

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



**Elektivní MIDCAB: shunt nebo okluze? Vyhodnocení protektivní funkce
intrakoronárního shuntu na myokardiální poškození**

Zdeněk Šorm

**Autoreferát disertační práce
Doktorský studijní program Chirurgie**

Hradec Králové

2011

MUDr. Zdeněk Šorm:
Elektivní MIDCAB: shunt nebo okluze?

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

Autor: MUDr. Zdeněk Šorm
Kardiochirurgická klinika FN a LF UK v Hradci Králové

Školitel: doc. MUDr. Jan Harrer, CSc.
Kardiochirurgická klinika FN a LF UK v Hradci Králové

Oponenti: jména se všemi tituly včetně uvedení pracoviště

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby disertačních prací OR Chirurgie dne ... ve Fakultní nemocnici Hradec Králové.

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).

doc. MUDr. RNDr. Milan Kaška, Ph.D.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Chirurgie

Obsah:

1	Souhrn.....	4
2	Summary.....	5
3	Cíl práce.....	6
4	Úvod.....	7
4.1	Úvod do problematiky.....	7
4.2	Okluze versus shunt při konstrukci koronární anastomózy.....	7
4.2.1	Okluzní technika.....	7
4.2.2	Shuntová technika.....	8
4.2.3	Histopatologická a klinická bezpečnost shuntové a okluzní techniky.....	8
4.3	Ischemie myokardu.....	8
4.3.1	Fyziologické a biochemické změny u reverzibilního ischemického myokardiálního poškození.....	9
4.3.2	Efekt reperfúze.....	10
4.3.3	Omráčený myokard a ischemický preconditioning.....	10
4.3.4	Kolaterály a faktory ovlivňující vznik kolaterál.....	12
4.4	Možnosti detekce perioperační ischemie a ischemického poškození myokardu.....	13
4.4.1	Markery myokardiálního poškození.....	13
5	Klinická studie.....	17
5.1	Soubor nemocných.....	17
5.2	Metodika.....	18
5.2.1	Anestezie.....	18
5.2.2	Chirurgická technika.....	19
5.2.3	Elektrokardiografie.....	20
5.2.4	Markery myokardiálního poškození.....	20
5.2.5	Kritéria pro stanovení myokardiálního poškození po kardiochirurgické operaci pomocí kardiospecifických markerů cTnT a CK-MB.....	21
5.2.6	Statistická analýza.....	21
6	Výsledky.....	22
6.1	Intraoperativní data.....	22
6.2	Peroperační výsledky.....	22
6.3	Sérové koncentrace cTnT, kreatinkinázy, izoenzymu MB, myoglobinu a aspartátaminotransferázy.....	24
7	Diskuze.....	30
8	Závěr.....	35
9	Literatura.....	38

1 Souhrn

Cíl: Zjistit ochranný efekt intrakoronárního shuntu v prevenci myokardiálního poškození při revaskularizaci stenotické přední mezikomorové větve (LAD) na bijícím srdci z levostranné torakotomie (MIDCAB).

Metodika: 38 pacientů bylo náhodně vybráno do okluzní (O, n = 19) nebo shuntové (S, n = 19) skupiny. Krevní vzorky pro stanovení sérových koncentrací troponinu T (cTnT), kreatinkinázy (CK) a její MB frakce (CK-MB), myoglobinu a aspartátaminotransferázy (AST) byly odebrány 30 min. před začátkem chirurgického výkonu, dále 6 a 24 hodin po ukončení operace.

Výsledky: 1 pacient z O skupiny a 2 pacienti z S skupiny s předoperačními sérovými koncentracemi $cTnT \geq 0,01 \mu\text{g/l}$ (99. percentil) byli ze studie vyřazeni. Doba konstrukce anastomózy byla výrazně kratší v O skupině (13.44 ± 5.06 versus 18.9 ± 6.56 min., $p = 0.0094$). Pooperačně, u 6 pacientů z O skupiny (33.3%) a u 6 pacientů z S skupiny (35.3 %) byly sérové koncentrace cTnT nad 99. percentilem. U 2 pacientů z každé skupiny (O 11.1 % versus S 11.8 %) byly sérové koncentrace cTnT nad 10-% CV cutoff ($0,03 \mu\text{g/l}$). Mezi skupinami nebyl sledován rozdíl v četnosti zvýšených sérových koncentrací cTnT nad 99. percentil a 10-% CV cutoff ($p = 1$). Pooperační sérové koncentrace CK, CK-MB, myoglobinu a AST se mezi skupinami také statisticky významně nelišily. I v dalších studovaných parametrech si byly skupiny navzájem podobné.

Závěr: Nebyl prokázán ochranný efekt intrakoronární shuntu na myokardiální poškození v porovnání s technikou vnější okluze tepny. Je na vlastním uvážení operátora, jakou techniku použije k dosažení bezkrevného operačního pole při elektivní revaskularizaci prográdně se plnící LAD.

Klíčová slova: MIDCAB – intrakoronární shunt – vnější okluze tepny – myokardiální poškození

2 Summary

Elective MIDCAB: Shunt or Tournique Occlusion? Assessment of a Protective Role of Perioperative Intraluminal Shunting on Myocardial Damage.

Background: To determine impact of intraluminal-left anterior descending (LAD) shunt to prevent myocardial damage in minimally invasive coronary artery bypass (MIDCAB).

Methods: 38 patients were randomly assigned to external tournique occlusion (TO, n = 19) or intraluminal-LAD shunt group (ILS, n = 19). Blood samples for cardiac troponin T (cTnT), Creatine Kinase (CK), CK-MB, myoglobin and aspartate aminotransferase (AST) were collected at 30 min. prior to, 6 and 24 hours after surgery.

Results: 1 patient in TO and 2 in ILS group were excluded from further analysis due to preoperative cTnT level above the 99th-percentile ($\geq 0,01 \mu\text{g/l}$). The anastomotic time in TO group was significantly shorter than in ILS group (13.44 ± 5.06 vs 18.9 ± 6.56 min., $p = 0.0094$). Postoperatively, each six patients in TO (33.3%) and ILS (35.3 %) group were above the 99th-percentile. 2 patients from each group (TO 11.1 % and ILS 11.8 %) had peak values above 10-% CV cutoff ($p = 1$). The differences in postoperative plasma concentrations of CK, CK-MB, myoglobin and AST between groups were similar. There were no significant differences in between both groups at all studied timepoints.

Conclusion: There was no protective effect of intraluminal shunting on myocardial damage compared to tournique occlusion. It is upon the surgeon's discretion which method may preferably be used to achieve a bloodless field in grafting of the non-occluded LAD.

Keywords: MIDCAB – intraluminal shunt - external tournique occlusion – myocardial damage

3 Cíl práce

Stanovit stupeň myokardiálního poškození u techniky intrakoronárního shuntu versus vnější okluze tepny při revaskularizaci stenotické LAD technikou MIDCAB na základě měření sérových koncentrací srdečních biomarkerů.

Hlavní metodika:

► *měření a analýza předoperačních a pooperačních sérových koncentrací srdečního troponinu T.*

Pomocné metodiky:

► *měření a analýza pooperačních sérových koncentrací kreatinkinázy a jejího izoenzymu MB, myoglobinu a aspartátaminotransferázy,*

► *vyhodnocení stupně periperační ischemie při koronární rekonstrukci měřením změn ST úseku na EKG,*

► *vyhodnocení průběhu hospitalizace.*

4 Úvod

4.1 Úvod do problematiky

Napojení levé mamární tepny (LIMA) na přední mezikomorovou větev (LAD) na bijícím srdci z levostranné přední minitorakotomie (MIDCAB) je akceptovaná chirurgická metoda v léčbě ischemické choroby srdeční (ICHS). MIDCAB je při správné indikaci a při správném provedení velmi šetrným a efektivním výkonem. LIMA má anatomickou blízkost k LAD a má nejlepší potenciál dobrého dlouhodobého příkonu arteriální krve. LAD má většinou nejkapacitnější výtok – „outflow“ – pro myokard levé komory srdeční.

Bezkrvného operačního pole v průběhu chirurgické intervence na cílové tepně je možné dosáhnout zavedením intrakoronárního shuntu odpovídající velikosti nebo provést její vnější okluzi pomocí kompresních stehů, popř. cévních svorek. Přehledné operační pole při jedním z nejdůležitějších faktorů, který ovlivňuje provedení bezchybné anastomózy na bijícím srdci.

4.2 Okluze versus shunt při konstrukci koronární anastomózy

4.2.1 Okluzní technika

Okluzní metoda je uplatňována v klinické praxi již od počátků (začátek 90. let 20. století) myokardiálních revaskularizací bez užití mimotělního oběhu (off-pump). Atraumatické kovové svorky, silikonové nebo monofilamentózní stehy jsou obvykle nakládány před, na některých pracovištích i za místo předpokládané incize. Dočasná okluze koronární tepny způsobí přerušení krevního toku do její periferie. Pokud nejsou vytvořeny dostatečné kolaterály, dochází k nedokrvenosti (ischemii) myokardu. Projevuje se poruchou stažlivosti myokardu v postižené oblasti během operace^{1,2}, která v některých případech může přetrvávat i několik dní po operaci jako tzv. omráčený myokard^{3,4} nebo pooperačně zvýšenými sérovými koncentracemi specifických markerů myokardiálního poškození⁵, případně obojím. Zvýšené sérové koncentrace srdečních markerů po myokardiální revaskularizaci jsou dávány do souvislosti s komplikovanějším pooperačním průběhem⁶.

Předností okluzní techniky je většinou rychlejší konstrukce anastomózy než při použití intrakoronárního shuntu.

4.2.2 Shuntová technika

Intrakoronární shunt byl vyvinut jako efektivní metoda pro off-pump revaskularizace, která pomáhá dočasnou vnitřní okluzí koronární tepny snížit krvácení z incize a během konstrukce anastomózy zajišťuje průtok krve distálně od arteriotomie⁷.

Intrakoronární shunt není implantát a před dokončením anastomózy je nutné jej odstranit.

Ukázalo se, že tato metoda účinně zabraňuje perioperační myokardiální ischemii, arytmiím a regionální systolické dysfunkci během konstrukce anastomózy³. Někteří autoři prokazují, že intrakoronární shunt má protektivní funkci z hlediska perioperačního poškození myokardu^{8,5}.

Zavedení, manipulace a následné odstranění shuntu před dotažením stehu jsou hlavní příčiny časově náročnější konstrukce anastomózy ve srovnání s okluzní technikou⁵.

4.2.3 Histopatologická a klinická bezpečnost shuntové a okluzní techniky

Klinická a histopatologická bezpečnost shuntové a okluzní techniky není doposud zásadně vyřešena.

Wippermann a kol. ve své studii na zvířatech demonstroval, že intraluminální shunt způsobuje z bezprostředního i z déleodobého hlediska menší poškození intimy koronární artérie než okluzní technika⁹. Jiní autoři naopak odhalili, že intraluminální shunt způsobuje větší poškození integrity cévního endotelu než technika vnější okluze tepny^{10,11,12,13}.

Nicméně, obě zmíněné techniky mohou v některých případech zapříčinit neprůchodnost cílové koronární tepny nebo embolizaci atheromatózních plátů do její periferie^{14,15}.

4.3 Ischemie myokardu

Srdeční sval představuje speciální formu příčně pruhovaného svalstva, jehož buňky tvoří syncytiální spojení. Na rozdíl od kosterního svalu je myokard v trvalé aktivitě. Je převážně závislý na aerobním metabolismu a proto myocyty obsahují velké množství mitochondrií (až 40% prostoru sarkoplazmy).

4.3.1 Fyziologické a biochemické změny u reverzibilního ischemického myokardiálního poškození

V klidu metabolizuje myokard především mastné kyseliny, při pracovním zatížení prudce zvyšuje spotřebu glukózy, která je získávána z poměrně malých zásob srdečního glykogenu. Myokard však může metabolizovat ketolátky, pyruvát a laktát. Za aerobních podmínek se adenosin trifosfát (ATP) regeneruje z 95% z adenosin difosfátu (ADP) a fosfátu využitím chemické energie vznikající mitochondriální oxidační fosforylací v průběhu odbourávání mastných kyselin, ketolátek, glukózy a substrátů cyklu citronové kyseliny. Přenosu ATP z mitochondrií do myofibril se účastní kreatinkináza vázaná v mitochondriální membráně¹⁶.

Po přerušení krevního toku koronární tepnou se energetický metabolismus posouvá od aerobního (mitochondriálního) metabolismu směrem k anaerobní glykolýze již za 8 sekund po redukci arteriálního toku¹⁷. K tomuto posunu dochází bezprostředně po konzumpci O₂ vázaného v tkáni jako oxyhemoglobin a oxymyoglobin. Simultánně se změnou metabolismu dochází ke zmenšení efektivních kontrakcí myokardu a ten má tendenci se v každé systole spíše prodlužovat nežli zkracovat. Klesá membránový potenciál a objevují se změny na elektrokardiogramu (EKG). Protože závislost myocytů na energii daleko převyšuje množství, které je dodáváno anaerobním metabolismem a zásobním vysoko-energetickým fosfátem (high-energy phosphate – HEP), klesá množství ATP a ADP se začíná hromadit v tkáni. Zásoby kreatinfosfátu, který je největším zdrojem HEP, se zmenšují velice rychle. Za 30 sekund od začátku ischemie jsou jeho zásoby vyčerpány z 90%, zatímco k výraznějšímu poklesu ATP dojde až v pozdější reverzibilní fázi ischemie¹⁸.

Anaerobní glykolýza, která je soustředěna do oblastí těžké nebo úplné ischemie, poskytuje až 80% nových HEP. Ta využívá převážně glukóza-1 fosfát získaný cestou glykogenolýzy. V tomto procesu jsou z každé μmol glukóza-1-fosfátu vytvořeny 3 μmol HEP a 2 μmol laktátu. Následkem toho se laktát a vodíkové kationty (H⁺) hromadí v buňce. Přibližně za 10 minut od začátku ischemie klesá intracelulární pH na hodnoty 5,8 až 6,0. Zvýšený intracelulární objem osmoticky aktivních částic jako jsou laktát, anorganické fosfáty, kreatin, apod. zvyšují podíl intracelulární vody (H₂O). Edém tkáni je však jen mírný, neboť v těžce ischemické tkáni je extracelulární H₂O jen omezeně dostupná. Tento edém je viditelný při elektronmikroskopickém vyšetření jako zvětšení sarkoplasmatického prostoru¹⁸.

Zásoby glykogenu postupně klesají a produkty anaerobní glykolýzy, jako je glukóza-1-fosfát, glukóza-6-fosfát, α -glycerofosfát, a laktát, stoupají. Refosforylace ADP na ATP cestou anaerobní glykolýzy je zpomalena následkem acidózy a hromadění laktátu. Adenylát kináza katalyzuje přeměnu hromadícího se ADP na adenosin monofosfát (AMP), uvolněná energie slouží k tvorbě

nových HEP. V důsledku tohoto procesu se intracelulárně hromadí i AMP, které je dále degradováno na adenosin. Adenosin difunduje extracelulárně, kde je dále degradován na inosin a hypoxantin. Výsledkem těchto dějů je pokles intracelulárních adeninových nukleotidů (ATP + ADP + AMP) v reverzibilní fázi ischemie až na 30 % - 40 % počátečních hodnot¹⁹.

Během prvních minut od vzniku ischemie je do extracelulárního prostoru vylučováno velké množství substancí, jako jsou bradykinin, opioidy, norepinefrin a angiotensin. Tyto substance se spolu s adenosinem váží na receptory myocytů a stimulují intracelulární signální systém. Např. fosforyláza je aktivována jen několik sekund po vzniku ischemie prostřednictvím epinefrinu, který je uvolňován na intramyokardiálních sympatických nervových zakončeních.

In vitro je prokázáno, že v reverzibilní fázi ischemie roste intracelulární koncentrace ionizovaného kalcia (Ca^{+2}) poměrně pozdě²⁰. Tento fakt je velmi složité prokázat in vivo, ale je to velmi pravděpodobné, neboť stoupající koncentrace intracelulárního H^+ způsobuje stoupající koncentraci intracelulárního sodíku (Na^+) prostřednictvím Na^+/H^+ pumpy. Zvýšení intracelulárního Na^+ má pak za následek zvýšení koncentrace intracelulárního Ca^{+2} v důsledku $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ výměny na buněčné membráně.

4.3.2 Efekt reperfuze

Náhlé obnovení arteriálního krevního proudu do ischemického živého myokardu má za následek obnovení aerobního metabolismu a záchranu ischemii postižených myocytů. Vyvine se reaktivní hyperémie (4 – 6 násobný průtok oproti výchozím hodnotám), která dosáhne svého maxima po cca. 5 minutách reperfuze, poté průtok klesá. Arteriální průtok se ustálí na původních hodnotách asi po 15 – 20 minutách reperfuze. V důsledku tvorby škodlivých volných kyslíkových radikálů během reperfuze však dochází k edému myocytů a mitochondrií¹⁸.

Ischemické EKG změny vymizí po 60 – 120 sekundách od reperfuze, refosforylací dochází k obnovení ATP z ADP a AMP, laktát a pH se vrací k původním hodnotám. Koncentrace kreatin fosfátu překročí až dvojnásobek původních hodnot (tzv. „overshoot“) a koncentrace glukózy dosahuje 4 až 6 násobku původních hodnot, pravděpodobně v důsledku jejího přesunu ze sarkoplasmy do sarkolemy^{21,22}.

4.3.3 Omráčený myokard a ischemický preconditioning

Krátkodobá přechodná myokardiální ischemie (do 15 minut) je myocyty tolerována. Přestože v důsledku ischemického inzultu nedojde k buněčné smrti, jsou myocyty poškozeny.

V experimentu na psech bylo prokázáno, že krátkodobá myokardiální ischemie má za následek velké množství reverzibilních změn, prolongovaná ischemie, tj. ischemie trvající déle než 15 minut, navodí již změny nevratné²³. V důsledku krátkodobé ischemie se přestanou myocyty kontrahovat, snižují se zásoby vysokoenergetických fosfátů (ATP, ADP), glykogenu, hromadí se laktát a H⁺, dochází k mírnému edému buněk. Pokud je včas obnoveno krevní zásobení, mohou myocyty regenerovat²⁴. Nestabilní a stabilní angína pectoris, spasmy koronárních artérií nebo přechodná ischemie navozená inflací balonku při koronární angioplastice je příklad krátkodobé ischemie v klinické praxi. Tito pacienti s ICHS mohou mít denně epizody krátkodobých ischemií, aniž by se u nich vyvinula nekróza myocytů.

Experimenty v laboratořích i klinická praxe jasně ukazují, že epizody krátkodobé ischemie navozují v myokardu jak pozitivní tak negativní změny, které mohou přetrvávat i několik dní po infarktu. Z hlediska důležitosti a praktického využití se jedná hlavně o fenomén omráčeného myokardu (angl. stunned myocardium) a ischemický „preconditioning“ (angl. ischemic preconditioning).

a) Omráčený myokard

Poprvé byla tato klinická jednotka popsána v polovině 70. let 20. století Heyndricksem a kol.²⁵. Braunwald a Kloner definovali omráčený myokard jako „prolongovanou, postischemickou dysfunkci viabilní tkáně zachráněné reperfuzí“. Mechanismus selhání kontraktilní funkce u omráčeného myokardu není přesně znám, je ale vysvětlován produkcí kyslíkových radikálů, poruchou vápníkové homeostázy a pravděpodobně i změnou v kontraktilní proteinové struktuře během ischemicko – reperfuzního poškození. Omráčený myokard byl pozorován u různých klinických scénářů, včetně perkutánní transluminální balónkové angioplastiky, nestabilní angíny, stresem navozené angíny, po trombolýze a nebo po mimotělním oběhu. Trvání poruchy funkce (hodiny až dny) je přímo úměrné době trvání ischemie, intenzitě ischemie a adekvátnosti reperfuze. Omráčený myokard je schopný kontrakce, pokud je vystaven působení léků s inotropním účinkem - dopamin, dobutamin, isoproterenol. Omráčený myokard, který byl vystaven působení inotropní stimulaci, potřebuje k zotavení své funkce stejnou dlouhou dobu jako omráčený myokard bez inotropní stimulace^{26,27}.

b) Ischemický preconditioning

Ačkoliv opakované epizody krátkodobé myokardiální ischemie mohou navozovat reverzibilní stav spojený s kontraktilní poruchou myokardu, mohou mít i protektivní vliv na srdce. Murry a kol. poprvé popsal koncepci adaptace na myokardiální ischemii = „ischemický preconditioning“²⁸. Jeho pokusní psi vystavení prolongované čtyřicetiminutové okluzi ramus circumflexus (RCx) a

následné reperfuzi měli výrazně menší velikost srdečního infarktu pouze tehdy, jestliže neprospědně před touto prolongovanou okluzí měli navozeny čtyři epizody pětiminutové ischemie následované vždy pětiminutovou reperfuzí, tzv. „časný preconditioning“. Pokud by však prolongovaný ischemický inzult následoval v intervalu pět minut až tři hodiny, pak účinek tohoto fenoménu mizí^{18,29}. Je-li ale prolongovaný ischemický inzult posunut až mezi 24. a 96. hodinu, pak se tento fenomén opět vrací, tentokrát však v menší míře. Tento fenomén nazval „pozdní preconditioning“²⁶.

Je zřejmé, že jediná epizoda přechodné ischemie je vše, co je potřebné k navození „ischemického preconditioningu“²⁵. Laboratoře při svých pokusech však často používají opakované epizody krátkodobé ischemie k navození fenoménu „ischemického preconditioningu“.

„Ischemický preconditioning“ nezabrání buněčné smrti, pouze jí opozdí²⁹. Pokud je prolongovaná ischemie nadměrná nebo reperfuze je nedostatečná, pak „ischemický preconditioning“ nefunguje²⁷. Myokard lze vystavit chronickému ischemickému preconditioningu. Pokud jsou ale opakované krátké ischemie časté a s příliš krátkými intervaly mezi nimi, pak se může objevit snížená citlivost (tachyfyaxe) na tento fenomén³⁰. Někteří výzkumníci popisují příznivý vliv krátkodobého „ischemického preconditioningu“ na srdeční funkci a výskyt arytmií³¹.

Mechanismus „ischemického preconditioningu“ není doposud zcela objasněn. Předpokládá se, že primárně souvisí se změnami uvnitř myocytů, ke kterým dochází během krátké ischemie. Efekt „ischemického preconditioningu“ v žádném případě nesouvisí s vytvořením kolaterálního oběhu, neboť živočišné druhy bez kolaterál, jako jsou potkani, prasata a králíci, prokazatelně profitují z tohoto fenoménu.

Koncept adaptace na myokardiální ischemii vyzkoušel a potvrdil v klinické praxi Deutsch a kol.³².

4.3.4 Kolaterály a faktory ovlivňující vznik kolaterál

Myokard ohrožený stenózou nebo uzávěrem koronární tepny může být alternativně zásoben krví z kolaterální cirkulace. Dobře vyvinutá koronární kolaterální cirkulace může mít značný význam na prognózu ICHS. Existuje pouze několik kvalitativních studií, které zkoumají faktory ovlivňující vývoj kolaterální cirkulace. Svým rozsahem je ojedinělá práce autorů Pohla a kol. ze Švýcarska³³. Z výsledků této studie vyplývá, že stupeň závažnosti koronárního postižení je jediná nezávislá proměnná, který ovlivňuje tvorbu kolaterál.

K patogenetickým faktorům, které pozitivně ovlivňují rozsah kolaterální cirkulace patří proximální lokalizace stenózy, stupeň závažnosti stenózy koronární tepny a doba trvání příznaků AP.

Vyšší věk, vysoká srdeční frekvence, hypercholesterolemie, systémová hypertenze a kardiovaskulární léky, jako jsou nitráty a spironolakton, jsou faktory, které mohou negativně ovlivňovat vývoj kolaterální cirkulace. Při angiografickém hodnocení mají pacienti s diabetem méně vyvinuté kolaterály než ti bez diabetu³⁴.

K detekci kolaterální cirkulace je myokardiální kontrastní echokardiografie vhodnější než koronární angiografie.

4.4 Možnosti detekce perioperační ischemie a ischemického poškození myokardu

Off-pump revaskularizace s dočasnou okluzí cílové tepny způsobí lokální ischemii.

On-line EKG monitorace umožňuje během operace sledovat srdeční arytmie, důležité jsou změny ST úseků ve smyslu jejich deprese nebo elevace. Podle Stanbridge lze na základě závažnosti stenózy cílové tepny predikovat změny ST úseku při její okluzi³⁵. Regionální snížení kontraktility myokardu během lokální ischemie je dobře detekovatelné peroperační jícnovou echokardiografií (TEE). Myokardiální poškození v důsledku ischemie lze potvrdit nebo vyloučit na základě měření sérových koncentrací specifických kardiomarkerů.

4.4.1 Markery myokardiálního poškození

Biochemické testy jsou důležitým doplňkem a někdy i rozhodujícím ukazatelem při rozpoznání, diferenciální diagnostice a sledování terapie onemocnění srdce. V minulosti to byly především enzymy kreatinkináza a její izoenzym MB, aspartátaminotransferáza; citlivým a především časným ukazatelem rhabdomyolýzy je vzestup S- myoglobinu. V současnosti jsou hlavními markery ke stanovení myokardiálního poškození kontraktilní proteiny troponin T a troponin I¹⁶.

4.4.1.1 Kreatinkináza

Kreatinkináza (CK) je dimerický enzym, který stanovujeme v séru při poškození myokardu. CK však není specifický pro srdeční sval. Tento enzym je ve větší míře obsažen v kosterním svalstvu, méně pak v mozkové tkáni, trávicím ústrojí, v plicích, v děloze, ledvině a játrech. CK má tři typy izoenzymů tvořených dvěma typy podjednotek označovaných jako podjednotka M (od „muscle“) a podjednotka B (od „brain“). Jednotlivé izoenzymy jsou tvořeny vždy dimérem

podjednotek M nebo B. Stanovení aktivit CK a izoenzymů CK je používáno při diagnostice a sledování infarktu myokardu (IM) a myopatií, jako je progresivní svalová dystrofie Duchenne. Následkem poškození myokardu, které vzniká po akutním IM (AIM), je CK uvolňována z poškozených buněk srdečního svalu. V časně fázi je možné zaznamenat nárůst aktivity CK již po 4 hodinách po inzultu. Vrcholu aktivita CK dosahuje po 12 – 24 hodinách a vrací se k normálním hodnotám v průběhu 3 – 4 dnů¹⁶.

4.4.1.2 Izoenzym CK-MB

Poměrné zastoupení hybridního izoenzymu CK-MB v myokardu je ze všech orgánů největší (42%). Celkové množství CK-MB v kosterním svalstvu vzhledem k podílu svalové hmoty na celé hmotnosti organismu však přesahuje jeho množství v myokardu. Při AIM nebo myokarditidě je CK-MB detekovatelné v krvi již za 4 – 6 hodin po nástupu symptomů a zvýšená aktivita může přetrvávat po delší dobu. Pro rozlišení příčiny zvýšené aktivity CK-MB je vhodnější použít stanovení podílu CK-MB na celkové aktivitě CK; při poškození myokardu je tento podíl 0,06 – 0,30 (6 – 30 %), při poškození kosterního svalstva je tento podíl pod 0,06 (6 %). V rámci laboratorní diagnostiky spolu se stanovením celkového CK, troponinu T a nebo myoglobinu může usnadnit vytvoření přesnějšího klinického obrazu¹⁶.

4.4.1.3 Aspartátaminotransferáza

Aspartátaminotransferáza (glutamát oxalacetát transamináza [AST]) přináleží ke skupině transamináz, které katalyzují vzájemnou konverzi aminokyselin na odpovídající ketokyseliny přenosem aminoskupiny. AST je běžně rozšířený enzym ve tkáních. V myokardu je zastoupen v relativně vysoké koncentraci. Ačkoliv srdeční sval představuje největší zdroj aktivity enzymu, s významným množstvím aktivity se lze setkat i v mozku, játrech, sliznici zažívacího traktu, tukové tkáni, kosterním svalstvu a ledvinách. AST je přítomno v cytoplasmě i v mitochondriích buněk. V případech mírného poškození tkáně dochází k uvolnění především cytoplasmatického AST a v menší míře i z mitochondrií. Těžké poškození tkáně znamená uvolnění mitochondriálního enzymu ve větší míře. Zvýšené hodnoty transamináz indikují infarkt myokardu, jaterní onemocnění, svalovou dystrofii a poškození vnitřních orgánů, embolii plicnice, myokarditidu, srdeční městnání, akutní virovou hepatitidu, toxickou hepatitidu, cirhózu jater nebo leukémii. Při poškození myokardu je AST detekovatelné v krvi za 4 – 6 hodin od inzultu, k normalizaci dochází za 3 – 6 dní¹⁶.

4.4.1.4 Myoglobin

Myoglobin je cytoplasmatický hemoprotein srdečního a skeletálního svalstva. Podílí se na transportu kyslíku v myocytech a rovněž slouží jako zásobník kyslíku. Myoglobin má molekulovou hmotnost 17,8 kDa (kiloDalton) a je proto dostatečně malý, aby rychle pronikal do krevního řečiště z poškozených myocytů.

Stanovení myoglobinu v séru je důležitým faktorem při diagnostice AIM, časném reinfarktu a úspěšnosti reperfuze po lyzační terapii. Koncentrace myoglobinu stoupá už 2 hodiny po objevení příznaků, a proto je na něj nahlíženo jako na velmi časný marker IM. V závislosti na účinnosti reperfuze dosahuje myoglobin maxima koncentrace v krevním oběhu 4 – 12 hodin po nastalém infarktu a k normálním hodnotám se vrací po 24 hodinách³⁶.

4.4.1.5 Srdeční troponiny

Srdeční troponiny (cTn) jsou proteinové molekuly z větší části vázané na kontraktální aparát myokardu. Účastní se regulace kontrakce svalových vláken. Začátkem 90. let minulého století se začaly uplatňovat v diagnostice AIM srdeční troponin T (cTnT) a I (cTnI). V myokardu se nalézá část „volného“, strukturálně nevázaného cTn. Tento podíl představuje asi 6 % u cTnT (119) 3 % u cTnI¹⁶.

V případě AIM se zvýší cTn v séru za 3 - 4 hodiny od výskytu příznaků, maxima dosahuje za 18 – 24 hodin a zůstává zvýšena až 14 dní. Biologický poločas pro troponin a jeho komplexy jsou 2 hodiny.

K poškození buňky srdečního svalu však může docházet i při jiných klinických stavech, jakým je srdeční selhání, kardiomyopatie, myokarditida, kontuze srdce, renální selhání, plicní embolie, cévní mozková příhoda, levostranná ventrikulární dysfunkce v septickém šoku, intervenční léčení, jako kardiochirurgie a PCI, chirurgické zákroky mimo srdce a léky vyvolaná kardiotoxicita³⁷.

V souhrnu lze říci, že zvýšení sérové koncentrace cTn indikuje poškození srdce, ale způsob jeho poškození nemusí být vždy následkem ischemie. Označení IM by mělo být používáno u stavů, kdy jde o zřejmé poškození srdce detekované proteinovými markery, ale současně s přítomností klinického stavu odpovídajícího ischemii myokardu.

4.4.1.5.1 Srdeční troponiny a akutní infarkt myokardu

V roce 2000 při setkání evropských a amerických kardiologů (The European Society of Cardiology and the American College of Cardiology, ESC/ACC) byl troponin označen jako biomarker volby při detekci myokardiálního poškození a nahradil tak CK-MB³⁸. Aby se zabránilo falešně pozitivním výsledkům, je hodnota diagnostického rozhodovacího limitu (cut-off hodnota)

u všech diagnostických setů stanovena podle doporučení ESC/ACC z r. 2000, resp. 2007: je to koncentrace odpovídající 99. percentilu referenčního souboru zdravých osob stanovitelná s analytickou nepřesností vyjádřenou variačním koeficientem (CV) $\leq 10\%$. Vzestup koncentrace nad cut-off hodnotu je způsoben výlučně uvolněním troponinu z nekrotických myocytů. Vyjimku tvoří vzestup troponinu po extrémní vytrvalostní svalové námaze, která není projevem onemocnění myokardu a obvykle ani předmětem terapeutické praxe³⁹.

4.4.1.5.2 Srdeční troponiny po kardiologickém výkonu

Ze závěrů některých studií vyplývá, že každá chirurgická srdeční revaskularizace má za následek určitý stupeň poškození myokardu, která se projevuje elevací cTn po operaci. Menší však bývá u off-pump revaskularizací, kdy se s výhodou vyhneme užití mimotělního oběhu, kardioplegii a srdeční zástavě⁴⁰.

Žádná diagnóza není pouze laboratorní, biochemická. Výsledek stanovení cTn musí být vždy hodnocen v kontextu s výsledky jiných vyšetření, klinickým vyšetřením a s jejich vývojem v čase.

Zvýšené pooperační sérové koncentrace srdečních biomarkerů nám nic neříkají o mechanismu poškození myokardu.

4.4.1.5.3 Hs-metody stanovení srdečních troponinů

Sérové koncentrace cTn, které jsou nižší než je definovaná rozhodovací hodnota (cut-off), jsou pro svou nevyhovující přesnost stanovení diagnosticky nepřijatelné. V praxi jsou takovéto hodnoty označovány jako podlimitní, hraniční. U nemocných s klinickým podezřením na akutní koronární syndrom (AKS) je současný nález hraničních sérových koncentrací cTn téměř vždy známkou rizika ischemického poškození myokardu. Proto byly vyvinuty metody, které stanovují cTn s vyšší analytickou sensitivitou a přesností, tzv. high-sensitivity metody (hs-metody). Hs-metody poprvé dovolují stanovit u zdravých osob sérové koncentrace cTn, jejich distribuci a numericky vyjádřit 99. percentil hodnot zdravé referenční populace s dostatečnou přesností stanovení, což dosavadní metody (včetně analytických setů IV. generace) neumožňovaly⁴¹.

Pilotní klinické studie hs-metody ke stanovení cTnT firmy Roche zaznamenaly vyšší incidenci zvýšených koncentrací cTn a s tím spojené vyšší nároky na dovyšetření těchto pacientů, případně na jejich hospitalizaci⁴². Hs-metody stanovení cTn postupně nahrazují dosavadní generace testů i v České republice.

5 Klinická studie

5.1 Soubor nemocných

Od dubna 2005 do srpna 2009 byla na Kardiologické klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové 145 pacientům s chronickou formou ICHS provedena izolovaná revaskularizace LAD technikou MIDCAB. Z tohoto celkového počtu, 38 pacientů splňovalo vstupní kritéria a bylo zařazeno do studie. Vylučovací kritéria pro zařazení do studie byla 100 % uzávěr LAD, IM < 3 týdny před operací v kterémkoliv povodí, současný 100 % uzávěr pravé věnčité tepny (RCA) a RCx, kdy LAD zůstala jedinou hlavní průchodnou tepnou, levokomorová ejekční frakce pod 25 % dle echokardiografie, srdeční reoperace, urgentní operace, renální selhání s hladinou sérového kreatininu > 200 µg/l, věk nemocných méně než 18 let a více než 80 let.

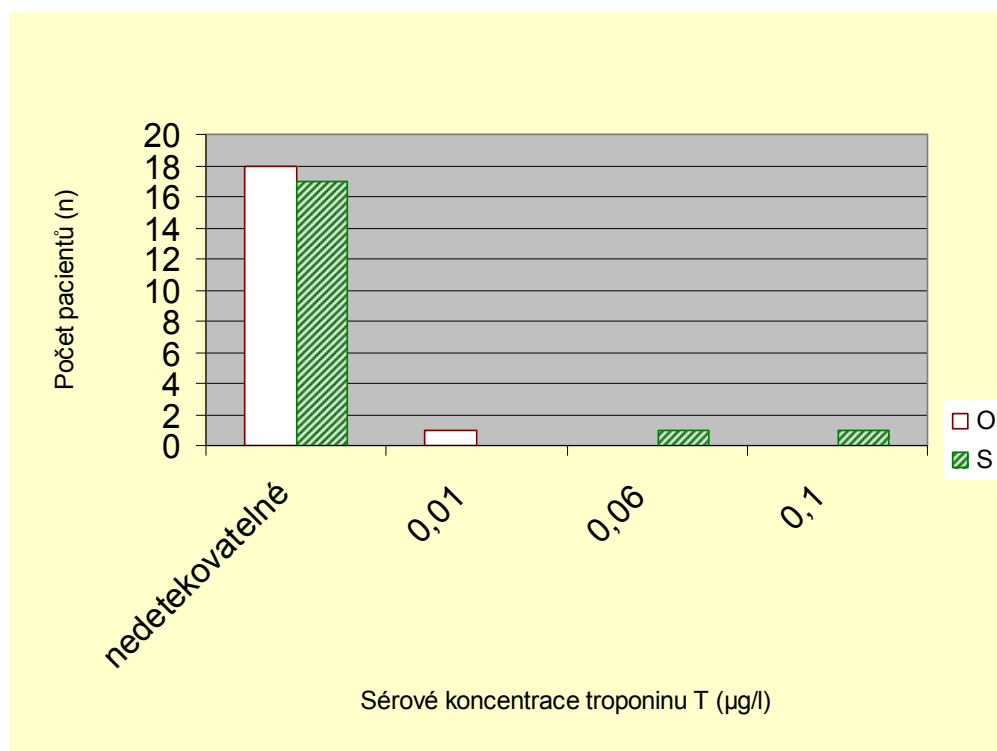
Randomizace pacientů byla zvolena způsobem „sudá – lichá“:

- Okluzní skupinu tvořilo 19 pacientů, kteří byli operováni v dočasné ischemii (vnější okluze tepny)
- Shuntová skupina byla tvořena 19 nemocnými, kteří byli operováni technikou s použitím intrakoronárního shuntu

Onemocnění jedné tepny (SVD) mělo 28 pacientů a MIDCAB byl u této skupiny revaskularizací kompletní. U 10 pacientů bylo přítomno onemocnění 2 tepen (onemocnění LAD a současně RCx nebo RCA), z nichž 7 pacientů podstoupilo neúplnou (paliativní revaskularizaci) a 3 pacienti byli indikováni k perkutánní koronární intervenci (PCI) po operaci. Důvod pro paliativní revaskularizaci u pacientů s 2VD byla nechirurgická (< 1 mm) jiná stenotická tepna nebo prodělaný Q-IM v jejím povodí, kdy LAD byla jediná cílová tepna určená k revaskularizaci. Kompletní, paliativní nebo hybridní MIDCAB byl indikován vždy na základě shody invazivního kardiologa a kardiochirurga, přihlédnuto bylo i k přání pacienta.

Studie probíhala se souhlasem etické komise Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Nemocní byli před zařazením do studie plně informováni o jejím průběhu a podepsali informovaný souhlas.

Pacienti s naměřenými předoperačními sérovými koncentracemi cTnT $\geq 0,01$ µg/l (99. percentil) byli ze studie vyřazeni. Jednalo se o jednoho pacienta z okluzní skupiny a o dva pacienty ze shuntové skupiny (Graf 1).



Graf 1. Předoperační sérové koncentrace troponinu T

O – okluze; S – shunt

Okluzní skupina byla nově tvořena 18 nemocnými. V této skupině bylo 14 mužů a 4 ženy průměrného věku 62,9 let. V shuntové skupině zůstalo k analýze 17 pacientů průměrného věku 68,2 let (15 mužů, 2 ženy). Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v předoperačních datech mezi těmito soubory.

5.2 Metodika

5.2.1 Anestezie

Premedikace. Večer před operací: bromazepamum (Lexaurin, Krka, Slovinsko) + bisulepini hydrochloridum (Dithiaden, Zentiva, ČR) – zpravidla 1,5 mg Lexaurinu a 2 mg Dithiadenu p. o.. Ráno v den operace 1,5 mg Lexaurinu + 2 mg Dithiadenu, od půlnoci nemocný lačněl.

Úvod do anestezie. Po kanylaci arteria radialis byly podány sufentanyl v dávce $1\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (Sufenta, Janssen Pharmaceutica N.V., Belgie), propofol v dávce $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (Propofol 1% „Fresenius“, FreseniusKabi Deutschland GmbH, SRN), svalová relaxace zajištěna cisatracuriem v dávce $0,1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (Nimbex, GSK, Itálie). Látky podány intravenózně. Po podání této medikace byly provedeny následující úkony: intubace nemocného, kanylace dvěma centrálními žilními

katétry (cestou vena jugularis interna a/nebo vena subclavia), zavedení nazogastrické sondy, nazopharyngeálního a rektálního teploměru a permanentního močového katétru.

Vedení anestezie a analgezie. Anestezie byla udržována kontinuální infúzí sufentanylu ($0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) a propofolu ($1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) a dostatečná myorelaxace byla zajištěna cisatracuriem ($0,04 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) v dávkách zajišťujících adekvátní anestezii, myorelaxaci a hemodynamickou stabilitu v průběhu operace. Isoflurane (Forane, Abbot Laboratories, Velká Británie; 0,7–0,8 %) byl podáván inhalačně. V průběhu operace byla zajištěna monitorace arteriálního tlaku, centrálního žilního tlaku, pulzní oximetrie a monitorace šestisvodovým EKG. Zevní defibrilační elektrody byly umístěny tak, aby nebránily kožnímu řezu v 4. nebo 5. mezižebří vlevo nebo sternotomii při případné konverzi.

5.2.2 Chirurgická technika

Krátký chirurgický řez 8 – 12 cm byl veden v oblasti 4. nebo 5. mezižebří vlevo od sterna, přerušением pectorálního a mezižeberního svalstva bylo proniknuto přes parietální pleuru do levé pohrudniční dutiny. LIMA byla vždy vypreparována před otevřením perikardu. Po perikardiotomii s ozřejmením vhodného místa pro našíť periferní anastomózy na LAD byla LIMA distálně přerušena, byl zhodnocen „příkon“ krve z LIMA a dočasně nasazena cévní svorka („bulldog clamp“) k přerušení toku krve z jejího lumina. Tomu předcházelo podání heparinu (Heparin Léčiva, Zentiva, ČR) v dávce 100 IU/kg, tak aby cílový aktivovaný srážecí čas (activated clotting time – ACT) byl 250-350 sekund (HEMOCHRON® International Technidyne Corporation, Edison, USA). Dobře naloženými perikardiálními trakčními stehy bylo vhodné místo na LAD napolohováno do zorného pole chirurga a zpřístupněno tak k pohodlnému a bezpečnému provedení anastomózy. Distálně a proximálně od předpokládaného místa incize na LAD byly naloženy cirkulárně silikonové stehy. Znehybnění operačního pole bylo provedeno mechanickým stabilizérem (CardioThoracic System, Inc, Cupertino, CA).

a) Napojení anastomózy LIMA – LAD shuntovou technikou

Po provedení arteriotomie byl po dobu zavedení shuntu (Guidant Axius, Boston Scientific, Santa Clara, CA) lehce dotažen proximální silikonový steh, který zabránil většímu krvácení z arteriotomie a umožnil tak přehledné a bezpečné zavedení shuntu přiměřené velikosti (1.25, 1.5, 1.75 mm). Před zauzlením pokračujícího 7-0 polypropylenovým (Prolene, Visi-black, Ethicon) byl shunt jemně vyjmut tahem za poutko a odstraněn „bulldog clamp“ na LIMA. Dokonalé přehlednosti bylo dosaženo pomocí bloweru („foukače“) AXIUS Blower/Mister, Maquet Cardiovascular LLC, Wayne, NJ.

b) Napojení anastomózy LIMA – LAD okluzní technikou

U této skupiny pacientů byl vždy prováděn „ischemický preconditioning“, který spočíval v dotažení proximálních silikonových stehů po dobu 3 minut (ischemie) a jejich uvolnění po dobu 5 minut (reperfuze). Následovala koronární arteriotomie, při které byl opět lehce dotažen proximální silikonový steh po dobu konstrukce anastomózy k zabránění krvácení z jejího lumina. Anastomóza LIMA – LAD byla provedena pokračujícím 7-0 polypropylenovým stehem. Lepší přehlednosti operačního pole bylo opět docíleno pomocí bloweru s oxidem uhličitým. Před zauzlením vlákna byl obnoven průtok v LAD povolením proximálního cirkulárního stehu, současně byl odstraněn i „bulldog clamp“ na LIMA.

Po dokončení anastomózy shuntovou nebo okluzní technikou byl heparin vyvázáán protaminem (Protamin Valeant, ICN, ČR) za kontroly ACT. Standardně byla prováděna drenáž otevřené levé pohrudniční dutiny a sutura hrudní stěny po vrstvách. Za účelem analgezie byla prováděna mezižeburní blokáda infiltrací 0,5% Bupivacain hydrochloridem a v mezižeburním prostoru byl dočasně ponecháván drének s bočními otvory k pooperační aplikaci lokálního anestetika (0,5% Bupivacain hydrochlorid).

5.2.3 Elektrokardiografie

a) Standardní 12-svodové EKG

U všech pacientů zařazených do studie bylo provedeno 12-svodové EKG ráno před operací, ihned po příjezdu pacienta z operačního sálu na JIP, první pooperační den a před propuštění z nemocnice. Analýza záznamu byla provedena dvěma nezávislými kardiology, kteří nebyli seznámeni s operačním průběhem a jeho výsledky.

b) Perioperační „on-line“ EKG monitorace

Všichni pacienti měli perioperační EKG zajištěné monitory Infinity Delta XL (Draeger Medical Inc., Telford, USA). Ke statistickému zpracování byly použity změny ST úseku na EKG během konstrukce anastomózy v bipolárně monitorovaném modifikovaném pátém hrudním svodu (V5).

5.2.4 Markery myokardiálního poškození

Krevní vzorky pro vyšetření sérových koncentrací cTnT, CK, CK-MB, myoglobinu a AST byly odebírány z centrálního žilního katétru na operačním sále 15 - 20 minut před kožním řezem, dále na JIP za 6 a 24 hodin od ukončení operace (vzorek 1, 2, 3).

5.2.5 Kritéria pro stanovení myokardiálního poškození po kardiochirurgické operaci pomocí kardiospecifických markerů cTnT a CK-MB

Troponin T

Hodnota diagnostického rozhodovacího limitu (cut-off) je koncentrace odpovídající 99. percentilu referenčního souboru zdravých osob stanovitelná s analytickou nepřesností vyjádřenou variačním koeficientem $CV \leq 10 \%$ a činí $0,03 \mu\text{g/l}$.

Myokardiální nekróza

Pooperační sérové koncentrace cTnT nacházející se v intervalu $> 0,03 \mu\text{g/l} - 0,15 \mu\text{g/l}$ jsou diagnostické pro perioperační myokardiální nekrózu.

Perioperační infarkt myokardu

Pooperační sérové koncentrace cTnT přesahující pětinasobek cut-off hodnoty ($>0,15 \mu\text{g/l}$) indikují perioperační IM.

Kreatinkináza a její izoenzym MB

Rozsah měření je $0,05 - 38,4 \mu\text{kat/l}$, dolní limit detekce (lower limit of detection – LLD) je $0,05 \mu\text{kat/l}$.

Velká pravděpodobnost poškození myokardu nastává, jestliže jsou současně sérové koncentrace CK $> 3,12 \mu\text{kat/l}$ u mužů nebo $> 2,87 \mu\text{kat/l}$ u žen, CK-MB $> 0,40 \mu\text{kat/l}$ a poměr CK-MB/CK $\geq 6-25 \%$, na pooperačním EKG nově diagnostikovaná patologická Q vlna nebo nově vzniklý levý hemiblok (left bundle branch block – LBBB).

5.2.6 Statistická analýza

Statistické zpracování bylo provedeno ve spolupráci s Ústavem lékařské biofyziky Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Výsledky byly statisticky zpracovány pomocí programu NCSS 2007 a Statistica. Testováno bylo na hladině významnosti 5% ($p \leq 0,05$).

Demografická, peroperační a pooperační data jsou prezentována jako počet (procento), data s normálním rozložením jako průměr \pm směrodatná odchylka nebo jako medián; 95 % dolní interval spolehlivost (lower confidence limit [LCL]) – 95 % horní interval spolehlivosti (upper CL [UCL]), pokud nesplňovala kritéria normálního rozložení. K porovnání kvantitativních předoperačních, peroperačních a pooperačních parametrů mezi oběma skupinami (shunt versus okluze) byl použit Studentův nepárový t – test (parametrické porovnání), případně Mann-Whitney test nebo Kolmogorov-Smirnovův test (neparametrické porovnání). Kvalitativní parametry byly zhodnoceny pomocí χ^2 testu nezávislosti v kontingenční tabulce, případně byl použit Fisherův přesný test.

6 Výsledky

6.1 Intraoperativní data

Ani v jednom případě nebyl MIDCAB výkon konvertován.

Čas potřebný ke konstrukci anastomózy byl statisticky významně delší v shuntové než okluzní skupině ($13,44 \pm 5,06$ min. vs $18,9 \pm 6,56$ min., $p = 0,0094$).

Obě skupiny se navzájem statisticky významně nelišily v naměřených hemodynamických parametrech během konstrukce anastomózy.

Plně reverzibilní změna ST úseku na „on-line“ EKG v prekordiálním svodu V5 v průběhu konstrukce anastomózy byla mezi skupinami srovnatelná (skupina O: medián 0,1 milivoltů [mV], rozsah 0-1,4 mV vs. skupina S: medián 0,1 mV, rozsah: 0 – 1,1 mV, $p = 0,69$).

6.2 Pooperační výsledky

Predikovaná mortalita (podle logistického EuroSCORE) byla u pacientů s okluzí 2,08 % a shuntové skupiny 2,21 %. V našem souboru 35 pacientů byla časná mortalita nulová. Klinická diagnóza periprocedurálního IM na základě současného vyhodnocení biochemických markerů, EKG a klinického průběhu nebyla stanovena ani u jednoho pacienta.

Žádný pacient neprodělal pooperačně cévní mozkovou příhodu. Časná revize pro pooperační krvácení byla provedena u jednoho nemocného z okluzní skupiny.

Laboratorní nebo klinické známky nízkého srdečního výdeje (low cardiac output – LCO) s minimální závislostí na katecholaminové terapii > 24 hodin (maximálně $0,05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$) byly diagnostikovány na jednotce intenzivní péče u čtyřech operovaných z okluzní skupiny a u dvou operovaných z shuntové skupiny ($p = 0,66$).

Relativně častou komplikací v pooperačním období byla u obou skupin nemocných fibrilace síní (22 - 23 %), která však nebyla spojena s hemodynamickou nestabilitou. U žádného pacienta nebyla zaznamenána infekce rány.

U žádného z operovaných nedošlo k významně odložené mobilizaci z lůžka (> 14 dní) a ani k jiné závažné pooperační komplikaci. Pooperační výsledky jsou shrnuty v tabulce (Tab. 1).

Tab. 1. Pooperační komplikace (okluze/shunt)

	okluze, n = 18	shunt, n = 17	p
30-denní mortalita (n)	0 (0)	0 (0)	1,00
Perioperační infarkt myokardu (n)	0 (0)	0 (0)	1,00
Cévní mozková příhoda (n)	0 (0)	0 (0)	1,00
Tranzitorní ischemická ataka (n)	0 (0)	0 (0)	1,00
Krevní ztráty† (ml)	325; 275 - 475	350; 275 - 450	0,91
Revize pro krvácení (n)	1 (5,6)	0 (0)	1,00
Komorová fibrilace (n)	0 (0)	0 (0)	1,00
Nová fibrilace síní (n)	4 (22,2)	4 (23,5)	1,00
Nízký srdeční výdej			
potřeba IABP (n)	0 (0)	0 (0)	1,00
katecholaminy > 24 hodin (n)	4 (22,2)	2 (11,8)	0,66
Pleurální výpotek k punkci (n)	1 (5,6)	0 (0)	1,00
Reintubace (n)	0 (0)	0 (0)	1,00
Pneumotorax (n)	0 (0)	0 (0)	1,00
Dočasně dialýza (n)	0 (0)	0 (0)	1,00
Sepse (n)	0 (0)	0 (0)	1,00
Infekce rány (n)	0 (0)	0 (0)	1,00
Odložená mobilizace > 14 dní (n)	0 (0)	0 (0)	1,00
Jiné závažné komplikace (n)	0 (0)	0 (0)	1,00

† hodnoty jsou vyjádřeny jako medián; 25. – 75. percentil

číselné hodnoty v závorkách jsou procenta

IABP = intraaortální balónková kontrapulsace

6.3 Sérové koncentrace cTnT, kreatinkinázy, izoenzymu MB, myoglobinu a aspartátaminotransferázy

Ze statistické analýzy jednotlivých biomarkerů byli vždy vyřazeni ti pacienti, u nichž předoperační sérové koncentrace analyzovaného markeru byly vyšší než očekávané hodnoty pro danou populaci

Troponin T

Všichni pacienti zařazení do studie měli předoperační sérovou koncentraci cTnT pod LLD.

Pooperačně mělo 6 pacientů z každé skupiny maximální sérovou koncentraci cTnT nad LLD, naměřené hodnoty však byly nižší než cut-off. Sérové koncentrace TnT se u těchto pacientů nacházely v tzv. šedé zóně; 0,01 – 0,03 µg/l.

Dva pacienti z každé skupiny měli pooperační sérové koncentrace cTnT nad cut-off (> 0,03 µg/l) indikující myokardiální nekrózu. Tyto naměřené sérové koncentrace však nepřesáhly pětinasobek cut-off hodnoty, která by byla diagnostická pro perioperační IM v souvislosti s kardiochirurgickým výkonem. Frekvence výskytu zvýšených sérových pooperačních koncentrací cTnT byly v obou skupinách stejné, navzájem se statisticky nelišily ($p = 1$; Graf 2).



Graf 2.

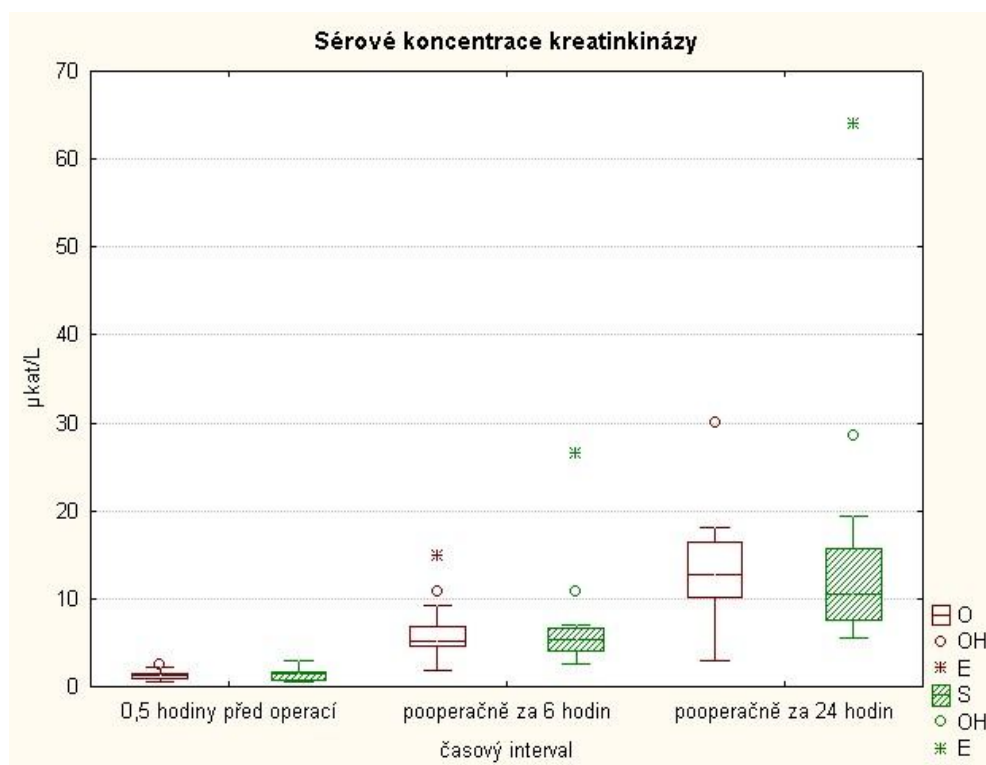
Maximální pooperační sérové koncentrace troponinu T

O – okluze; S – shunt

Kreatinkináza

Předoperační sérová aktivita CK nad horní hranicí referenčního rozmezí byla stanovena u jednoho pacienta z okluzní skupiny, tento pacient byl vyloučen z analýzy CK.

Průměrné sérové koncentrace CK (Graf 3) se mezi skupinami statisticky významně nelišily ani v předoperačním ($p = 0,49$) a ani v pooperačním období ($p = 0,75$, resp. $0,47$). Okluzní skupina ($n = 17$), shuntová skupina ($n = 17$). Hodnoty jsou vyjádřeny jako medián (25. – 75. percentil).



Graf 3.

Předoperační a pooperační sérové koncentrace kreatinkinázy

OH $> UBV + o.c. \cdot (UBV - LBV)$ nebo $< LBV - o.c. \cdot (UBV - LBV)$; E $> UBV + 2 \cdot o.c. \cdot (UBV - LBV)$ nebo $> UBV - 2 \cdot o.c. \cdot (UBV - LBV)$

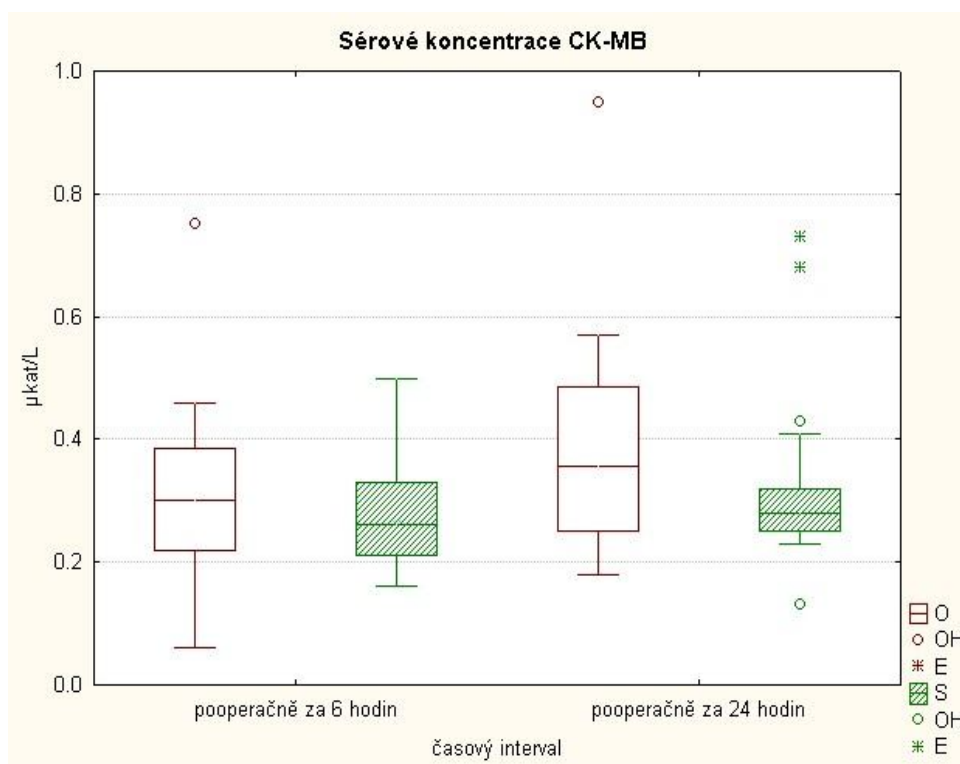
O – okluze; S – shunt; OH – odlehlá hodnota (outlier); E – extrémní hodnota (extreme); UBV (upper value of the box in the box plot) = 75^{tý} percentil; LBV (lower value of the box in the box plot) = 25^{tý} percentil; o.c. – „outlier“ koeficient = 1,5

Izoenzym CK-MB

Sérová aktivita CK-MB nad horní hranicí referenčního rozmezí (0,4 $\mu\text{kat/l}$) se předoperačně vyskytovala pouze u jednoho pacienta z okluzní skupiny a tento pacient byl vyloučen z analýzy CK-MB.

Průměrná sérová aktivita CK-MB za 6 a 24 hodin od operace se mezi skupinami statisticky významně nelišila ($p = 0,48$, resp. $0,35$) (Graf 4).

Okluzní skupina ($n = 17$), shuntová skupina ($n = 17$). Hodnoty jsou vyjádřeny jako medián (25. – 75. percentil).



Graf 4.

Pooperační sérové koncentrace CK-MB

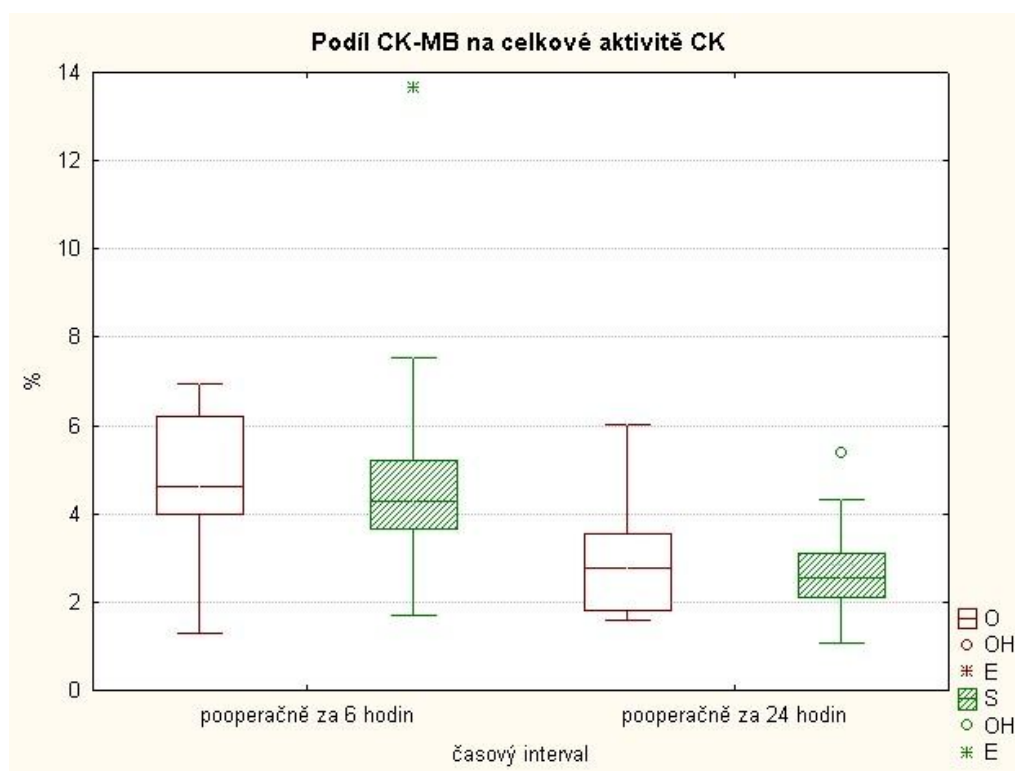
$OH > UBV + o.c. \cdot (UBV - LBV)$ nebo $< LBV - o.c. \cdot (UBV - LBV)$; $E > UBV + 2 \cdot o.c. \cdot (UBV - LBV)$ nebo $> UBV - 2 \cdot o.c. \cdot (UBV - LBV)$

O – okluzní skupina; S – shuntová skupina; OH – odlehlá hodnota (outlier); E – extrémní hodnota (extreme); UBV (upper value of the box in the box plot) = 75^{tý} percentil; LBV (lower value of the box in the box plot) = 25^{tý} percentil; o.c. – „outlier“ koeficient = 1,5

Podíl aktivity izoenzymu CKMB na celkové aktivitě CK

Podíl aktivity CK-MB na celkové aktivitě CK nebylo možno v předoperačním období provést, neboť aktivita CK-MB v séru se u většiny pacientů nacházela pod analytickou citlivostí testu. Z pooperační analýzy CK-MB/CK musely být vyloučeni dva pacienti z okluzní skupiny z důvodu předoperačních aktivit CK a CK-MB v séru nad horní hranici očekávaných hodnot.

Podíl aktivity CK-MB na celkové aktivitě CK po 6 a 24 hodinách od operace byl mezi skupinami podobný (Graf 5), skupiny se mezi sebou statisticky významně nelišily ($p = 0,43$, resp. $0,85$). Okluzní skupina ($n = 16$), shuntová skupina ($n = 17$). Hodnoty jsou vyjádřeny jako medián (25. – 75. percentil).



Graf 5.

Podíl CK-MB na celkové aktivitě CK pooperačně

$OH > UBV + o.c. \cdot (UBV - LBV)$ nebo $< LBV - o.c. \cdot (UBV - LBV)$; $E > UBV + 2 \cdot o.c. \cdot (UBV - LBV)$ nebo $> UBV - 2 \cdot o.c. \cdot (UBV - LBV)$

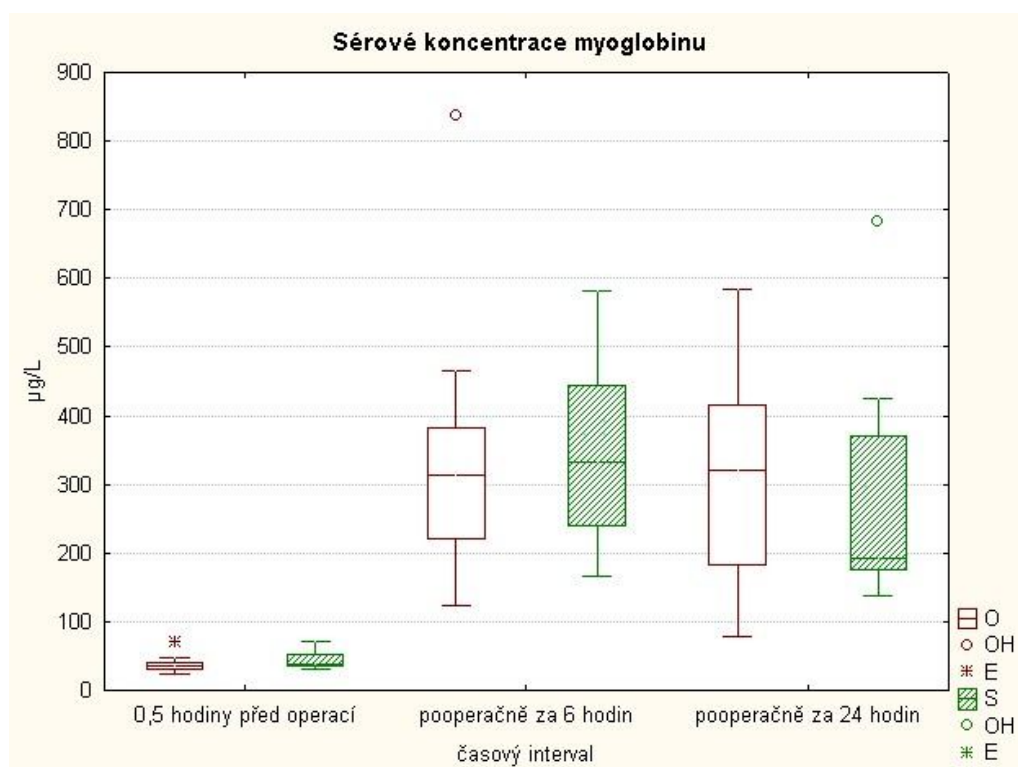
O – okluzní skupina; S – shuntová skupina; OH – odlehlá hodnota (outlier); E – extrémní hodnota (extreme); UBV (upper value of the box in the box plot) = 75^{tý} percentil; LBV (lower value of the box in the box plot) = 25^{tý} percentil; o.c. – „outlier“ koeficient = 1,5

Myoglobin

Zvýšené sérové koncentrace myoglobinu byly předoperačně zaznamenány u jednoho pacienta z okluzní skupiny a u 6 pacientů z shuntové skupiny. Těchto 7 pacientů bylo z pooperační analýzy myoglobinu vyloučeno.

Průměrné sérové koncentrace myoglobinu (Graf 6) se mezi skupinami statisticky významně nelišily ani předoperačně ($p = 0,28$) ani v pooperačním období ($p = 0,54$, resp. $0,51$).

Okluzní skupina ($n = 17$), shuntová skupina ($n = 11$). Hodnoty jsou vyjádřeny jako medián (25. – 75. percentil).



Graf 6.

Předoperační a pooperační sérové koncentrace myoglobinu

$OH > UBV + o.c. \cdot (UBV - LBV)$ nebo $< LBV - o.c. \cdot (UBV - LBV)$; $E > UBV + 2 \cdot o.c. \cdot (UBV - LBV)$ nebo $> UBV - 2 \cdot o.c. \cdot (UBV - LBV)$

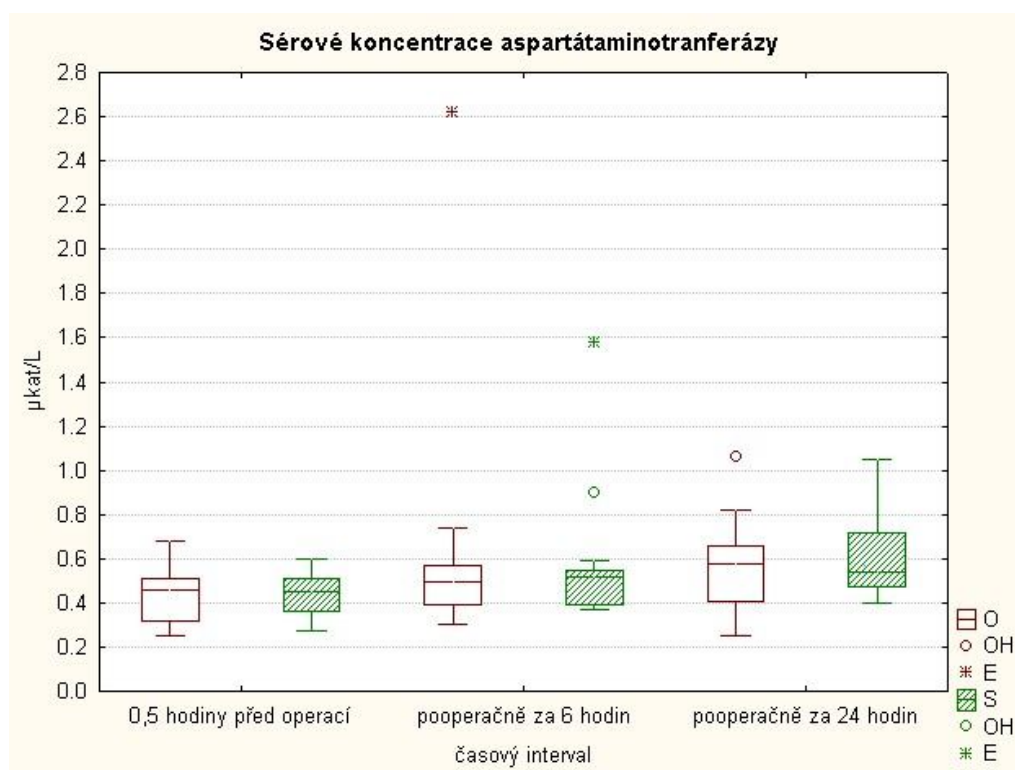
O – okluzní skupina; S – shuntová skupina; OH – odlehlá hodnota (outlier); E – extrémní hodnota (extreme); UBV (upper value of the box in the box plot) = 75^{tý} percentil; LBV (lower value of the box in the box plot) = 25^{tý} percentil; o.c. – „outlier“ koeficient = 1,5

Aspartátaminotransferáza

Předoperační katalytická koncentrace AST nad horní hranicí očekávaných hodnot byla zjištěna u 8 pacientů. Tito pacienti byli vyloučeni z pooperační analýzy AST.

Koncentrace AST v séru (Graf 7) se mezi skupinami statisticky významně nelišila ani předoperačně ($p = 0,97$), ani pooperačně ($p = 0,73$; resp. $0,64$).

Okluzní skupina ($n = 14$), shuntová skupina ($n = 13$). Hodnoty jsou vyjádřeny jako medián (25. – 75. percentil).



Graf 7.

Předoperační a pooperační sérové koncentrace aspartátaminotransferázy

$OH > UBV + o.c. \cdot (UBV - LBV)$ nebo $< LBV - o.c. \cdot (UBV - LBV)$; $E > UBV + 2 \cdot o.c. \cdot (UBV - LBV)$ nebo $> UBV - 2 \cdot o.c. \cdot (UBV - LBV)$

O – okluzní skupina; S – shuntová skupina; OH – odlehlá hodnota (outlier); E – extrémní hodnota (extreme); UBV (upper value of the box in the box plot) = 75^{tý} percentil; LBV (lower value of the box in the box plot) = 25^{tý} percentil; o.c. – „outlier“ koeficient = 1,5

7 Diskuze

Troponin je biomarker volby pro detekci srdečního poranění. Schopnost monitorovat srdeční markery je důležitá cesta k tomu, jak zlepšit ochranu myokardu a zdokonalit chirurgické přístupy⁴³. Pro všechny účely a cíle poskytuje stanovení cTnT i cTnI srovnatelné informace. Výjimku tvoří pacienti s renálním selháním, včetně terminálního stádia tohoto onemocnění (ESRD – „end-stage renal disease“). U asymptomatických ESRD pacientů je tendence k vyšším sérovým koncentracím cTnT v porovnání s cTnI⁴³. V diagnostice AIM jsou troponinové testy nejen více sensitivní, ale i více specifické (až 100%) než CK-MB testy.

Turečtí autoři Gürbüz a kol. ve své limitované randomizované studii prokázali, že pacienti s izolovaným postižením LAD operovaní technikou off pump ze střední sternotomie (OPCAB) s použitím intrakoronárního shuntu mají pooperačně statisticky významně menší sérové koncentrace cTnI než pacienti operovaní v dočasně vnější okluzi ($p = 0,003$). Autoři práce doporučují rutinní užívání shuntu při OPCAB výkonech. K podobným závěrům dospěli i autoři Mustafa Emmiler a kol., jejichž pacienti s vícečetným koronárním postižením a s předoperační poruchou kinetiky levé komory podstoupili vícečetnou revaskularizaci technikou OPCAB⁵.

V naší studii došlo pooperačně ke zvýšení sérových koncentrací cTnT nad cut-off (0,03 $\mu\text{g/l}$) u dvou pacientů z každé skupiny. Zvýšení nebylo diagnostické pro periprocedurální IM, naměřené sérové koncentrace cTnT byly menší než pětinašobek cut-off a byly tak diagnostické pouze pro periprocedurální myokardiální nekrózu⁶. Toto diskrétní množství cTnT může pocházet jednak z cytosolu myocytů, kde se troponin nachází v nevázané formě (přibližně 3 – 5 %) nebo jde o troponin strukturálně vázaný na kontraktilní aparát myofibril. Tato otázka není dodnes zásadně vyřešena⁴⁴.

Dle našich současných vědomostí nebyla dosud publikována práce, která by na základě měření cTnT porovnávala shuntovou a okluzní metodu při izolované off-pump revaskularizaci LAD. Na rozdíl od jednotné metodiky ke stanovení cTnT ((Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) bylo vyvinuto přibližně 10-20 různých cTnI komerčních testů, které užívají rozdílné protilátky proti různým epitopům a různý kalibrační a kontrolní materiál^{45,46}. Z tohoto důvodu je porovnání našich výsledků s výsledky výše zmíněných studií tureckých autorů poměrně složité. Přesto musíme konstatovat, že ačkoliv byl v naší okluzní skupině průměrný čas potřebný ke konstrukci anastomózy výrazně delší ($13,4 \pm 5,1$ min.) než v Gürbüzově studii ($5,8 \pm 1,0$ min.), neprokázali jsme u této skupiny pacientů větší poškození myokardu než u shuntové skupiny ($p = 1$).

Předoperačně patologickou hodnotu CK-MB 0,5 μ kat/l měl jeden pacient z okluzní skupiny. U pacientů s dispozicemi k vytváření makro-CK by měly být naměřené nepravděpodobné hodnoty CK-MB posuzovány ve vztahu k celkové CK, jelikož makroformy mohou obsahovat podjednotky CK-B. Obecně u pacientů, kde není předpokládán IM, je nezbytné provést další diagnostická vyšetření. V tomto konkrétním případě byla předoperačně koncentrace cTnT pod LLD a aktivita CK ve fyziologickém rozmezí, pacient byl subjektivně bez obtíží, ve stabilizovaném stavu a předoperační EKG bylo hodnoceno jako normální.

Kritéria perioperačního IM na základě analýzy CK-MB a CK splňovala pouze jedna pacientka ze shuntové skupiny, u které byly po 6 hodinách od operace naměřeny tyto hodnoty: sérová aktivita CK-MB 0,5 μ kat/l a CK 3,66 μ kat/l, poměr CK-MB/CK 13 %. Za 24 hodin od operace již tato kritéria nespĺňovala: sérová aktivita CK-MB 0,28 μ kat/l a CK 7,57 μ kat/l, poměr CK-MB/CK 3 %. Koncentrace cTnT v séru u této pacientky však byla po 6 hodinách od operace pod cut-off hodnotou, po 24 hodinách od operace pod LLD, nebylo patologické EKG a klinický průběh byl příznivý.

Kreatinkináza a myoglobinu nejsou pro srdeční sval specifické. Po kardiochirurgických výkonech bývá toto zvýšení několikanásobné. S velkou pravděpodobností došlo u našich pacientů ke zvýšení CK a myoglobinu následkem chirurgického traumatu na hrudních svalech (160). Rozdíl v pooperačních sérových koncentracích CK ($p = 0,75$ resp. $0,47$) a myoglobinu ($p = 0,54$ resp. $0,51$) mezi skupinami nebyl statisticky významný.

Katalytická koncentrace aspartátaminotransferázy v plazmě má cirkadiánní rytmus, tělesná aktivita ji zvyšuje o 2 – 6 % a velmi těžká námaha ji může zvýšit až o 75%. V případech mírného poškození tkáně dochází k uvolnění především cytoplazmatického AST a v menší míře i z mitochondrií. Těžké poškození tkáně znamená uvolnění mitochondriálního enzymu ve větší míře. Patologické změny AST jsou nejen při AIM, ale i u embolie plicnice, myokarditidy, srdeční slabosti a poruchách rytmu, cirhózy jater, akutní virové hepatitidy, leukémie apod.

LCO může být také příčina patologických hodnot AST po kardiochirurgické operaci. Při komplexní revaskularizaci na bijícím srdci je k provedení anastomózy zapotřebí napolohovat srdce do nefyziologické pozice (vertikalizace) a dále lokálně stabilizovat cílovou tepnu kompresí srdeční stěny. Následkem sníženého diastolického plnění pravé komory dochází k poklesu středního arteriálního tlaku a poklesu tepového objemu a srdečního výdeje⁴⁷. Pokles systémového tlaku je obvykle kompenzován optimalizací preloadových parametrů, event. podáním

vazoaktivních látek. Pokles středního arteriálního tlaku při současném vzestupu centrálního žilního tlaku následně vede k poklesu perfuzního tlaku s možným snížením perfuze orgánů⁴⁸. U izolované chirurgické revaskularizace LAD cestou levé minitorakotomie se však tento faktor uplatňuje pravděpodobně jen ve velmi omezené míře, neboť cílová tepna je ve většině případů přímo přístupná k provedení anastomózy bez významnější rotace srdce a nutnosti silné komprese stěny levé komory (LK).

Další příčinou LCO může být porucha systolické funkce LK v průběhu konstrukce anastomózy v důsledku dočasné ischemie².

V našem souboru měli čtyři pacienti z okluzní skupiny a dva pacienti ze shuntové skupiny diskrétní klinické nebo laboratorní známky LCO ($p = 0,66$). K mírnému pooperačnímu vzestupu AST nad fyziologické rozmezí došlo pouze u jednoho pacienta v každé skupině, ostatní pacienti s klinickými a laboratorními známkami LCO měli za 6 a 24 hodin po operaci AST ve fyziologickém rozmezí. Pět těchto LCO pacientů mělo sérové koncentrace cTnT pod cut-off. U šestého LCO pacienta patřícího do okluzní skupiny byla naměřena sérová koncentrace cTnT nad cut-off (0,078 $\mu\text{g/l}$) a toto zvýšení bylo diagnostické pro periprocedurální nekrózu, nesplňovalo však kritéria pro diagnózu periprocedurálního IM. Pooperační echokardiografie byla ve shodě s předoperačním, neodhalilo nové poruchy kinetiky LK.

Podle Stanbridge lze na základě závažnosti stenózy cílové tepny odhadnout změny ST úseku při její okluzi³⁵. V okluzní skupině byli tři pacienti, u nichž byla zaznamenána přechodná elevace ST úseku nad 1 mV (1,2 – 1,4 mV). Tito pacienti měli stenózu LAD kvantifikovanou jako významnou, těsnou a kritickou ($\geq 50\%$, 70% a 90%), žádný z těchto pacientů ale neměl pooperační sérové koncentrace cTnT nad rozhodovací cut-off hodnotou. Elevace ST úseku nad 1 mV (1,6 mV) byla zaznamenána pouze u jednoho pacienta ze shuntové skupiny během komplikovaného zavádění shuntu (tři minuty). Ačkoliv po úspěšném zavedení shuntu došlo k normalizaci ST úseku na předoperační hodnotu, měl tento pacient nejvyšší pooperační sérovou koncentraci cTnT ve studii (0,12 $\mu\text{g/l}$). Stenóza LAD u tohoto pacienta byla na předoperační koronarografii hodnocena jako významná ($\geq 50\%$). Je třeba znovu zdůraznit, že u pacientů v shuntové skupině nebyl prováděn „ischemický preconditioning“, který podle dosavadních poznatků adaptuje myokard na krátkodobou ischemii²⁸. Změny ST úseku na EKG ve V5 byly mezi skupinami podobné, rozdíly byly statisticky nevýznamné ($p = 0,69$).

V literatuře lze nalézt větší počet publikací, které hodnotí techniku intrakoronárního shuntu a techniku vnějšího okluze tepny u off-pump revaskularizací pomocí jiných kritérií než je stanovení myokardiálního poškození.

Zimarino a kol. použili u MIDCAB perioperační TEE k vyhodnocení účinku dočasného uzávěru LAD (TIMI flow 0 – 3) na myokardiální funkci a dále hodnotili vliv myokardiální ischemie na dlouhodobé výsledky po operaci⁴. Během ischemického inzultu v povodí LAD došlo na základě perioperačního TEE k poruchám kontraktility přední stěny LK, tato ischemie nepřesahující dobu 30 minut však nezapříčinila zjevné abnormality v kinetice LK po operaci. Během chirurgického výkonu došlo u pacientů s mnohočetným koronárním postižením (MVD) k závažnějším poruchám kinetiky LK v porovnání s SVD pacienty ($p < 0,05$), toto však nemělo vliv na průběh hospitalizace. Pětiletým sledováním pacientů odhalili větší počty úmrtí, IM a reintervence u pacientů s MVD ($p = 0,0072$). Autoři této studie se domnívají, že pooperační průběh z dlouhodobého hlediska je ovlivněn mírou závažnosti postižení koronárního řečiště a ne perioperační ischemií v povodí LAD.

Ve své limitované studii Menon a kol. otestovali účinnost intrakoronárního shuntu při MIDCAB operacích pomocí Swanova-Ganzova katétru a perioperačního TEE². Dospěli k závěru, že shunt zamezuje systolické dysfunkci LK a v časovém horizontu šesti měsíců je tendence k lepší průchodnosti anastomózy a nižšímu počtu reintervencí u těchto pacientů.

Na základě peri- a pooperační angiografie spolu s perioperačním TEE Bergsland a kol. ve své rozsáhlé studii dokumentují, že intrakoronární shunt při revaskularizaci LAD u OPCAB zabraňuje perioperační ischemii a zajišťuje lepší krátkodobou a střednědobou průchodnost mamarkoronární anastomózy v porovnání s okluzní technikou¹. Podobně jako jiní autoři^{49,50} dokumentují, že nemocní operovaní okluzní technikou mají na kontrolních koronarografiích v oblasti mamarkoronární anastomózy větší procento výskytu nových LAD stenóz z důvodu užití kompresních stehů, především v proximální lokalizaci. Z tohoto důvodu doporučují zamezit užívání proximálních i distálních kompresních stehů během koronární rekonstrukce.

Wippermann a kol. ve své studii na zvířatech prokázali, že zavedeným intrakoronárním shuntem je způsobeno jen nepatrné cévní trauma, a že zachování celistvosti endotelové výstelky je z bezprostředního i dlouhodobého hlediska lepší než u okluzní techniky⁹.

Naopak jiné studie odhalily, že intrakoronární shunt způsobuje závažnější poruchu funkce endotelu než cévní svorky nebo goretexové kompresní stehy. Tito autoři nedoporučují používat intrakoronární shunt^{10,11,12,13}.

Nicméně, jak cévní svorky a kompresní stehy, tak intraluminální shunt mohou být příčinou uzávěru cílové tepny, septálního IM nebo embolizace ateromatózních hmot do periferie koronární cirkulace^{14,15}.

V našem limitovaném souboru nedošlo během hospitalizace k žádnému úmrtí. Diegeler a kol. publikovali u MIDCAB operací 0,6 % mortalitu u souboru 618 pacientů průměrného věku $60,6 \pm 10,3$ let⁵¹. Doty a spol. publikoval soubor 162 pacientů po MIDCAB operaci průměrného stáří 63,8 let s 30-denní mortalitou 4,9 %⁵². U MIDCAB operací s počtem 103 až 365 pacientů v souboru se 30-denní mortalita pohybuje od 0 do 4,9 %⁵³.

Fibrilace síní (atrial fibrillation, AF) je poměrně častá komplikace u pacientů po kardiochirurgickém výkonu. V porovnání s dostupnými publikacemi je 23% výskyt nově vzniklé AF v našem souboru poměrně nízký. Nepřerušovaná léčba betablokátory u pacientů s ICHS může být účinná v prevenci pooperační AF⁵⁴.

Ranné komplikace u MIDCAB operací se v dosud publikovaných pracích pohybují v rozmezí od 0% do 14%, výskyt pooperačních neurologických komplikací je od 0% do 1,9% a plicních komplikací je od 0% do 9%. V našem limitovaném souboru se výše zmíněné pooperační komplikace nevyskytly.

Kvalita MIDCAB operací může zůstat vysoká pouze tehdy, pokud je prováděna v centrech, kde je dostatečný počet případů, které dovolují zainteresovaným chirurgům udržovat svoje dovednosti na patřičné úrovni⁵⁵. Naše pracoviště má s tímto technicky náročným typem operace dlouholeté zkušenosti. Dobré pooperační výsledky našich pacientů jsme publikovali v zahraničních odborných časopisech a prezentovali na mezinárodních kongresech.

Před příchodem intrakoronárních shuntů byly off-pump revaskularizace prováděny pouze technikou vnější okluze. Na některých pracovištích jsou dnes tyto operace prováděny výhradně s pomocí intrakoronárního shuntu. Hlavním propagátorem této myšlenky je profesor Paul Seargent z Katholike Universiteit Leuven, Belgie, zakladatel Společnosti evropských kardiotorakálních chirurgů (EACTS) a současný prezident internetového portálu „CTSnet“.

Naše pracoviště při revaskularizaci na bijícím srdci dávalo dosud přednost shuntové technice při rekonstrukci LAD nebo jakékoliv jiné koronární tepny zásobující poměrně velkou oblast myokardu. Dále preferujeme shuntovou metodu u začínajících kardiochirurgů, při očekávané složitější a časově náročnější koronární rekonstrukci, u pacientů s AKS a závažnou myokardiální dysfunkcí.

8 Závěr

Hlavní metodika

► *Vyhodnocení myokardiálního poškození na základě měření a analýzy předoperačních a pooperačních sérových koncentrací srdečního troponinu T*

U okluzní skupiny nebyla zaznamenána vyšší četnost zvýšených sérových koncentrací cTnT v porovnání se skupinou pacientů se zavedeným intrakoronárním shuntem ($p = 1$). Hodnoty diagnostické pro myokardiální nekrózu byly shodně u dvou pacientů v každé skupině. U žádného z pacientů nebyly sérové koncentrace cTnT diagnostické pro periprocedurální IM.

Pomocné metodiky

► *Porovnání pooperačních sérových koncentrací CK-MB , CK, myoglobinu a aspartátaminotransferázy*

Analýzou specifického markeru CK-MB v naší studii jsme diagnostikovali možné myokardiální poškození pouze u jednoho pacienta ze shuntové skupiny. Toto vyšetření má nižší senzitivitu a specificitu než vyšetření cTnT a na základě našich výsledků ho považujeme za nedostatečné k posouzení obou metodik.

Mnohonásobný nárůst sérových koncentrací CK a myoglobinu po operaci s velkou pravděpodobností souvisí s chirurgickým traumatem na hrudních svalech. Ani tyto biomarkery neshledáváme dostatečně citlivé k průkazu myokardiálního poškození nízkého stupně.

Nárůst pooperačních sérových koncentrací AST je multifaktoriální. Jeho zvýšená hodnota po operaci však může znamenat i myokardiální poškození. Toto podezření je třeba u pacientů potvrdit nebo vyloučit stanovením sérové koncentrace cTn.

► *Vyhodnocení změn ST úseku na EKG během konstrukce anastomózy LIMA – LAD*

Hodnocení stupně perioperační ischemie pomocí „on-line“ EKG je pouze orientační. Ačkoliv na základě významnější změny ST úseku na EKG během koronární rekonstrukce musíme pomýšlet na závažnější myokardiální ischemii, zpravidla nelze odhadnout, zda u těchto pacientů budou pooperačně naměřeny patologické sérové koncentrace biomarkerů znamenající myokardiální poškození.

Pacienti operovaní v dočasné okluzi neměli statisticky významnější změny ST úseků ve V5 ve srovnání s pacienty, kteří byli operovaní s použitím intrakoronárního shuntu.

► *Vyhodnocení průběhu hospitalizace*

Vyhodnocením pooperačních komplikací, klinických a paraklinických vyšetření u našich pacientů lze konstatovat, že nebyl shledán statisticky významný rozdíl mezi studovanými skupinami. Průběh hospitalizace byl u všech našich pacientů příznivý.

Elektivní MIDCAB studie nepotvrdila naši hypotézu ani závěry jiných studií^{5,8}, že ischemie myokardu při dočasném uzávěru stenotické LAD má u operovaných za následek statisticky významně vyšší pooperační sérové koncentrace cTn a tím i větší perioperační myokardiální poškození v porovnání se skupinou pacientů se zavedeným intrakoronárním shuntem ($p = 1$). Pokud nebude výrazně překročena doba konstrukce anastomózy, pak z hlediska perioperačního myokardiálního poškození by neměl být rozdíl v tom, zda operátor k dosažení přehledného operačního pole při elektivní off-pump revaskularizaci prográdně se plnicí LAD použije techniku intrakoronárního shuntu nebo techniku vnější okluze. Preference té či oné metody tak může být ovlivněna zvyklostmi pracoviště, osobními zkušenostmi nebo závěry jednotlivých studií, které používají jiná kritéria hodnocení než je myokardiální poškození. Předpokladem opakovatelnosti výsledků je respektování vylučovacích kritérií této studie.

Limitace studie

Komerčně dostupný imunochemický test IV. generace Troponin T STAT (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) je vysoce sensitivní a specifická metoda k měření sérových koncentrací cTnT. Umožňuje detekovat poškození myokardu nízkého stupně, u zdravých osob však nedovoluje kvantifikovat sérové koncentrace cTnT, ukázat jejich distribuci a numericky vyjádřit 99. percentil hodnot zdravé referenční populace s dostatečnou přesností stanovení. A právě nemožnost kvantifikovat cTnT komplikuje analýzu dat⁴⁶. Lze se však domnívat, že vyšší analytická citlivost hs-metod stanovení cTnT umožní průkaz ještě menšího myokardiálního poškození a umožní tak posoudit bezpečnost těchto odlišných chirurgických metod.

MUDr. Zdeněk Šorm:
Elektivní MIDCAB: shunt nebo okluze?

Jsme si vědomi toho, že větší počet pacientů ve studii by mohl přinést přesnější výsledky a odhalit případné rozdíly mezi metodami.

Výstupy pro klinickou praxi

Výsledky této studie pomohou zmírnit případné obavy z perioperačního poškození myokardu v situacích, kdy se kardiologům nepodaří bezpečně zavést intrakoronární shunt do lumina cílové tepny a konstrukci anastomózy budou muset provádět v dočasné ischemii vnější okluzí tepny.

9 Literatura

- ¹ Bergsland J, Lingaas PS, Skulstad H, Hol PK, Halvorsen PS, Andersen R, Småstuen M, Lundblad R, Svennevig J, Andersen K, Fosse E. Intracoronary shunt prevents ischemia in off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;87(1):54-60.
- ² Menon AK, Albes JM, Oberhoff M, Karsch KR, Ziemer G. Occlusion versus shunting during MIDCAB: effects on left ventricular function and quality of anastomosis. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1418-23.
- ³ Dapunt OE, Raji MR, Jeschkeit S, Dhein S, Kuhn-Régnier F, Südkamp M, Fischer JH, Mehlhorn U. Intracoronary shunt insertion prevents myocardial stunning in a juvenile porcine MIDCAB model absent of coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15(2):173-8.
- ⁴ Zimarino M, Gallina S, Di Fulvio M, Di Mauro M, Di Giammarco G, De Caterina R, Calafiore AM. Intraoperative ischemia and long-term events after minimally invasive coronary surgery. *Ann Thorac Surg* 2004;78(1):135-41.
- ⁵ Gürbüz A, Emreçan B, Yilik L, Ozsöyler I, Kestelli M, Ozbek C, Karahan N. Intracoronary shunt reduces postoperative troponin leaks: a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(2):186-9.
- ⁶ Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction: universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634-53.
- ⁷ Rivetti LA, Gandra SMA. Initial experience using an intraluminal shunt during revascularization of the beating heart. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1742-7.
- ⁸ Emmiler M, Kocogullari CU, Ela Y, Cekirdekci A. Influence of intracoronary shunt on myocardial damage: a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34(5):1000-4.
- ⁹ Wippermann J, Albes JM, Bruhin R, et al. Chronic ultrastructural effects of temporary intraluminal shunts in a porcine off-pump model. *Ann Thorac Surg* 2004;78(2):543-8.
- ¹⁰ Hangler H, Mueller L, Ruttman E, Antretter H, Pfaller K. Shunt or snare: coronary endothelial damage due to hemostatic devices for beating heart coronary surgery. *Ann Thorac Surg* 2008;86(6):1873-7.
- ¹¹ Chavanon O, Perrault LP, Menasche P, Carrier M, Vanhoutte PM. Endothelial effects of hemostatic devices for continuous cardioplegia or minimally invasive operations. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1118-20.

- ¹² Perrault LP, Menasche P, Bidouard JP, Jacquemin C, Villeneuve N, Vilaine JP, Vanhoutte Pm. Snaring of the target vessel in less invasive bypass operations does not cause endothelial dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1997;63(3):751-5.
- ¹³ Vural AH, Yalcinkaya S, Türk T, et al. Intracoronary shunt versus bulldog clamp in off-pump bypass surgery. Endothelial trauma: shunt versus clamp. *J Surg Res* 2008;150(2):261-5.
- ¹⁴ Izutani H, Gill IS. Acute graft failure caused by an intracoronary shunt in minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125(3):723-4.
- ¹⁵ Izzat MB, Yim AP, El-Zufari MH. Snaring of a coronary artery causing distal atheroma embolization. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1806-08.
- ¹⁶ Masopust J. *Klinická biochemie. Požadování a hodnocení biochemických vyšetření.* Praha: Karolinum 1998; Část II, Kapitola 7, Srdce:437-68.
- ¹⁷ Jennings RB, Kaltenbach JP, Sommers HM, et al. Studies of the dying myocardial cell. In: James TN, Keyes JW, eds. *The Etiology of Myocardial Infarction.* Boston, Mass: Little, Brown and Co;1963:189-205.
- ¹⁸ Jennings RB, Schaper J, Hill ML, et al. Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury: changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure. *Circ Res* 1985;56:262-78.
- ¹⁹ Jennings RB, Steenbergen C Jr. Nucleotide metabolism and cellular damage in myocardial ischemia. *Annu Rev Physiol* 1985;47:727-49.
- ²⁰ Steenbergen C, Murphy E, Levy L, et al. Elevation in cytosolic free calcium concentration early in myocardial ischemia in perfused rat heart. *Circ Res* 1987;60:700-7.
- ²¹ Allison TB, Ramey CA, Holsinger JW Jr. Transmural gradients of left ventricular tissue metabolites after circumflex artery ligation in dogs. *J Mol Cell Cardiol* 1977;9:837-52.
- ²² Sun DQ, Nguyen N, DeGrado TR, et al. Ischemia induces translocation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT 4 to the plasma membrane of cardiac myocytes. *Circulation* 1994;89:793-8.
- ²³ Kloner RA, Ganote CE, Whalen D, et al. Effect of a transient period of ischemia on myocardial cells, II: fine structure during the first few minutes of reflow. *Am J Pathol* 1974;74:399-422.
- ²⁴ Jennings RB, Murry CE, Steenbergen C Jr, et al. Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation* 1990;82 (suppl): II-2-II-12.
- ²⁵ Heyndrickx GR, Baig H, Nellens P, et al. Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions. *Am J Physiol* 1978;234:H653-9.

- ²⁶ Ambrosio G, Jacobus WE, Mitchell MC, et al. Effects of ATP precursors on ATP and free ADP content and functional recovery of postischemic hearts. *Am J Physiol* 1989;256:H560–6.
- ²⁷ Arnold JMO, Braunwald E, Sandor T, et al. Inotropic stimulation of reperfused myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1026-34.
- ²⁸ Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36
- ²⁹ Bolli R, Zhu WX, Thornby JI, et al. Time-course and determinants of recovery of function after reversible ischemia in conscious dogs. *Am J Physiol* 1988;254:H102-14.
- ³⁰ Patel B, Kloner RA, Przyklenk K, et al. Postischemic myocardial "stunning": a clinically relevant phenomenon. *Ann Intern Med* 1988;108:626–9.
- ³¹ Ito BR, Tate H, Kobayashi M, et al. Reversibly injured, postischemic canine myocardium retains normal contractile reserve. *Circ Res* 1987;61:834–46.
- ³² Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, Hirshfeld JW Jr, Herrmann HC, Laskey WK. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation* 1990;82(6):2044-51.
- ³³ Pohl T, Seiler C, Billinger M, Herren E, Wustmann K, Mehta H, Windecker S, Eberli FR, Meier B. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development. Functional collateral channel measurement in 450 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(7):1872-8.
- ³⁴ Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999;99:2239-42.
- ³⁵ Stanbridge LDeR, Hadjinikolaou KL. Technical adjuncts in beating heart surgery: Comparison of MIDCAB to off-pump sternotomy: A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16(Suppl 2):24-33.
- ³⁶ Mair J, Puschendorf B. Current aspects in the laboratory diagnosis of acute myocardial infarction. *Lab Med* 1995;19:304-8.
- ³⁷ Jenkins DP, Pugsley WB, Alkhulaifi AM, Kemp M, Hooper J, Yellon DM. Ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Heart* 1997;77:314-8.
- ³⁸ Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000;102:1216-20.
- ³⁹ Engliš M, Šochman J, Pudil R, Franková J, Jabor A. High-sensitivity metody stanovení srdečních troponinů 2009: klinický potenciál, současná praxe a přínos, perspektiva. *Vnitř Lék* 2009;55(11):1079-84.

- ⁴⁰ Mohammed AA, Agnihotri AK, van Kimmenade RR, Martinez-Rumayor A, Green SM, Quiroz R, Januzzi JL Jr. Prospective, comprehensive assessment of cardiac troponin T testing after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2009;120(10):843-50.
- ⁴¹ Engliš M, Šochman J. Srdeční troponiny v klinické praxi. *Tac-Tac Agency Publ* 2009;22-28:53-4.
- ⁴² Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. The clinical dilemma of positive results of high-sensitive troponin assays. *Am J Cardiol* 2009;103(9):1332.
- ⁴³ Babuin L, Jaffe AS. Troponin T: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ* 2005;173(10):1191-202.
- ⁴⁴ Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J, Mair P, Dapunt O, Puschendorf B, Mair J. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem* 1998;44(9):1912-8.
- ⁴⁵ Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2941-5.
- ⁴⁶ Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, Swaanenburg J, Wodzig W, van Dieijen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem* 2009;55(1):101-8.
- ⁴⁷ Biswas S, Clements F, Diodato L, Hughes GC, Landolfo K. Changes in systolic and diastolic function during multivessel off-pump coronary bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20(5):913-17.
- ⁴⁸ Gwozdziwicz M. Arteriální revaskularizace myokardu. Praha: Grada Publishing, 2007; Kapitola 4, Aortokoronární bypass bez použití mimotělního oběhu – „off-pump“: 64-75.
- ⁴⁹ Gundry SR. Discussion of Poster JA, Salah ZM, Garcia JM. Coronary artery bypass without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992;54:1085-92.
- ⁵⁰ Pagni S, Qagish NK, Senior DG, Spence PA. Anastomotic complications in minimally invasive coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1997;63(Suppl 6):S64-7.
- ⁵¹ Diegeler A, Spyrtanis N, Matin M, Falk V, Hambrecht E, Autschbach R, Mohr FW, Schuler G. The revival of surgical treatment for isolated proximal high grade LAD lesions by minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17:501-4.
- ⁵² Doty JR, Fonger JD, Salazar JD, Walinsky PL, Salomon NW. Early experience with minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:873-80.

⁵³ Gummert JF, Funkat A, Krian A. Cardiac surgery in Germany during 2004: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005;53:391-9.

⁵⁴ Cohn LH. Cardiac surgery in the adult. Third Edition. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc., 2003; Part II Perioperative/Intraoperative Care, Chapter 19, Late complications of cardiac surgery: 535-47.

⁵⁵ Holzhey DM, Jacobs S, Mochalski M, Walter T, Thiele H, Mohr FW, Falk V. Seven-Year Follow-up After Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass: Experience With More Than 1300 Patients. *Ann Thorac Surg* 2007;83:108-14.

Přehled publikační činnosti autora

Původní články:

Šorm Z, Harrer J, Žáček P. Techniky odběru žilních štěpů k revaskularizaci myokardu. Acta Medica (Hradec Králové) SUPPL 2003;46:(1-2),43-5.

Šorm Z, Harrer J, Vobornik M, Čermáková E, Vojáček J. Early and long-term results of minimally invasive coronary artery bypass grafting in elderly patients. Kardiol Pol 2011;69(3): 213–8. (IF 0,523)

Žaloudíková B, Němcová E, Pol J, **Šorm Z**, Wurmová Š, Novotná K, Vaněrková M, Holá V, Růžička F, Dušek L, Němec P, Freiburger T. Value of PCR in surgically treated patients with staphylococcal infective endocarditis: a 4-year retrospective study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. Received: 7 June 2011 / Accepted: 12 September 2011. Published online: 02 October 2011. **(IF 2,631)**

Statě ve sbornících:

Lonský V, Mand'ák J, Kubíček J, Volt M, Procházka E sen, Šorm Z. Mimotělní oběh se dvěma paralelně zapojenými oxygenátory u extrémně velikého nemocného (2,76 m2)./ Cardiopulmonary bypass with two parallel connected oxygenators in extreme large patient (2,76 m2). In IV. Letní setkání českých a slovenských kardiochirurgických center. 1. vyd. S. n.: Praha, 2001, s. 8.

Dominik J, Žáček P, Šorm Z. Chirurgie hrudní aorty./Thoracic aorta surgery. In 5. symposium Pracovní skupiny chlopenní a vrozené srdeční vady v dospělosti ČKS. 1. vyd. ECC servis: Hradec Králové, 2003, s. 26.

Šorm Z, Harrer J, Žáček P, Št'ásek J, Brtko M. Pohled chirurga na Amplatzův okluder. / Look of the surgeon at the Amplatz occluder. Supplementum Cor Vasa 2003; 45(4), s. 93.

Harrer J, Šorm Z, Brzek V, Žáček P, Jiška S. Miniinvazivní přístupové cesty při reoperaci v koronární chirurgii./Miniinvasive acces in reoperations in coronary surgery. *Supplemetum Cor Vasa* 2005; 47(4), s. 26.

Harrer J, Žáček P, Šorm Z, Tuna M, Brtko M. Rychlý vývoj aneurysmatu levé komory srdeční po transmurálním infarktu myokardu - časování chirurgické léčby./Fast development of aneurysm of left ventricle after transmural myocardial infarction - surgical therapy timing. *Supplemetum Cor Vasa* 2006;48(4), s. 30.

Praus R, Fridrich J, Lukešová Š, Belada D, Šorm Z, Pudil R, Špriňar Z. Sekundární nádory srdce, kasuistiky. / Nonprimary cardiac tumors. Case reports. *Supplemetum Cor Vasa* 2006; 48 (4), s. 95-96.

Šorm Z, Harrer J, Žáček P. Méně invazivní přístupy při odběrech žilních štěpů k revaskularizaci myokardu./Less Invasive Saphenous Vein Harvesting Techniques for Myocardial Revascularisation. *Supplemetum Cor Vasa* 2006; 48(4), s. 110.

Šorm Z, Harrer J, Žáček P. Miniinvazivní myokardiální revaskularizace u seniorů. Analýza časných výsledků. *Supplemetum Cor Vasa* 2007; 49(4), s. 114-115.

Harrer J, Zacek P, Drasnar A, Kubicek V, Sorm Z. Uncommon surgical complications following myocardial infarction and its therapy. 26th International Cardiovascular Surgical Symposium. March 1 – 8, 2008. Zuers, Austria.

Zaloudikova B, Nemcova E, Machacova M, Pol J, Sorm Z, Novotna K, Nemecek P, Freiburger R. Multiplex PCR for specific detection of methicilin-resistant staphylococci in a group of patients with infective endokarditis. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14(S7) pp: S574-575.

Šorm Z, Harrer J, Žáček P. Elective MID-CAB procedure: shunt or occlusion technique in LIMA – LAD anastomosis? Joint Meeting - 27th Cardiovascular Surgical Symposium. 4th Cardiac Surgery Update and Progress. February 28 – March 7, 2009. Zuers, Austria.

Freiberger T, Nemcova E, Zaloudikova B, Krulova B, Pol J, Sorm Z, Kolek M, Novotna K,

Nemec P. Spectrum of pathogens in surgically treated infective endocarditis patients. Clin Microbiol Infect 2009; 15(S4), pp:S279.

Harrer J, Šorm Z, Holubec T, Drašnar A, Voborník M. Reoperace pro ICHS z minitorakotomie. Interv Akut Kardiol 2011; 10(Suppl. C), s. 25-26.

Přednášky a moderované postery:

Šorm Z. Techniky odběru žilních štěpů k revaskularizaci myokardu. Harrachovské chirurgické dny. Hotel FIT FUN 3. – 4. Června 2004. Přednáška.

Šorm Z. Miniinvazivní myokardiální revaskularizace u seniorů. XII.celostátní gerontologický kongres: Nejčastější onemocnění ve stáří-strategie v terapii, diagnostice a následné péči. Hradec Králové, Kongresové centrum Aldis, 15. – 17.11.2006. Přednáška.

Šorm Z. Miniinvazivní myokardiální revaskularizace u seniorů. Analýza časných výsledků. XV. výroční sjezd České kardiologické společnosti. 13. – 16. května 2007, Veletrhy Brno. Přednáška.

Šorm Z. Miniinvazivní koronární revaskularizace (používat shunt?). Hradecký kardiochirurgický den, 26.9.2008, Výukový pavilon LF v areálu FN, Hradec Králové. Přednáška.

Šorm Z. Elektivní MID-CAB: technika napojování koronární anastomózy se shuntem nebo v okluzi? XVII. výroční sjezd České kardiologické společnosti. 10. – 13. května 2009, Veletrhy Brno. Moderovaný poster.