirurgická operace s použitím mimotělního oběhu (MO) je spojena s rizikem vzniku pooperačních neurologických a neuropsychických komplikací (39). 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. 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 %. 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 % (40). 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. Miniinvasivní systémy jsou kombinací 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. 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 (30). 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 již v literatuře dokumentováno (41). Na základě metaanalýzy prací vyhodnocující minisystémy možno předpokládat menší riziko pooperační CMP a snížení krevních ztrát s menší spotřebou krevních transfuzí (11). Markantnější klinický efekt se očekává u pacientů s vyšším operačním rizikem, čemuž nasvědčují první výsledky z této skupiny pacientů (13).

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. Rovnováha mezi prokoagulačním a antikoagulačním systémem je během MO posunuta většinou spíše směrem ke koagulační poruše. MO je 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 (42). Heparinizace ovlivňuje nejen koagulaci ale sekundárně i fibrinolýzu a trombocytární funkce. Různý stupeň hypotermie může aktivovat fibrinolýzu a způsobit trombocytopatii (43). Také je přítomen

různý stupeň hemodiluce s dilucí koagulačních faktorů a trombocytů. 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 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 (44, 45). 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 (46). Také jsem prokázali 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 (47). Hemodiluce nepříznivě ovlivňuje i hemostázu v důsledku diluce trombocytů a koagulačních faktorů (48). Jako výhodné se i z tohoto důvodu zdá použití RAP. Také metaanalýza klinických studií, zaměřených na biokompatibilní povrchy ukázala, že při jejich použití je nižší spotřeba krevních transfuzí (49). Větší klinický efekt je možno očekávat tam, kde je biokompatibilní povrch použit v rámci komplexních úprav systému pro MO. Četné práce uvádějí snížení pooperačních krevních ztrát při použití minisystémů (8, 14, 50). 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 (11). Většina studií s větším počtem pacientů však jednoznačně poukazuje na výhodu snížení spotřeby krevních derivátů (4, 14, 24). 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) (10). Během operace u našich pacientů poklesla hodnota trombocytů výrazněji ve skupině cCPB. Oproti našemu pozorování a některým menším studiím (2, 51), 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 adhezenci trombocytů.

IL-6 je potentní pleiotropní cytokin. Hlavní úlohou IL-6 je indukce sekrece proteinů akutní fáze v hepatocytech. IL-6 jsou, spolu s interleukinem-1 β , tumornekrotizujícím faktorem- α (TNF- α) a chemokiny, považovány za hlavní proinflatorní cytokiny v akutní odpovědi na MO. Jeho zvýšené koncentrace dobře korelují s pooperační morbiditou a mortalitou (52). IL-6 hraje spolu s TNF- α rozhodující roli v patofyziologii myokardiální dysfunkce. Přispívají k omrácení myokardu spolu s ischemií a poškozením na základě generalizované systémové zánětlivé reakce. 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 (53). 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. Tyto souvislosti podporují teorii, že perioperační indukce zánětu může hrát roli v rozvoji pooperační fibrilace síní (29). Byla také prokázána souvislost mezi koncentrací IL-6 a klinickými charakteristikami jako je délka UPV a inotropní podpory a počtem intraoperačně podaných krevních transfuzí. Také akutní

renální selhání po kardiochirurgických výkonech s použitím MO je spojeno se zvýšením produkce IL-6 (35). Při srovnávání konvenčních a miniinvazivních systémů byly popsány práce, kde jsou signifikantně nižší hodnoty IL-6 u minisystémů (7, 54). Většina prací ale významný rozdíl nepotvrzuje (24, 51). Důvodem, který autoři uvádějí je, že považují produkci IL-6 ve větší míře závislou na povaze a rozsahu chirurgického traumatu, než důsledku použití MO (55). Námi pozorovaný relativně malý rozdíl je jistě ovlivěn i výběrem nemocných (nízké operační riziko) a krátkou dobou MO při izolovaném CABG.

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. Hodnoty MCP-1 pozitivně korelují s průběhem sepse ve smyslu orgánových dysfunkcí. Je dobrým prediktorem mortality u septických stavů (56). Mechanismem jeho působení u septických stavů je pravděpodobně modulace odpovědi imunitního systému kontrolou rovnováhy pro- a protizáněťových faktorů (57). 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. 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 (58). Každopádně jde o citlivý ukazatel záněťové odpovědi během MO a ve včasné pooperační fázi. Pooperační hodnoty (a také předoperační koncentrace) dobře korelují s pooperačním průběhem u pacientů po MO (59). V našem souboru jsme takovou souvislost nepozorovali. V písemnictví je dobře popsán vztah chemokinů a neurologických komplikací. Systémový zánět se tak podílí na patogenezi delirantního stavu porušením integrity hematoencefalické bariéry (60). Nenašli jsme publikovanou práci, ve které by byla popsána kinetika MCP-1 u operace s použitím minisystému.

PMNE je serínová 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. CABG s MO způsobují aktivaci leukocytů, což dobře odráží zvýšení plazmatických koncentrací PMNE (61). Degranulace neutrofilů po jejich sekvestraci a aktivaci MO nastává v čase ischémie a reperfúze. 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 záněťové reakce zpouštěné MO (62). Je všeobecně akceptováno, že zvýšení koncentrace elastázy je spojeno s pooperační plicní dysfunkcí po MO. Mechanismem je přímé poškození plicní mikrovaskulatury proteolytickou aktivitou enzymu (63). Také v naší skupině pacientů byla pozorována závislost mezi četností oxigenační dysfunkce a koncentrací proteázy třetí 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 ($p < 0,001$). Při použití miniinvazivního MO je (v souladu s naším měřením) v literatuře udáván pomalší nárůst koncentrace PMNE oproti standardnímu MO (2,64). Zmiňují se také nižší vrcholové koncentrace. U naší skupiny byly koncentrace významně nižší během MO a po operaci. Dosavadní měření, včetně našeho, poukazují na menší aktivaci neutrofilů při použití miniinvazivních systémů.

IL-10 je jedním z hlavních antiinflamatorních cytokinů. Má multifunkční účinky s převahou inhibice záněťové reakce. Jeho produkci spouštějí stejné stimuly jako cytokiny s prozáněťovým působením. Je považovaný za hlavní protizáněťový cytokin, kterého produkce je spojena s použitím MO a má protektivní roli cestou down regulace prozáněťových mediátorů uvolněných během MO. Jeho sérové hladiny následují zvýšení kontraregulačních cytokinů (65). IL-10 multifunkčně spolu s ostatními protizáněťovými mediátory kompenzatorně iniciuje útlum záněťového 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. Jeho plazmatické koncentrace možno použít na identifikaci pacientů s vysokým rizikem pooperační orgánové dysfunkce a infekčních komplikací v kardiouchirurgii (66). 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 (67). V našem souboru souvislost mezi PFS nebo infekčními komplikacemi a koncentrací IL-10 pozorována nebyla. 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 (68). Naproti tomu v naší práci jsme pozorovali, 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.

TNF- α je pleiotropní proinflatorní cytokin s hlavní rolí ve fázi akutní odpovědi a systémového zánětu. Jeho biologickou aktivitu zabezpečují jeho dva strukturálně podobné ale funkčně odlišné receptory TNFR1 (CD120a, p55/60) a TNFR2 (CD120b, p75/80) (69). Hlavní účinky TNF- α jsou sprostředkované receptorem TNFR1. TNFR2 disponuje jednak antagonistickým působením (neutralizací TNF- α) ale i agonistickým účinkem (facilituje interakci mezi TNF- α a TNFR1 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 (sTNFR1 a sTNFR2). 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 . Byly publikovány práce, které popisují souvislosti mezi MO a TNF- α . Produkce TNF- α je závislá na době trvání MO (70). 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-reperfúzní poškození. Bylo prokázáno, že myokard je jedním z hlavních producentů TNF- α a jeho solubilních receptorů u kardiouchirurgických pacientů. Tvoří ho především samotné kardiomyocyty, mastocyty a rezidentní makrofágy myokardu ve fázi ischemie a reperfuze (53). TNF- α má výrazný kardiodepresivní účinek. Negativní inotropní efekt cytokinů je sprostředkovaný zvýšenou expresí kardiální NO syntázy. TNF- α přitom reverzibilně inhibuje kontraktilitu myokardiálních svalových vláken v závislosti na koncentraci (71) a indukuje apoptózu myocytů (72). Uvolňování solubilních receptorů tak může mít pozitivní vliv na zotavení myokardu po CABG. V literatuře jsou uváděny často protichůdné údaje o vzestupu plazmatické koncentrace TNF- α během operace s MO (73, 74). Vysvětlením může být rozdílná senzitivita a specifita analytických metod, rozdílné vstupní parametry (hemodiluce, hypotermie, typ výkonu a populace nemocných...). 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) (75). TNF- α tedy není akceptovatelným parametrem ke stanovení aktivace imunity v kardiouchirurgii. 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. 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

sepsy (56) a rozvoje SIRS v pooperačním průběhu v kardiochirurgii (76). TNF- α způsobuje zvýšení transepiteliální permeability po MO a spolupodílí se tak na rozvoji plicního edému. Koncentrace TNFR1 signifikantně koreluje s trváním oxygenoterapie a délkou hospitalizace po MO (77). Ischemicko-reperfuzní renální poškození také vede ke zvýšené renální produkci TNF- α a redukci glomerulární filtrace. TNF- α je proto považován za důležitý patofyziologický mechanismus rozvoje renální insuficience v pooperačním období v kardiochirurgii. 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 sedmý pooperační den, což může odrážet pokračující prozáněťový stav. Jedinou prací, která se zabývala vlivem miniinvazivního oběhu na koncentraci solubilních receptorů pro TNF- α , byla práce Nollerta a spol. Ve výsledcích uvádí snížení koncentrace TNFR1 u minisystému. Oproti naší práci neprokázal vliv technologie na hodnoty TNFR2 (68). 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 TNFR1 a II možno proto očekávat výraznější zlepšení pooperačního průběhu právě u rizikových nemocných.

Závěry

Cílem práce bylo srovnání miniinvasivního 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 miniinvasivní systémy jako relativně novou technologii MO. Cílem 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 z mnoha 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 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 fosforylcholínem.
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 prozáněťových mediátorů dochází k vzestupu koncentrací kontraregulačních mediátorů k udržení homeostázy organismu.
5. Při srovnání vlivu použité technologie na uvolňování záněťových 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 prozáněťových, tak protizáněťových parametrech. Práce je jednou z prvních, která popisuje dynamiku protizáněťových 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.

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. Remadi JP, 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;3:436-41.
2. Abdel-Rahman U, Ozaslan F, Risteski PS et al. Initial Experience With a Minimized Extracorporeal Bypass System: Is There a Clinical Benefit? *Ann Thorac Surg* 2005;80:238-44.
3. 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.
4. 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;28:1082-88.
5. Van Boven WJP, Gerritsen WBM, 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;127:1190-95.
6. Remadi JP, 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.
7. Immer F, Ackermann A, Gyax E et al. Minimal extracorporeal circulation is a promising technique for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1515-21.
8. 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.
9. Ranucci M, Isgró G. Minimally invasive cardiopulmonary bypass: does it really change the outcome? *Critical Care* 2007;11:R45.
10. 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 Cardiovas Surg* 2009;138:1450-53.
11. Biancari F, Rimpilainen R. Meta-analysis of randomized trials comparing the effectiveness of miniaturised versus conventional cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Heart* 2009;95:964-69.
12. 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;8:457-66.
13. Koivisto SP, Wistbacka JO, Rimpilainen R et al. Miniaturized versus conventional cardiopulmonary bypass in high-risk patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 2010;25:65-70.
14. Sakwa MP, Emery RW, Shannon FL et al. Coronary artery bypass grafting with a minimized cardiopulmonary bypass circuit: A prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:481-85.
15. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP 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.

16. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995;59:390-402.
17. O'Dwyer C, Woodson LC, Conroy BP et al. Regional perfusion abnormalities with phenylephrine during normothermic bypass. *Ann Thorac Surg* 1997;63:728-35.
18. Goldman D, Bateman RM, Ellis CG. Effect of decreased O₂ supply on skeletal muscle oxygenation and O₂ consumption during sepsis: role of heterogenous capillary spacint and blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:2277-85.
19. Liakopoulos OJ, 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;30:263-70.
20. Wan S., LeClerc J. L., Vincent J. L.: Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Mechanisms Involved and Possible Therapeutic Strategies. *Chest* 1997;112:676-92.
21. Wan S, Izzat MB, Lee TW et al. Avoiding cardiopulmonary injury. *Ann Thorac Surg* 1999;68:52-57.
22. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:626-35.
23. De Foe GR, Ross CS, Olmstead EM et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2001;71:769-76.
24. Kofidis T, Baraki H, Singh H et al. The minimized extracorporeal circulation system causes less inflammation and organ damage. *Perfusion* 2008;23:147-51.
25. 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.
26. Mathew JP, Parks R, Savino JS et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 1996;276:300-6.
27. Saatvedt K, Fiane AE, Sellevold O, Nordstrand K. Is atrial fibrillation caused by extracorporeal circulation? *Ann Thorac Surg* 1999;68:931-33.
28. Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL et al. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:2881-88.
29. 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:II195-99.
30. Liebold A, Keyl C, Birnbaum DE. The heart produces but the lungs consume proinflammatory cytokines following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:340-45.
31. Hamada Y, Kawachi K, Tsunooka N et al. Capillary leakage in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004;12:193-197.
32. Ng CSH, Wan S, Yim APC, Arifi AA. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2002;121:1269-77.
33. Ascione R, Nason G, Al-Ruzzeh S et al. Coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative nondialysis-dependent renal insufficiency. *Ann Thorac Surg* 2001;72:2020-25.
34. Stallwood MI, Grayson AD, Mills K, Scawn ND. Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2004;77:968-72.

35. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:19-32.
36. Teplan V. et al.: Akutní poškození ledvin v klinické medicíně. Grada publishing, 2010;416 s.
37. Hobson CE, Yavas S, Segal M et al. Acute Kidney Injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009;119:2444-53.
38. Remadi JP, Marticho P, Butoi I et al. Clinical Experience With the Mini-Extracorporeal Circulation System: An Evolution or a Revolution? *Ann Thorac Surg* 2004;77:2172-76.
39. Murkin JM. Attenuation of neurologic injury during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1838-44.
40. Gao L, Taha R, Gauvin D et al. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2005;128:3664-70.
41. Vohra HA, Whistance R, Modi A, Ohri SK. The inflammatory response to miniaturised extracorporeal circulation: A review of the literature. *Mediators of Inflammation* 2009;doi:10.1155/2009/707042.
42. Kottke-Marchant K, Sapatnekar S. Hemostatic abnormalities in cardiopulmonary bypass: pathophysiologic and transfusion considerations. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;5: 187-206.
43. Khuri SF, Valeri R, Loscalzo J et al. Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1008-14.
44. Lau K, Shah H, Kelleher A and Moatt N. Coronary artery surgery: cardiomy suction or cell salvage? *J Cardiothorac Surg* 2007;2:46.
45. Westenberg M, Bengtsson A et Jeppsson A. Coronary surgery without cardiomy suction and autotransfusion reduces the postoperative systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 2004;78:54-9.
46. Aldea GS, Soltow LO, Chandler WL 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;123:742-55.
47. Liam BL, Plochl W, Cook DJ et al. Hemodilution and whole body oxygen balance during normothermic cardiopulmonary bypass in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1203-08.
48. Wypij D, Jonas RA, Bellinger DC 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;135:355-60.
49. Ranucci M, Balduini A, Ditta A et al. A Systematic Review of Biocompatible Cardiopulmonary Bypass Circuits and Clinical Outcome. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1311-19.
50. Huybregts RAJM, Morariu AM, Rakhorst G et al. Attenuated Renal and Intestinal Injury After Use of a Mini-Cardiopulmonary Bypass System. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1760-67.
51. 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.
52. Magovern JA, 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;53:316-19.
53. Wan S, De Smet JM, Barvais L et al. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:806-11.

54. Just SS, Müller T, Hartrumpf M, Albes JM. First experience with closed circuit/centrifugal pump extracorporeal circulation: cellular trauma, coagulatory and inflammatory response. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2006;5:646-48.
55. 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.
56. Bozza AF, Salluh JI, Japiassu AM et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Critical Care* 2007;11:R49.
57. Gomes TN, Figueiredo RT, Bozza FA 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;26:457-63.
58. 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.
59. Pereira KC, Mendonca-Filho HF, Gomes GS et al. Macrophage chemoattractant protein 1 and outcome in cardiopulmonary bypass. *Crit Care* 2005;9:(suppl 2).
60. Rudolph JL, Ramlawi B, Kuchel GA et al. Chemokines are associated with delirium after cardiac surgery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:184-89.
61. Mair P, Mair J, Seibt I et al. Plasma elastase concentrations and pulmonary function after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:184-85.
62. Tang M, Gu YJ, Wang WJ et al. Effect of cardiopulmonary bypass on leucocyte activation: changes in membrane-bound elastase on neutrophils. *Perfusion* 2004;19:93-9.
63. Kapoor MCh, Ramachandran TR. Inflammatory response to cardiac surgery and strategies to overcome it. *Ann Card Anaesth* 2004;7:113-28.
64. 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;22:527-33.
65. Hall R. I., Smith M. S., Rocker G.: The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997;85:766-82.
66. Galley HF, Lowe PR, Carmichael RL, Webster NR. Genotype and interleukin-10 responses after cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2003;91:424-26.
67. 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;29:327-32.
68. 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;80:2326-32.
69. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microscopy research and technique* 2000;50:184-95.
70. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI et al. Cardiopulmonary bypass produces greater pulmonary than systemic proinflammatory cytokines. *Anesth Analg* 2000;90:1039-40.
71. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD et al. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992;257:387-89.
72. Wang M, Tsai BM, Crisostomo PR et al. Tumor necrosis factor receptor 1 signaling resistance in the female myocardium during ischemia. *Circulation* 2006;114:282-89.
73. Casey WF, Hauser GJ, Hannallah RS et al. Circulating endotoxin and tumour necrosis factor during pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med* 1992;20:1090-96.

74. 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;8:944-88.
75. Tracey KJ, Morgello S, Koplin B et al. Metabolic effects of cachectin/tumour necrosis factor 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;86:2014-24.
76. El-Barbary M, Khabar KS. Soluble tumor necrosis factor receptor p55 predicts cytokinemia and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 2002;30:1712-16.
77. Marano CW, Garulacan LA, Laughlin KV et al. Plasma concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor I and tumor necrosis factor during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1313-18.

Přehled publikační činnosti autora

Původní vědecké práce:

Svitek V, Mand'ák J, Harrer J. Intraaortálna balóniková kontrapulzácia u kardiochirurgických pacientov – skúsenosti na Kardiochirurgickej klinike Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové. Rozhl Chir 2008; 87(2):68-73.

Kolackova M, Lonsky V, Trojackova Kudlova M, Mandak J, Kunes P, **Svitek V**, Jankovicova K, Vlaskova D, Andrys C, Krejsek J. Serum level of sCD163, a soluble receptor for hemoglobin, is influenced by cardiac surgery. Perfusion 2009; 24:263-269. (IF 0,642)

Svitek V, Lonsky V, Mandak J, Krejsek J, Kolackova M, Brzek V, Kubicek J, Volt M, Bartos M, Harrer J. No clear clinical benefit of using miniinvasive extracorporeal circulation in coronary artery bypass grafting in low risk patients. Perfusion 2009; 24:389-395. (IF 0,642)

Přehledové články:

Svitek V, Lonsky V, Anjum F. Pathophysiological aspects of cardiotomy suction usage. Perfusion 2010 – přijato k tisku (IF 0,642)

Abstrakta:

Lonský, V., **Svitek, V.**, Mand'ák, J. et al. Mini CPB versus conventional CPB – Different systems – different clinical outcomes? Sborník abstrakt XII. Vědecké konference Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, 22. 1. 2008, ACTA MEDICA 2008; 51 (1):80. ISSN 1211-4286.

Lonský, V., **Svitek, V.**, Mand'ák, J., Brzek, V., Bartoš, M., Kubíček, J., Volt, M., Valentová, P., Harrer, J. Miniinvazivní mimotělní oběh vs. standardní mimotělní oběh – rozdílné technologie – rozdílné klinické výsledky? Cor Vasa 2008; 50 (11):K236-237. ISSN 0010-8650.

Prednášky a prezentace:

Lonský, V., **Svitek, V.**, Mand'ák, J. et al. Mini CPB versus conventional CPB – Different systems – different clinical outcomes? 26. th International Cardiovascular Surgical Symposium, Zurs am Arlberg, 1. - 8.5.2008 (přednáška)

Lonský, V., **Svitek, V.**, Mand'ák, J. et al. Mini CPB versus conventional CPB – Different systems – different clinical outcomes? The 57th Annual Meeting of the Scandinavian Association for Thoracic Surgery (SATS), The 28th Annual Meeting of the Scandinavian Association for Extracorporeal Technology (SCANSECT), Copenhagen, 21. - 23.8.2008 (poster)

Volt, M., Lonský, V., **Svitek, V.**, Mand'ák, J. et al. Miniinvazivní mimotělní oběh vs.

standardní mimotělní oběh – rozdílné technologie – rozdílné klinické výsledky? 7. konference ČSMO, Martinice, 15. - 17.5.2008 (přednáška)

Svitek, V., Lonský, V., Mand'ák, J. et al. Klinický význam použitia miniinvazívneho mimotelového obehu. XV. Konferencie mladých lekárov, Brno, 11.6.2008 (přednáška)
Pojar, M., Šorm, Z., Žáček, P., Vojáček, J., **Svitek, V.** Odběr arteria radialis harmonickým skalpelem – naše zkušenosti. III. sjezd ČSKVCH, Brno, 6. – 7. 11. 2008 (přednáška)

Lonský, V., **Svitek, V.**, Mand'ák, J., Brzek, V., Bartoš, M., Kubíček, J., Volt, M., Valentová, P., Harrer, J. Miniinvazivní mimotělní oběh vs. standardní mimotělní oběh – rozdílné technologie – rozdílné klinické výsledky? III. sjezd ČSKVCH, Brno, 6. – 7. 11. 2008 (přednáška)

Lonský, V., **Svitek, V.**, Mand'ák, J., Krejsek, M., Kudlová, M., Kolačková, M., Kubíček, J., Volt, M. Is mini CPB really less harmful than the conventional CPB? The results of immunological study. 2nd Joint Meeting, 28th Cardiovascular Surgical Symposium, 5th Cardiac Surgery Update and Progress, Zurs, 27.2. – 6.3.2010

Svitek, V., Lonský, V., Mand'ák, J., Brzek, V., Horák, M., Volt M., Kubíček, J. Kontinuálna multiparametrová monitorácia perfúzie kostrového svalu počas mimotelového obehu. 8. mezinárodní kongres České společnosti pro mimotělní oběh a podpůrné systémy, Přerov, 13. – 15. 5. 2010 (přednáška)