

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Tomáš, Vymazal

Hemokoagulace a její ovlivnění při styku krve se stěnami tělních dutin, zvláště perikardem

Hemocoagulation and its influencing of contact of blood with lining of body cavities, especially pericardium

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA

Praha, 2013

Poděkování

Děkuji svému školiteli prof.MUDr.Karlovi Cvachovcovi, CSc., MBA za odborný dohled a MUDr. Michalovi Horáčkovi za cenné rady a připomínky.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval/a samostatně a že jsem řádně uvedl/a a citoval/a všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 15.03.2013

MUDr. Tomáš Vymazal

Podpis

Identifikační záznam:

VYMAZAL, Tomáš. *Hemokoagulace a její ovlivnění při styku krve se stěnami tělních dutin, zvláště perikardem. [Hemocoagulation and its influencing of contact of blood with lining of body cavities, especially pericardium]*. Praha, 2013. 60 s.. Disertační práce (Ph.D). Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny. Vedoucí práce Cvachovec, Karel.

Abstrakt

Operačních výkonů v tělních dutinách neustále přibývá. Jedná se o výkony, které jsou technicky náročné, většinou přesahují 2 hodiny délky a často jsou prováděny u pacientů starších 65ti let s řadou komorbidit a přidružených patologických stavů. Anatomicky lze tyto výkony rozdělit na výkony v dutině lební, hrudní a břišní. Při každém výkonu v tělní dutině dochází ke styku krve s její serózní výstelkou a incizí uvolněným tkáňovým faktorem a tím k nastartování patofyziologické reakce tkáňového faktoru a hemokoagulačních mechanismů. Tato krev je z důvodu přehlednosti operačního pole aktivně odsávána mimo tělo pacienta a v drtivé většině případů není již pacientovi opětovně vracena do oběhu. K masivnímu ovlivnění hemokoagulace tak tedy nedochází. Výjimkou jsou stavy zatížené velkou krevní ztrátou řádově ve stovkách mililitrů krve, při kterých může být použit rekuperátor erytrocytů, tzv. cell-saver (rekuperátor krve). Při dodržení kontraindikací (maligní tumor a seps) je díky němu možno část odsáté krve vrátit zpět do oběhu pacienta. Filtr cell-saveru dokáže odfiltrovat velké molekuly a tkáňovou drť (také tuk, koagula), nedokáže však rekuperát zbavit nejrůznějších biochemických sloučenin, cytokinů a tkáňového faktoru. V tomto případě pak hemokoagulace pacienta bývá silně ovlivněna. Operační výkony jsou stále složitější, pooperační stonání delší, komplikovanější a dražší. Porucha hemokoagulace patří mezi ty nejzávažnější, jelikož s sebou nese potřebu opakovaných a nezřídka masivních krevních převodů. Ty pak bývají v přímé souvislosti se zpomaleným hojením operační rány a vyšším rizikem infekčních komplikací, které nezřídka limitují další osud nemocného.

V první části práce jsem se věnoval potvrzení či vyvrácení hypotéz, zda styk krve s tělními dutinami ovlivňuje hemokoagulační systém pacienta a zda mimotělní oběh ovlivňuje hemokoagulační systém podobně jako transfuze rekuperované krve. Obě hypotézy byly potvrzeny tromboelastografickým nálezem akcentované fibrinolýzy.

V druhé části práce jsem se věnoval potvrzení či vyvrácení hypotézy, zda alogenní krevní transfuze zhoršuje hojení operační rány v pooperačním průběhu. Hypotéza byla potvrzena zjištěním, že podání 6ti a více jednotek alogenní krve zhoršuje operační výsledek pacientů.

Abstract

Body cavity surgical procedures have been arising. The surgery is complex and often extending two hours on patients with serious comorbidities and over 65 years of age. The major cavities are the thorax, abdomen and skull. Any body cavity surgical procedure is accompanied by touch of blood and biological membrane leading to release of tissue factor and affecting clot formation pathways. The blood is due to a clear site of procedure sucked out of a body and in most cases is not transfused back: that is why it does not affect the coagulation pathways. If a massive bleeding is expected a cell-saving machine could be used to recuperate and retransfuse the patient's blood. The cell-saver membrane can separate large molecules and substances (fat, blood clot) but is not able to catch various cytokines and tissue factor. These are associated with clot formation pathways disturbances. Coagulation disorder is very serious leading to a massive hemorrhage which is usually treated with allogeneic blood transfusion. Allogeneic blood transfusion is associated with poor wound healing and higher risk of infection complications in postoperative period.

In the first part of my work the influence of coagulation system following contact a patient's blood and biological body membrane was evaluated. I also wanted to answer the question if the influence of coagulation pathways due to heart-lung machine vary from influence due to cell-saving machine. The thromboelastographic (TEG) results show a statistically significant expression of fibrinolysis in both cases.

In the second part of my work we study if allogeneic blood transfusion affect wound healing. The results confirm that administering of more than 6 IU of allogeneic blood is responsible for poor outcome.

Obsah

Seznam použitých zkratk a klíčová slova	10
1. Teoretický úvod	11
1.1 Anatomické souvislosti.....	11
1.2 Patofyziologické souvislosti.....	11
1.3 Mimotělní oběh.....	16
1.4 Patofyziologie koagulace při mimotělním oběhu.....	18
1.5 Cell saver – rekuperátor krve.....	19
1.6 Patofyziologie koagulace při použití cell saveru.....	20
1.7 Tromboelastografie.....	29
1.7.1 Metodika TEG.....	29
1.7.2 Parametry TEG.....	29
2. Hypotézy	33
2.1 Styk krve se stěnami tělních dutin ovlivňuje hemokoagulační systém.....	33
2.2 Transfuze rekuperované krve ovlivňuje hemokoagulační systém podobně jako mimotělní oběh.....	33
2.3 Alogenní krevní transfuze zhoršuje hojení operační rány.....	34
3. Cíl práce	34
4. Soubor pacientů a metodika	35
5. Výsledky	37
5.1 Neurochirurgie.....	37
5.2. Hrudní chirurgie.....	38
5.3 Kardiochirurgie.....	39
6. Klinické důsledky velké krevní ztráty	42

7. Diskuse	46
7.1 Styk krve se stěnami tělních dutin ovlivňuje hemokoagulační systém.....	46
7.2 Transfuze rekuperované krve ovlivňuje hemokoagulační systém podobně jako mimotělní oběh.....	47
7.3 Alogenní krevní transfuze zhoršuje hojení operační rány.....	48
8. Závěr	49
9. Použitá literatura	51
10. Seznam publikací, které jsou podkladem k disertaci	56
11. Seznam ostatních publikací v recenzovaných časopisech chronologicky	58
12. Seznam použitých obrázků a schémat	60

Seznam použitých zkratk

ACT	aktivovaný koagulační čas
MO	mimotělní oběh
DHCA	deep hypothermia cardiac arrest – zástava oběhu v hluboké hypotermii
TF	tkáňový faktor
t-PA	tkáňový aktivátor plasminogenu
PAI-1	inhibitor aktivátoru plasminogenu
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
BMI	Body Mass Index
TU	transfuzní jednotka (cca 280ml)

Klíčová slova

tromboelastografie, porucha koagulace, krevní ztráta, mimotělní oběh, cell saver, mediastinitida

1. Teoretický úvod

1.1 Anatomické souvislosti

Výkony na tělních dutinách patří mezi ty nejdelší a nejnáročnější. Převážně se provádějí u nejstarší věkové skupiny pacientů s řadou závažných komorbidit a přidružených patologických stavů. Jen ve FN v Motole je to za rok téměř 1600 operací u pacientů starších 65 let.

Anatomicky lze tyto výkony rozdělit na výkony v dutině lební, hrudní a břišní. Nitrolebních výkonů zatížených větší krevní ztrátou a eventuální poruchou hemokoagulace z důvodu interakce krve a nitrolebních struktur je jen zanedbatelná část. V literatuře je jim věnována jen velmi malá pozornost, a to pouze v experimentu. Závažné krvácivé výkony prováděné v dutině břišní jsou sice častější, ale faktorů, které při nich ovlivňují hemokoagulaci je celá řada. Mezi ty nejzávažnější patří hypotermie, hemodiluce, uvolnění obsahu trávicí trubice a uvolnění působků žláz s vnitřní i vnější sekrecí do peritoneální dutiny. Přímý vliv peritoneální dutiny *per se*, proto nelze *in vivo* specifikovat. Z tohoto důvodu jsem je také nezahrnul do své práce. Zkoumal jsem poměrně rozsáhlou skupinu operačních zákroků, během kterých je pronikáno do dutiny lební a hrudní, ať již z indikací hrudní chirurgie nebo kardiochirurgie.

1.2 Patofyziologické souvislosti

Téměř všechny tělesné dutiny jsou vystlány serózní výstelkou, tenkou lesklou blánou, která má společný embryonální původ. Je tvořena mezotelem a tenkou vrstvou vaziva. Tvoří výstelku těchto dutin a přechází i na orgány v nich uložené jako jejich zevní vrstva. Rozeznáváme pobřišnici peritoneum, pohrudnici pleura a osrdečník perikard. Pobřišnice vystylá břišní dutinu jako parietální nástěnná pobřišnice a pokrývá i střeva, žaludek, část

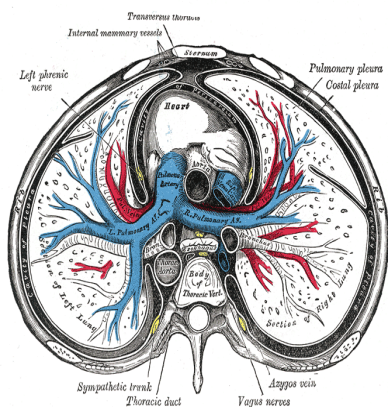
dělohy jako viscerální útrobní pobřišnice. Podobně i pleura nástěnná, pohrudnice a poplicnice a perikard nástěnný perikard a epikard, který je těsně přiložen na srdeční sval. Perikard je vak obalující srdce. Je tvořen dvěma listy – vnitřní serózní blánou (*pericardium serosum viscerale*), která tvoří výstelku perikardiální dutiny a epikard přímo naléhající na srdeční svalovinu, a vnější blánou (*pericardium serosum parietale*). Mezi oběma listy je nepatrná štěrbina (dutina osrdečníku), ve které se fyziologicky nachází jen několik mililitrů serózní tekutiny (*liquor pericardii*), která zmírňuje tření při pohybech srdce. Pohrudnice je serózní blána, kterou je vystlána hrudní dutina. Někdy je nazývána pohrudniční pleurou (*pleura parietalis*). Plíce jsou pak na povrchu kryty přirostlou poplicnicí neboli plicní pleurou (*pleura visceralis*). Mezi těmito pleurálními listy se nachází tenká štěrbina obsahující malé množství tekutiny, která má nižší tlak než je tlak atmosferický a lepí tak obě pleury k sobě. Při každém výkonu v tělní dutině vystlané serózou dochází ke styku krve se její serózní výstelkou a incizí uvolněným tkáňovým faktorem a tím k nastartování patofyziologické reakce tkáňového faktoru a hemokoagulačních mechanismů^(1, 2). Tkáňový faktor (TF), také nazývaný faktor III nebo znak CD142 je glykoprotein přítomný v subendoteliální tkáni, trombocytech, a leukocytech. Je nezbytný pro zahájení přeměny protrombinu na aktivní trombin⁽²⁾. Někdy je ještě nepřesně označován jako tromboplastin. Tkáňový faktor je exprimován na buňkách, které nejsou obvykle v kontaktu s cirkulující krví, jako jsou subendoteliální buňky (např. buňky hladké svaloviny) a buňky obklopující krevní cévy (např. fibroblasty)⁽³⁾. To se může změnit, když je krevní céva poškozena, např. chirurgickou incizí. Poté se na povrchu buněk vytváří komplexy tkáňového faktoru a faktoru VII za přítomnosti vápenatých iontů na buněčné membráně. Vnitřní povrch krevních cév tvoří endoteliální buňky, které tkáňový faktor neexprimují s výjimkou případu, kdy na ně působí prozánětlivé molekuly jako je tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)⁽²⁾. Další buňky, které exprimují na svém povrchu tkáňový faktor za podmínek zánětu, jsou monocyty a krevní destičky⁽³⁾. Tkáňový faktor bývá

exprimován také na cirkulujících mikročásticích. Tkáňový faktor aktivuje serinovou proteázou faktor VII, ta následně jako faktor VIIa aktivuje faktor X ⁽³⁾. Tím dochází k aktivaci koagulace vnitřní cestou ^(2, 3).

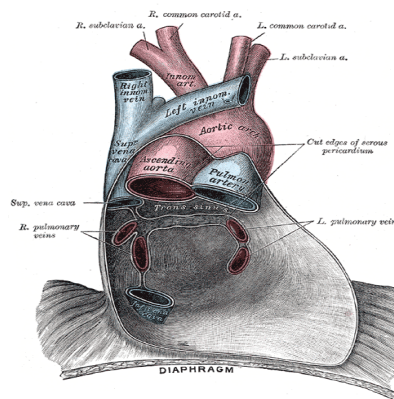
obrázek 1

Anatomie pleurální a perikardiální dutiny - řez

řez pleurální dutinou



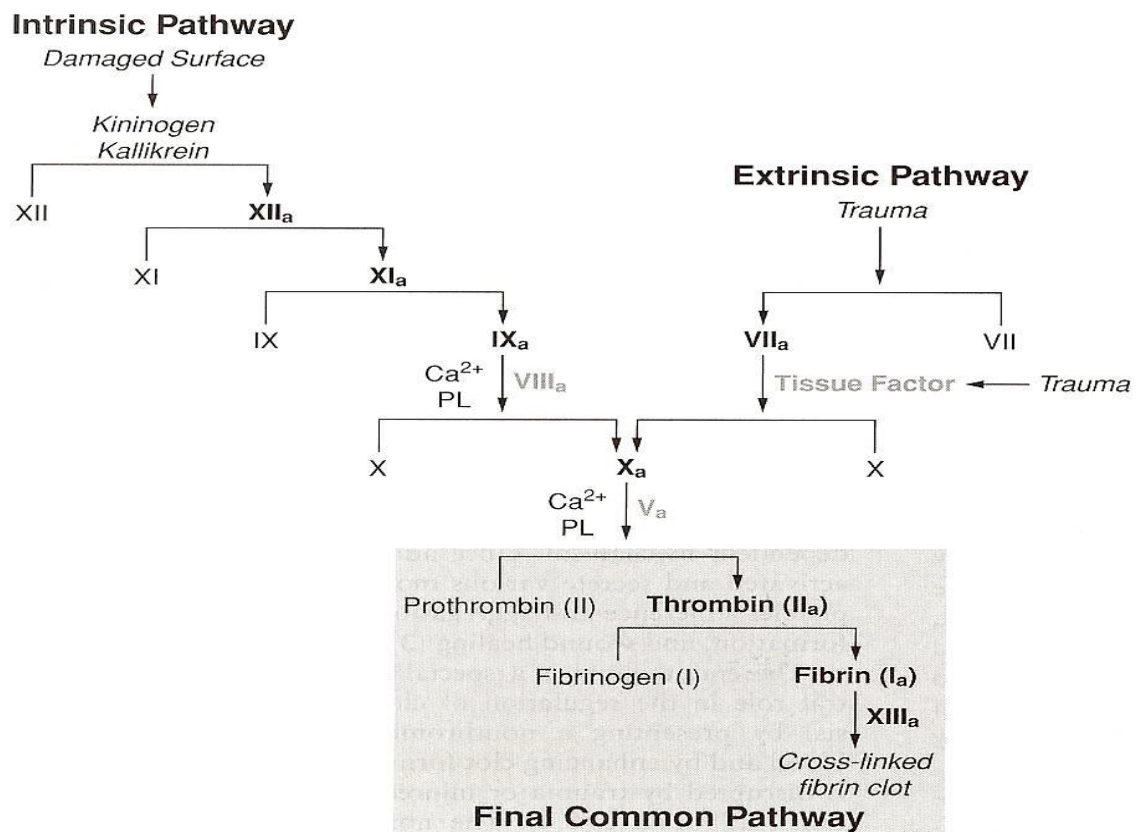
řez perikardiální dutinou



zdroj: wikipedia.com

obrázek 2

Účast tkáňového faktoru (TF) na aktivaci hemokoagulace



Intrinsic pathway = vnitřní cesta, damaged surface = poškozený povrch cév, extrinsic pathway = vnější cesta, trauma = úraz, tissue factor = tkáňový faktor (TF)

Civetta, Taylor & Kirby's Critical Care, 2009 Lippincott-Raven, strana 2504

Krev je z důvodu přehlednosti operačního pole aktivně odsávána mimo tělo pacienta a v drtivé většině případů není již pacientovi opětovně vracena do oběhu. K masivnímu ovlivnění hemokoagulace tak tedy nedochází. Výjimkou jsou stavy zatížené velkou krevní ztrátou řádově ve stovkách mililitrů krve, při kterých může být použit rekuperátor erytrocytů, tzv. cell-saver (rekuperátor krve). Při dodržení kontraindikací (maligní tumor a sepse) je díky němu možno část, přibližně 1/3 odsátého objemu krve, vrátit zpět do oběhu pacienta. Tato krev obsahuje přibližně 125-150g/l hemoglobinu ⁽⁴⁾. Filtr cell-saveru dokáže odfiltrovat velké molekuly a tkáňový detritus, nedokáže však rekuperát zbavit nejrůznějších působků a tkáňového faktoru. V důsledku toho pak bývá hemokoagulační systém pacienta silně ovlivněn ^(5, 6). Operační výkony jsou stále složitější, pooperační stonání delší, komplikovanější a dražší. Porucha hemokoagulace (vlastní koagulace i následná fibrinolýza) patří mezi ty nejzávažnější ^(7, 8), jelikož s sebou nese potřebu opakovaných a nezdědka masivních krevních převodů ⁽⁹⁾. Ty pak bývají v přímé souvislosti se zpomaleným hojením operační rány a vyšším rizikem infekčních komplikací, především mediastinitid ^(10, 11), které nezdědka limitují další osud nemocného ⁽¹²⁻¹⁵⁾. Při otevření perikardiální dutiny vždy dochází ke styku krve s perikardiální serózní výstelkou a tím k uvolnění tkáňového faktoru a jeho následným ovlivněním hemokoagulačního systému pacienta ^(6, 16-21, 28). U výkonů bez mimotělního oběhu, je krev operační rány odsávána mimo tělo pacienta, u výkonů s mimotělním oběhem je tato vracena speciálním sáním zpět do mimotělního oběhu a tak i do těla pacienta ^(21, 28). Stejně je tomu i při využití cell-saveru ^(4, 21, 28). Krev po styku s perikardiální dutinou obsahuje již po 15ti minutách až 5x vyšší hladinu tkáňového faktoru než je jeho koncentrace v plasmě. Dochází také k aktivaci některých cytokinů (TNF, IL-6, C3a). Není-li během výkonu krev z perikardu vracena zpět do oběhu pacienta, obsahuje až o

64 % TNF méně, až o 53 % méně IL-6 a až o 25 % méně C3a^(21, 28). V současnosti používané filtry cell-saverů tyto cytokiny nedokáží spolehlivě odfiltrovat.

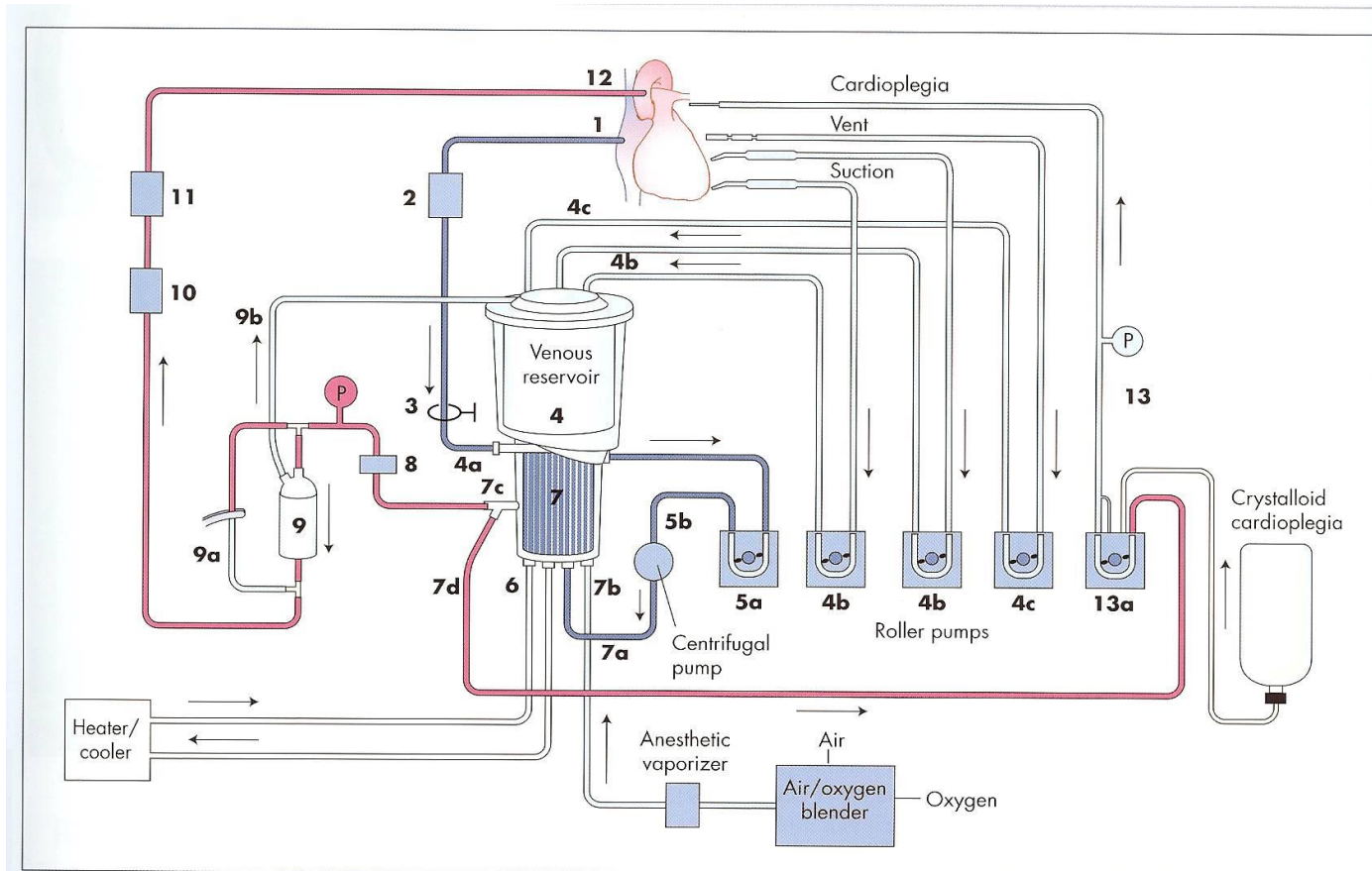
1.3 Mímotělní oběh (MO)

Mímotělní oběh patří dnes mezi základní přístroje využívané v kardiouchirurgii dětí i dospělých^(22, 23). Poprvé byl použit 6. května 1953 v Massachusetts General Hospital v Bostonu v USA profesorem Johnem Gibbonem (ve stejné nemocnici byla 16.10.1846 profesorem Mortonem podána první éterová narkóza). Na našem území poprvé s mímotělním oběhem operoval v roce 1958 profesor Navrátil v Brně. Prvotní myšlenka mímotělní oxygenace krve však pochází již z roku 1812, první válečková rotační pumpa pak byla zkonstruována, vyzkoušena a patentována roku 1855. Dnešní přístroje na mímotělní oběh jsou výsledkem dlouhého vývoje a nejmodernějších technologií vycházejících z bohatého výzkumu⁽²⁴⁾.

Mímotělní oběh zastupuje během operace dva životně důležité orgány – čerpací funkci srdce (pumpa) a výměnu krevních plynů kyslíku a oxidu uhličitého jako plíce (oxygenátor) (heart-lung machine, angl.)^(23, 26). Velmi zjednodušeně sestává z žilních kanyl, kterými je odkysličená krev nasycená oxidem uhličitým z těla (většinou drenáží dolní a horní duté žíly) odváděna k oxygenátoru, vlastního oxygenátoru, a čerpadla, které již okysličenou krev zbavenou oxidu uhličitého přivádí arteriálními kanylami zpět do těla pacienta (většinou do vzestupné aorty) (obrázek 3). Plocha oxygenátoru je cca 8m², plocha všech používaných kanyl je cca 4m². Krev se tak na své cestě mimo tělo pacienta a následně zpět do něj setkává s obrovskou plochou cizorodého materiálu (obrázek 5), což vede k aktivaci řady patofyziologických mechanismů^(19, 20, 25, 26). Mezi další vlivy, které zasahují do fyziologie hemostázy patří hemodiluce, hypotermie, heparinizace, konzumpce hemostatických faktorů a v neposlední řadě i chirurgické trauma *per se*^(25, 26).

obrázek 3

Schéma mimotělního oběhu



Reves JG, Atlas of Cardiothoracic Anesthesia, Springer 2009, 152. ISBN 978-57340-278-1

1.4 Patofyziologie koagulace při mimotělním oběhu

Od roku 1953, kdy byl mimotělní oběh poprvé použit, došlo v chirurgických postupech, anesteziologickém přístupu i pochopení patofyziologických mechanismů k velkému pokroku, který se projevil také významně nižší úmrtností ⁽²⁴⁾. I jinak velmi úspěšné kardiochirurgické zákroky jsou však stále v některých případech zatíženy velikou krevní ztrátou ^(22, 27). Do mechanismu tvorby krevního koagula a tím hemokoagulace (obrázky 6 - 10) je zasahováno i kvůli samotnému mimotělnímu oběhu. Před jeho započítím je nutné zajistit plnou heparinizaci, tzn. podat heparin v dávce 1- 3mg/kg z důvodu zabránění vzniku koagula v oxygenátoru i uvnitř kanyl ^(23, 26). Úroveň antikoagulace se hodnotí podle ACT (Activated Clotting Time). Fyziologická hodnota ACT je 80 – 120 s. Minimální hodnota ACT pro mimotělní oběh se uvádí 300 s, bezpečná pak 480 s. Po ukončení mimotělního oběhu se heparin antagonizuje protaminsulfátem v dávce 1:1-1,5. V praxi to znamená podat 1 – 3 mg/kg protaminsulfátu, který zajistí návrat hodnoty ACT k normě. Velmi často jsme ale svědky tzv. rebound fenoménu, který je dán delším biologickým poločasem heparinu než jeho antidota a také jeho opožděným uvolňováním z tkání. Po zahájení mimotělního oběhu jsou pak všechny komponenty koagulačního systému (plasmatické faktory, krevní destičky, složky fibrinolýzy) vystaveny kontaktu s cizorodým materiálem ^(26, 28). Mimotělní oběh je před zahájením naplněn krystaloidním nebo koloidním roztokem, u dětí alogenní krví. Celkový objem této náplně (priming) je u dospělých přibližně 1500ml, u dětí přibližně 500ml (menší oxygenátor, kratší systém hadic). V průběhu celé operace je pak dospělému pacientovi podáno až 2500ml náhradních roztoků. Spuštěním mimotělního oběhu tak dochází k hemodiluci (až na polovinu původních hladin) ⁽⁹⁾, hypotermii hluboko pod 37°C (standardně 32°C, při speciálních technikách jakými je srdeční zástava v hluboké hypotermii – DHCA - až 24°C), která je sice součástí operačního protokolu, avšak zásadně ovlivňuje

koagulační kaskádu. Ta je spolupodmíněna sekvencí enzymatických dějů závislých na konstantní teplotě, adsorpcí a konzumpcí koagulačních faktorů na cizorodém materiálu mimotělního oběhu, uvolněním vaskulárního t-PA k již přítomnému tkáňovému t-PA a TF uvolněným kožním řezem (obrázek 8), sternotomií a preparací v mediastinu ^(5, 7, 26). Alterována je i funkce krevních destiček hemodilucí, sekvestrací do jater a produkty fibrinolýzy¹⁴⁾. Dochází tedy ke spuštění celé řady protichůdných a nekoordinovaných patofyziologických mechanismů, které mají společné původce – uvolněný TF, hemodiluci, hypotermii a cizorodý materiál ^(5, 9, 12). Tyto látky na jedné straně cestou TF aktivují vnitřní (chirurgické trauma) i vnější (kontakt s cizorodým materiálem) koagulační kaskádu s tvorbou trombinu a fibrinu (se všemi dalšími důsledky), na straně druhé cestou t-PA aktivují fibrinolýzu a uvolňování dalších působků. Do toho dále zasahují aktivované trombocyty, které tvorbu koagula umocňují a uvolňují PAI-1. Rozjíždí se tak rychlý sled dějů, interakcí a důsledků, které často vedou k masivní pooperační krevní ztrátě s nutností operační revize, která by odhalila a ošetřila zdroj pokračujícího krvácení či zabránila vzniku tamponády perikardu a rozvoji syndromu nízkého srdečního výdeje ^(22, 27). Velká krevní ztráta i operační revize s sebou nese i potřebu alogenní krevní transfuze erytrocytů, čerstvě mražené plasmy a krevních destiček ⁽²⁸⁾ se všemi jejich negativními důsledky na hojení rány i vznik pooperačních infekčních komplikací ^(10, 13, 28, 29, 30). V některých případech jsme nuceni podat i koncentráty koagulačních faktorů ⁽³¹⁾.

1.5 Cell saver – rekuperátor krve

Tento přístroj slouží k rekuperaci pacientovy krve při výkonech, které jsou zatížené velkou krevní ztrátou (obrázek 4). Kontraindikacemi jeho užití jsou sepse a maligní onemocnění. Krev z operační rány je odsávána do rezervoáru s objemem cca 2 litry, kde je smíchána s antikoagulantem (nejčastěji heparinem). Speciální filtr odstraní makroskopická

koagula a tkáňový detritus. Po naředění sterilním roztokem 0,9 % NaCl je krev nasáta do centrifugy. Erytrocyty, jako největší pevné součásti krve, jsou odstředivou silou vymístěny k zevní stěně rotoru, ostatní součásti – bílé krvinky, krevní destičky, proteiny, koagulační faktory a antikoagulant jsou odvedeny do odpadního vaku. Erytrocyty jsou následně odvedeny do zevního vaku, ze kterého mohou být okamžitě transfundovány zpět do oběhu pacienta. Výťažnost je přibližně 25 - 30 %, hematokrit retransfuze se pohybuje okolo 45 – 65 % a doba použitelnosti cca 6 hodin. Velkou výhodou je, že erytrocyty neztrácejí 2,3-difosfoglycerát nezbytný pro správný přenos kyslíku. Nevýhodou naopak je, že současné filtry nedokáží odfiltrovat tkáňový faktor a cytokiny ⁽⁴⁾.

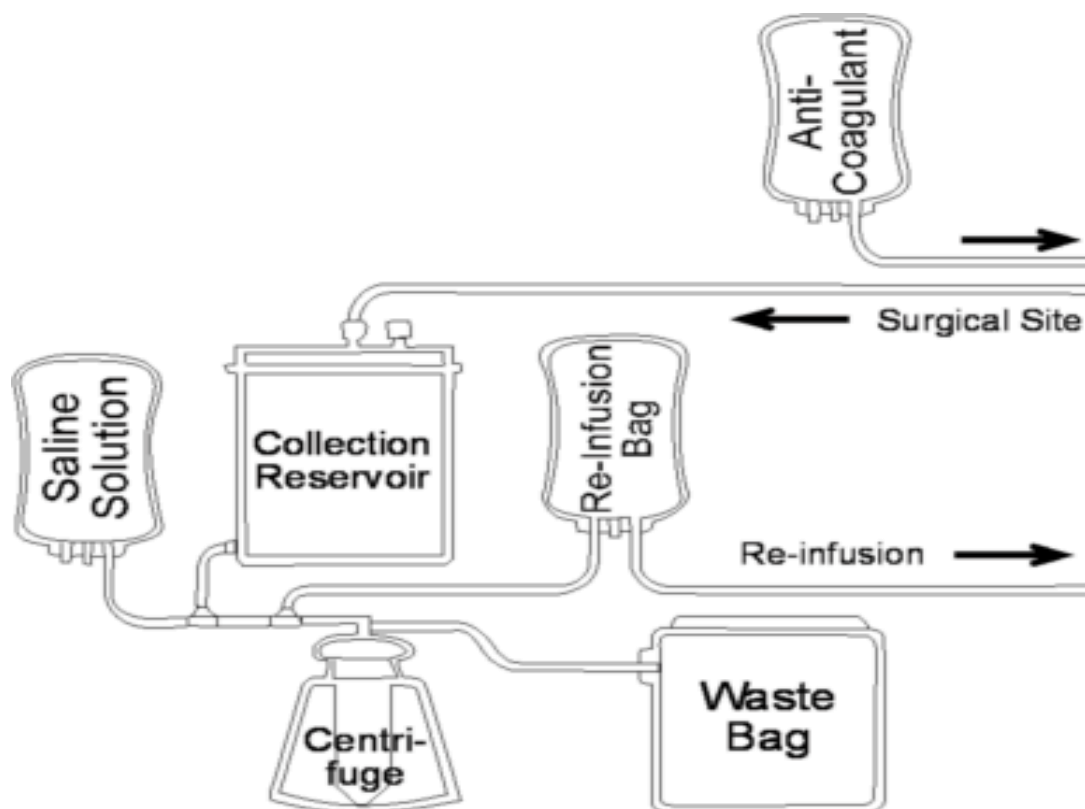
1.6 Patofyziologie hemokoagulace při použití cell saveru

Podobně jako u mimotělního oběhu i u cell saveru mají všechny součásti, kterými teče krev, syntetický povrch, který není heparinizován. Samotná krev obsahuje tkáňový faktor uvolněný chirurgickou incizí, všechny hemokoagulační faktory a cytokiny vyplavené v reakci organismu na trauma. Po styku krve s umělým povrchem příslušenství cell saveru dochází na ploše velikosti cca 1,5m² k vychytání faktoru XII, von Willebrandtova faktoru a fibrinogenu. Krevní destičky adherují vazbou na fibrinogen k umělému povrchu a v průběhu 1 – 2 minut se jejich koncentrace v cirkulující krvi snižuje až o 30 – 50 % ⁽³²⁾. Krevní destičky navíc uvolňují z α -granulí destičkový faktor 4, β -tromboglobulin a destičkový růstový faktor, čímž se zvyšuje jejich koncentrace v cirkulující krvi. Protože fibrinogen prochází strukturálními změnami, ustává následně i další adheze krevních destiček. V té chvíli je již umělý povrch pokryt vrstvou koagula a k dalšímu ovlivňování hemokoagulace již nedochází ⁽³²⁾. Filtr cell saveru dokáže odstranit větší koagula a komplexy sloučenin, tkáňový faktor a cytokiny a uvolněné plasmatické koagulační faktory však odfiltrovat nedokáže. Ty jsou s rekuperovanými erytrocyty podány zpět do systémové cirkulace pacienta, kde následně

umocňují hemokoagulační dysbalanci, která ve svém výsledku snižuje pevnost vzniklého koagula a může přispět k pooperačním krvácivým komplikacím ⁽³³⁾ .

obrázek 4

Schéma cell saveru



Reves JG, Atlas of Cardiothoracic Anesthesia, Springer 2009, 152. ISBN 978-57340-278-1

obrázek 5

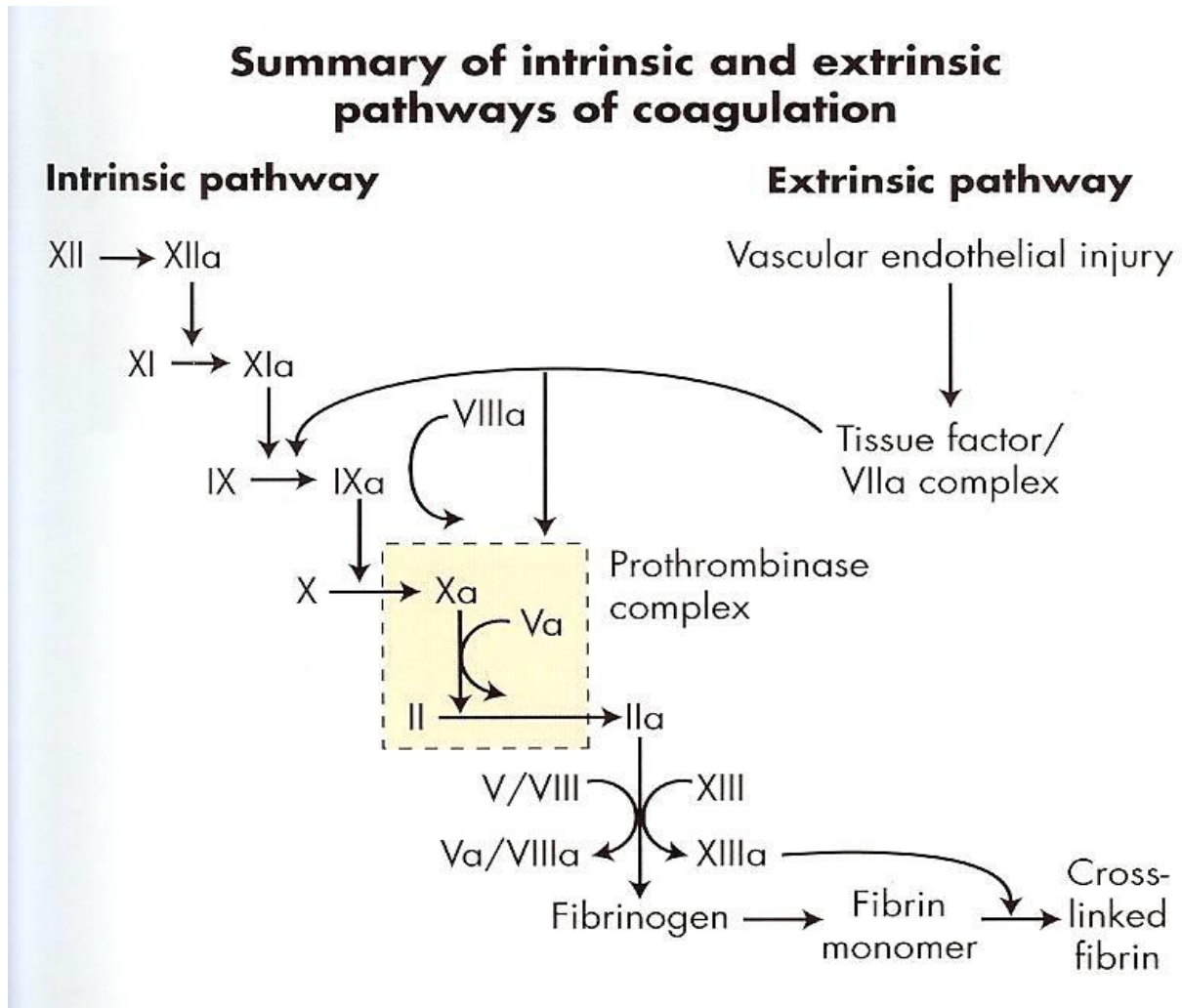
Hrudky fibrinogenu vychytané na umělém povrchu



Reves JG, Atlas of Cardiothoracic Anesthesia, Springer 2009, 181. ISBN 978-57340-278-1

obrázek 6

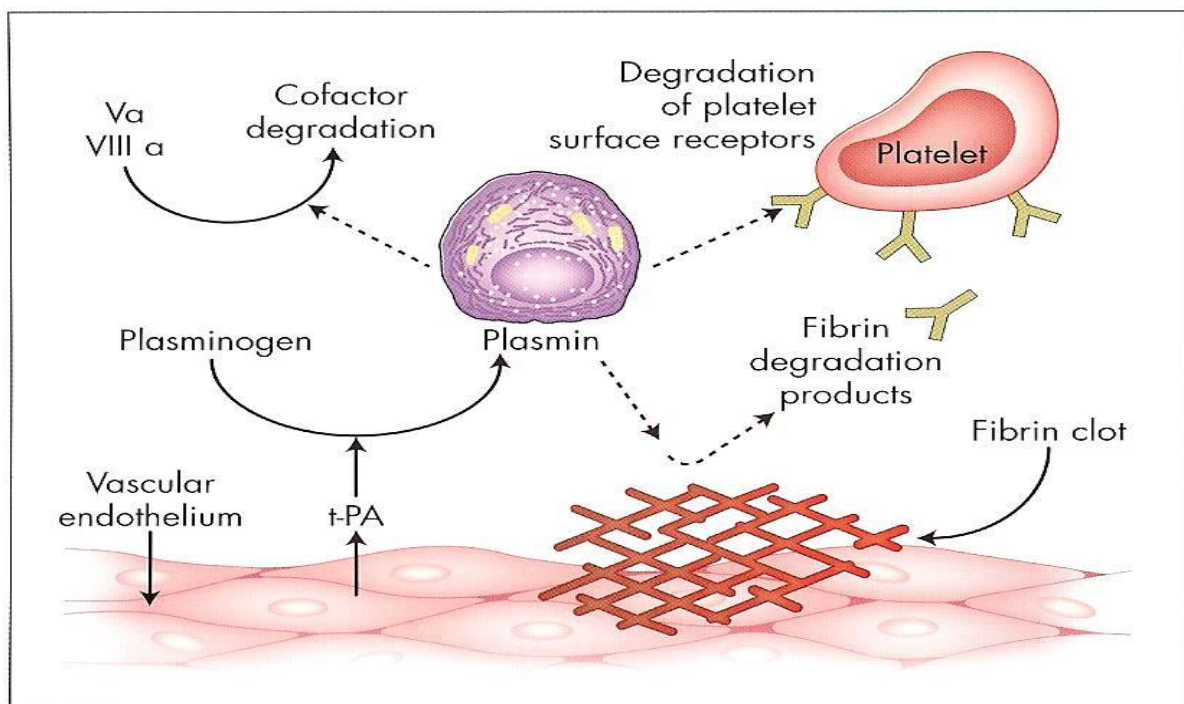
Tvorba koagula



Reves JG, Atlas of Cardiothoracic Anesthesia, Springer 2009, 178. ISBN 978-57340-278-1

obrázek 7

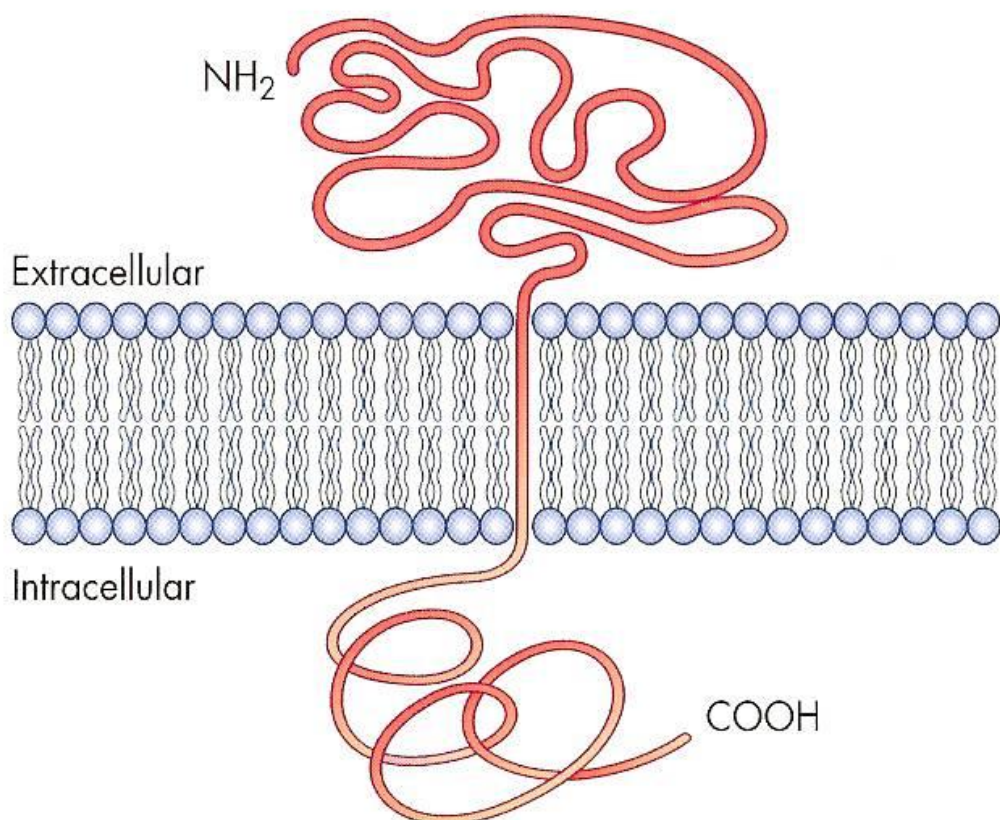
Zjednodušené schéma degradace krevního koagula



Reves JG, Atlas of Cardiothoracic Anesthesia, Springer 2009, 180. ISBN 978-57340-278-1

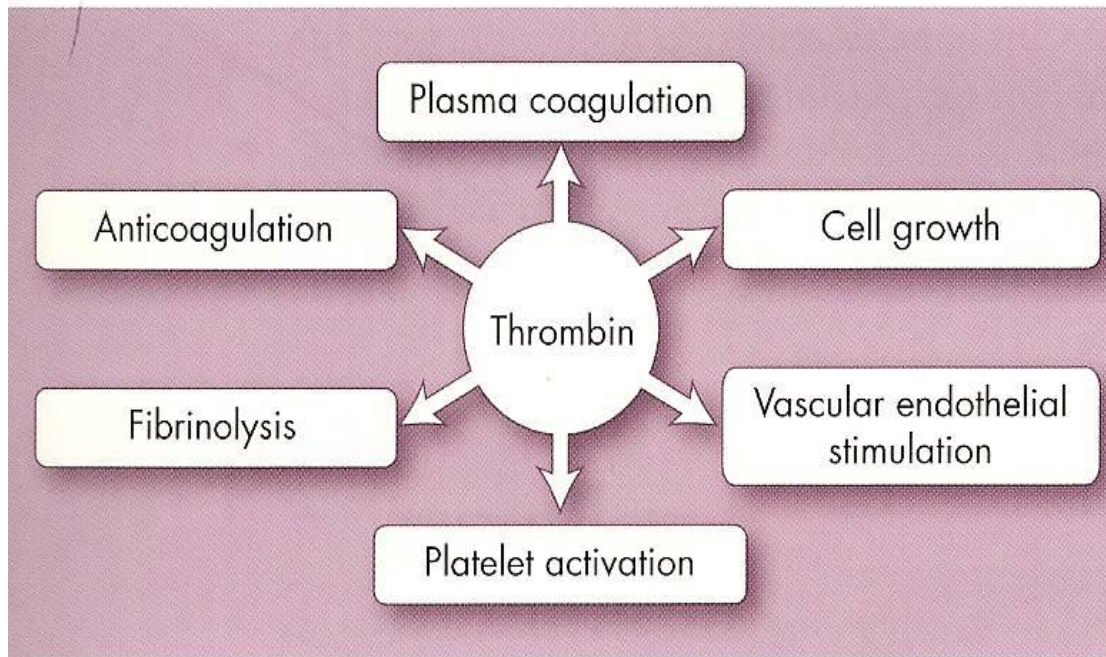
obrázek 8

Struktura tkáňového faktoru



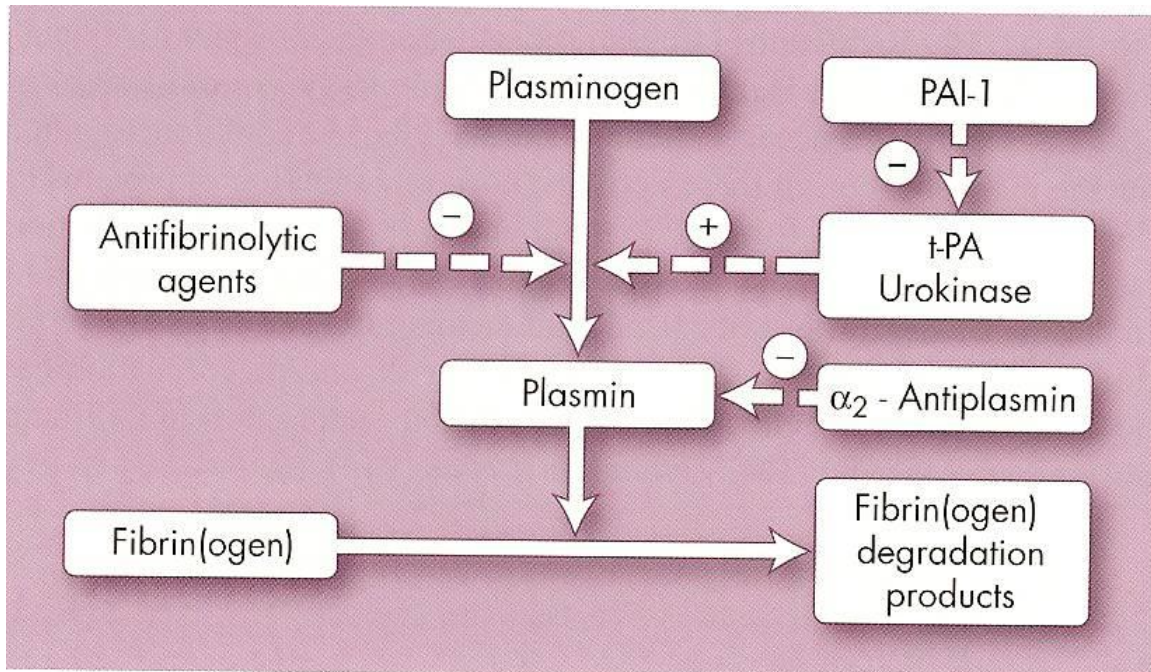
Reves JG, Atlas of Cardiothoracic Anesthesia, Springer 2009, 178. ISBN 978-57340-278-1

obrázek 9 Funkce trombinu



Reves JG, Atlas of Cardiothoracic Anesthesia, Springer 2009, 178. ISBN 978-57340-278-1

obrázek 10 Zjednodušené schéma fibrinolýzy



Reves JG, Atlas of Cardiothoracic Anesthesia, Springer 2009, 179. ISBN 978-57340-278-1

1.5 Tromboelastografie (TEG)

1.5.1 Metodika TEG

Tromboelastografie měří viskoelastické vlastnosti krve *in vitro*. Jedinečnost této metody, na rozdíl od ostatních vyšetření, která hodnotí pouze jednu část celého procesu hemokoagulace, je, že výsledkem TEG vyšetření dostaneme obraz celé souhry koagulačních, antikoagulačních a fibrinolytických procesů v čase v souvislosti a eventuální anémií, tělesnou teplotou pacienta a stavem acidobazické rovnováhy. TEG také zobrazuje stabilitu výsledného koagula. K dispozici jsou přístroje, které využívají různá technická řešení. Nejrozšířenějším je přístroj TEG® Coagulation Analyzer series 5000 (Haemoscope Corp., Niles, IL, USA), který používáme i na našem pracovišti. Základní součástí přístroje je kyveta ohřátá na 37°C, která obsahuje vzorek vyšetřované krve o přesně daném objemu 0,36 ml. Do kyvety je zanořen měřicí trn. Motorek zajišťuje rotaci kyvety se vzorkem krve s úhlovou amplitudou 4°45'. Každá rotace trvá 10 vteřin, interval mezi rotacemi trvá jednu sekundu. Měřicí trn je volně ponořen do vyšetřované krve a je snímán jeho pohyb. Vznikající fibrinová vlákna omezují pohyb trnu, který v pohybu zaostává za pohonnou jednotkou. Elektromagnetický snímač zaznamenává tyto změny, které jsou následně počítačově zpracovány a graficky vyjádřeny v podobě tromboelastografické křivky v čase. Ve fázi trombolýzy se pevnost koagula zmenšuje. To je opět zaznamenáno a počítačově zpracováno. Vyšetření pomocí TEG tak zaznamenává počáteční tvorbu fibrinu, rychlost tvorby koagula, reakci trombinu a trombocytů i finální trombolýzu koagula. Vyšetřuje se plná krev, 1 ml se přidá do nádoby s aktivátorem (kaolinem). Objem 0,36ml vzorku (nesmí obsahovat bubliny – netřepat) se pipetou přenesse do nativní kyvety. Jinou možností je použití kyvety k heparinázou, která neutralizuje heparin v krvi pacienta nebo tekutině používané k proplachu intravenózně zavedených kanyl. Kyvety s heparinázou jsou modré, kyvety nativní pak průhledné. Vzorek musí být vložen do přístroje

do 4 minut po odběru. Kompletní vyšetření TEG (hodnocení koagulace i následné fibrinolýzy) trvá minimálně 30 minut. Je nutné během vyšetření vyloučit mechanické otřesy, které znehodnocují výsledky. Superpozicí více křivek je možné srovnávat křivky mezi sebou.

1.5.2 Parametry TEG

Grafické znázornění tvorby a rozkladu koagula – křivka TEG – má pět základních částí. Fyziologická křivka je zobrazena na obrázku 11.

Reakční čas – R , je čas od zahájení měření do okamžiku tvorby koagula (amplituda 2mm). Tato doba představuje období formování fibrinu a vypovídá o přítomnosti koagulačních faktorů a jejich inhibitorů. Při deficitu koagulačních faktorů nebo vlivem antikoagulancií (heparinu) se prodlužuje, při hyperkoagulačních stavech se zkracuje. Fyziologická hodnota se pohybuje v rozmezí 5-8 minut.

Čas K – je čas od konce času R do dosažení amplitudy 20mm. Čas K je ukazatelem rychlosti tvorby pevného koagula. Při zvýšené hladině fibrinogenu a vyšším počtu krevních destiček se zkracuje, vlivem antikoagulační léčby se prodlužuje. Jeho fyziologická hodnota se pohybuje v rozmezí 1- 4 minuty.

Úhel α (*alfa*) – vzniká odklonem křivky TEG od horizontální linie v průběhu času R . Obdobně jako čas K informuje o rychlosti tvorby koagula. Při hypokoagulačním stavu, při kterém amplituda nedosáhne maxima 20mm (čas K nelze definovat), je k posouzení stavu koagulace úhel α spolehlivější než parametr K . Fyziologické hodnoty α jsou v rozmezí 50-70°.

Maximální amplituda MA – nejvyšší odchylka křivky TEG. Vypovídá o absolutní pevnosti koagula, která je dána interakcí krevních destiček a fibrínu vazbou na receptory IIb/III.

Čas do dosažení maximální amplitudy - TMA

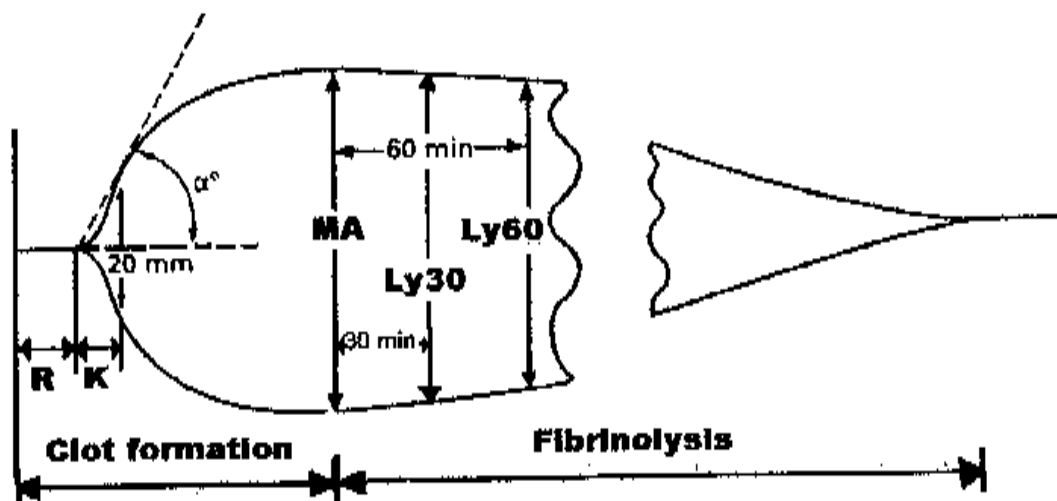
Momentální síla koagula - G, někdy také SEMS (shear elastic modulus strenght) – hodnota vypočítaná z MA, měřená v dynech na centimetr čtverečný. $G = 5,00 \text{ MA}/100 - \text{MA}$. Amplituda o velikosti 50 mm (fyziologická hodnota plné krve) odpovídá SEMS 5,000 dyn/cm². Zvýšení MA z 50 mm na 67 mm odpovídá dvojnásobku zvýšení SEMS. Tento parametr je ve srovnání s MA měřené v milimetrech proto citlivější k odhalení i malých změn síly koagula nebo jeho postupného rozpadu.

Koagulační index – CI, je veličina, která popisuje celkový koagulační stav. Je odvozena od parametrů R, K, MA a úhlu α nativní plné krve. Fyziologické hodnoty CI se pohybují v rozmezí -3,0 - + 3,0. Pro hyperkoagulační stav svědčí hodnoty $CI > 3,0$, pro hypokoagulační pak $CI < 3,0$.

Hodnoty LY30 a LY60 ukazují na procentuální lýzu koagula 30 a 60 minut po dosažení maximální amplitudy MA. Zvýšené hodnoty LY30 a LY60 svědčí pro zvýšenou aktivitu fibrinolýzy. Prokazatelná fibrinolýza má hodnotu $LY30 > 8 \%$ anebo hodnotu $LY60 > 15 \%$.

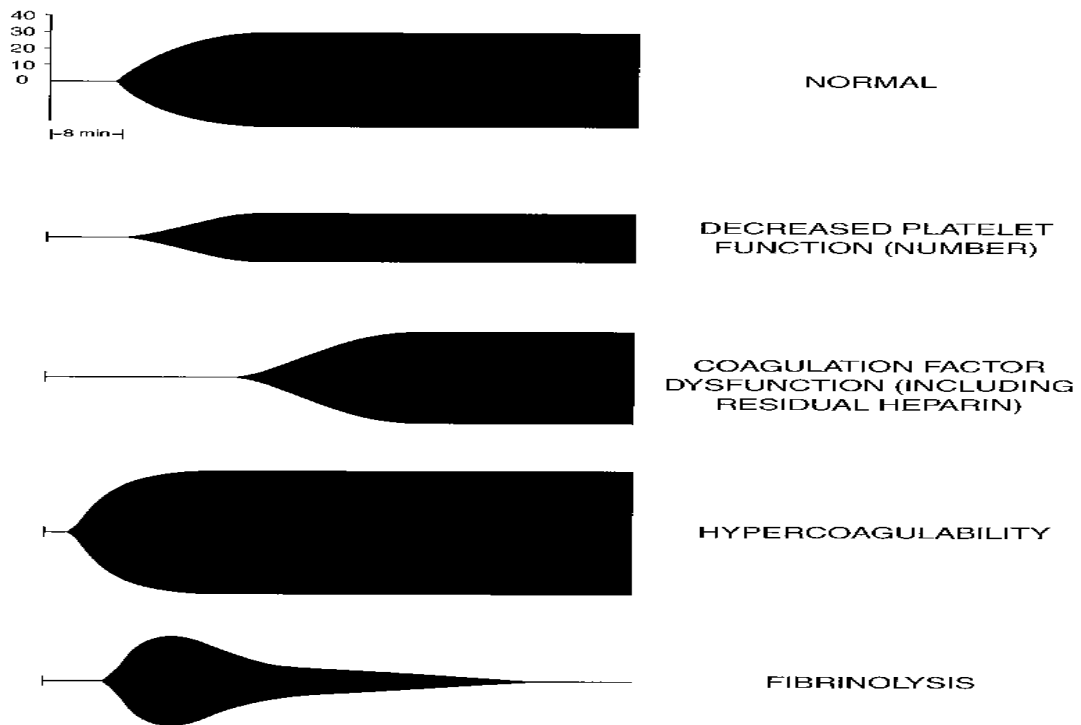
Pro určité typy poruchy koagulace je typický určitý tvar křivky TEG (obrázek 12).

obrázek 11 Fyziologická křivka tromboelastogramu



M.Horáček, K.Cvachovec, The effects of cardiopulmonary bypass with hollow fibre membrane oxygenator on blood clotting measured by thromboelastography, *Physiol Res* 2002, 51: 145-150, strana 146, ISSN 0862-8408

obrázek 12 Typické tromboelastografické křivky



Robert M. Bojar, Manual of Perioperative Care in Adulth Cardiac Surgery, Fifth Edition, 2011, Wiley-Blackwell, ISBN 978-1-4443-3143-1, strana 360.

2. Hypotézy

2.1 Styk krve s výstelkou tělních dutin ovlivňuje hemokoagulační systém.

Při otevření každé tělesné dutiny dochází ke styku krve s její serózní výstelkou a k uvolnění tkáňového faktoru z poraněných tkání. Tkáňový faktor zásadně ovlivňuje hemokoagulační systém pacienta. Krev po styku s výstelkou tělesných dutin obsahuje již po 15ti minutách až 5x vyšší hladinu tkáňového faktoru než je jeho koncentrace v plasmě. Dochází k aktivaci některých cytokinů (TNF, IL-6, C3a). Spouští se patologicky ovlivněná hemokoagulační kaskáda, která negativně ovlivňuje výsledek fyziologických hemokoagulačních mechanismů. K ověření hypotézy a zhodnocení tvorby a degradace krevního koagula jsme použili tromboelastogram. Odděleně jsme zkoumali vzorky u neurochirurgických, nitrohručních a kardiochirurgických výkonů.

2.2 Transfuze rekuperované krve ovlivňuje hemokoagulační systém podobně jako mimotělní oběh.

Po zahájení mimotělního oběhu jsou složky hemokoagulačního systému pacienta vystaveny kontaktu s velkou plochou cizorodého materiálu. Plocha oxygenátoru mimotělního oběhu je cca 8m², plocha všech kanyl je cca 4m². Tím je aktivována řada patofyziologických mechanismů. Do fyziologie hemostázy dále také zasahuje hemodiluce, hypotermie, heparinizace, konzumpce hemokoagulačních faktorů a v neposlední řadě i chirurgické trauma.

U výkonů s předpokládanou velkou krevní ztrátou je krev z perikardu odsávána mimo tělo pacienta, v cell saveru zpracovávána a vracena formou retransfuze nebo přímým podáním do mimotělního oběhu, zpět pacientovi. Nedojde-li k retransfuzi takto zpracované krve, obsahuje krev pacienta o 64 % méně TNF, o 53 % méně IL-6 a až o 25 % méně C3a.

K ověření hypotézy a zhodnocení tvorby a degradace koagula jsme použili tromboelastogram, který jediná hodnotí celou krev v reálném čase. Zkoumali jsme vzorky u kardiochirurgických výkonů.

2.3 Alogenní krevní transfuze zhoršuje hojení operační rány v pooperačním průběhu.

Podání alogenní krevní transfuze má celou řadu nepříznivých důsledků mezi které patří především imunomodulace, která spolupodmiňuje vyšší výskyt infekčních komplikací. Restriktivní podávání alogenních krevních transfuzí se odráží v lepších léčebných výsledcích a nižších celkových nákladech na hospitalizaci. K ověření hypotézy jsme hodnotili počty podaných alogenních krevních transfuzí a léčebné výsledky.

3. Cíl práce

Cílem práce je prokázat, zda styk krve s výstelkou tělních dutin ovlivní hemokoagulaci pacienta, zda mimotělní oběh ovlivní hemokoagulaci pacienta stejně jako cell saver a prokázat, že větší množství podaných alogenních transfuzí negativně ovlivňuje léčebné výsledky.

4. Soubor pacientů a metodika

Do souboru bylo zařazeno 270 po sobě jdoucích pacientů operovaných v období od června 2010 do června 2011 s pomocí mimotělního oběhu nebo bez něj a nebo, kterým byla transfundována krev ze cell saveru. Metodou ke zhodnocení perioperačního stavu hemokoagulace byla tromboelastografie (TEG). Výhodou této metody je, že vyšetřuje vzorek plné krve a ve výsledku je zohledněn nativní počet krevních elementů, koncentrace hemokoagulačních působků, teplota krve a eventuální diluce a změny pH. Umožňuje analyzovat rychle se měnící koagulační profil v různých fázích výkonu. Je doposud nejlepším prediktorem pooperačního krvácení a s přesností 87 % dokáže nejlépe odlišit chirurgický zdroj krvácení od jiné příčiny. K hodnocení léčebného výsledku po podání alogenních krevních transfúzí byl výskyt pooperační mediastinitidy, resp. dehiscence sternotomie po výkonu. Bylo postupováno v souladu se závěrem Etické komise FN v Motole. Pro všechny statistické analýzy jsme použili software Microsoft Excel a SPSS 17,0 pro OS Windows. Výsledky jsme považovali za statisticky významné, pokud bylo $P \leq 0,05$.

Všem pacientům byla podána standardní doplňovaná celková anestézie. Úvod hypnomidátem 0,15 mg/kg, svalová relaxace rocuroniem 0,5 mg/kg a dále pak v udržovací dávce 0,2 mg/kg/hod, analgésie sufentanilem 0,15-0,3 ug/kg/hod. Inhalačním anestetikem byl isofluran v koncentraci 0,8 - 1,2 objemových %. U nitrohručních výkonů byla podávána anestézie kombinovaná: celková – na úvod hypnomidát 0,15 mg/kg, svalová relaxace rocuroniem 0,5 mg/kg a dále pak v udržovací dávce 0,2 mg/kg/hod, analgésie sufentanilem 0,15-0,3 ug/kg/hod. Inhalačním anestetikem byl isofluran v koncentraci 0,8 - 1,2 objemových % a epidurální – 10ml marcain 0,5% + sufentanil 50ug do 39ml 0,9 % roztoku NaCl rychlostí 2 – 8 ml/hod.

U pacientů, kteří podstoupili intrakraniální subdurální neurochirurgický výkon ($n=50$) jsme měřili TEG po úvodu do anestézie (průměrně do 30ti minut, medián 27 minut) - vzorek

1, během operace ze vzorku krve odebraného neurochirurgem z nitrolebí -vzorek 2 a následně v závěru výkonu během sutúry kůže - vzorek 3. Výsledky vzorků 1 – 3 jsme vzájemně porovnávali a statisticky hodnotili.

U pacientů, kteří podstoupili nitrohruční výkon ($n=50$) jsme měřili TEG po úvodu do anestézie (průměrně do 30ti minut, medián 26 minut) - vzorek 1, pak ze vzorku krve odebraného chirurgem z hrudní dutiny během výkonu -vzorek 2 a následně v závěru výkonu během sutúry kůže - vzorek 3. Výsledky vzorků 1 – 3 jsme vzájemně porovnali a statisticky zhodnotili.

U pacientů, kteří podstoupili kardiochirurgický výkon revaskularizaci myokardu (CABG) ($n=160$) s mimotělním oběhem ($n_A=100$), u pacientů, kteří byli z kardiochirurgické indikace operováni bez mimotělního oběhu (OPCAB) ($n_B=50$) a pacientům, kteří byli operováni bez mimotělního oběhu avšak s použitím cell-saveru ($n_C=20$) jsme odebrali krev na vyšetření TEG krátce po úvodu do celkové anestézie (průměrně do 30ti minut, medián 22 minut) – vzorek 1, do 20ti minut po ukončení mimotělního oběhu (průměr 10 minut, medián 11 minut) nebo podání celého předpokládaného objemu rekuperované krve (průměrně 480 ml) – vzorek 2 a při sutúře měkkých tkání hrudníku – vzorek 3. Zařazení byli pacienti ve věku 60 – 75 let ($n_s=153$). Zvláštní malou skupinu pak tvořili pacienti nad 75 let věku ($n_g=7$). Výsledky jsme porovnali a statisticky hodnotili jednak v rámci skupin n_A-n_C , mezi skupinami n_s a n_g a s ohledem na průběh operace ve skupinách 1-3.

Zvlášť hodnocenou skupinou byli pacienti starší 75ti let ($n_g=7$), z nichž všichni podstoupili kardiochirurgický výkon s použitím mimotělního oběhu. Starší pacienti jsou podle některých autorů více náchylní k rozvoji patofyziologických reakcí po traumatu^(34, 35).

5. Výsledky

5.1 Neurochirurgie

Porovnáním a statistickým zhodnocením výsledků jsme nezjistili významné rozdíly v průběhu tvorby a degradace koagula. Na základě vyšetření 50ti pacientů jsme neprokázali, že by kontakt krve s durou mater vedl k systémovému ovlivnění hemokoagulace u pacientů, kteří podstupují intrakraniální neurochirurgický výkon ($p \geq 0,3$). Odsátá krev nebyla pacientům vracena do oběhu.

tabulka 1)

Výsledky TEG v neurochirurgii, uvedené hodnoty jsou průměry a SD

vzorek	R	K	MA	LY 30	P_{LY30}
1 (n=50) po úvodu do CA	28,4 0,21	12,6 0,19	51,4 0,16	1,84 0,08	porovnávané vzorky
2 (n=47) během výkonu	23,7 0,17	10,2 0,10	50,4 0,22	1,49 0,06	1:2 0,3 2:3 0,6 1:3 NA
3 (n=50) sutúra rány	27,6 0,15	12,1 0,11	50,1 0,29	1,65 0,09	

CA = celková anestézie

R = reakční čas od zahájení měření do počátku tvorby koagula

K = čas od konce času R do dosažení amplitudy 20mm

MA = maximální amplituda, nejvyšší odchylka křivky TEG

LY30 = vyjadřuje procentuální lýzu koagula 30 minut po dosažení maximální amplitudy

5.2 Hrudní chirurgie

Porovnáním a statistickým zhodnocením výsledků jsme nezjistili významné rozdíly v průběhu tvorby a degradace koagula. Na základě vyšetření 50ti pacientů jsme neprokázali, že by kontakt krve s pleurální dutinou vedl k systémovému ovlivnění hemokoagulace ($p \geq 0,2$). Odsátá krev nebyla pacientům vracena zpět do oběhu.

Tabulka 2)

Výsledky TEG v hrudní chirurgii ($n_{\Sigma}=50$ – lobektomie $n=17$, pneumonektomie $n=17$, resekce jícnu $n=16$), uvedené hodnoty jsou průměry a SD

vzorek	R	K	MA	LY 30	P_{LY30}
1 ($n_{\Sigma}=50$) po úvodu do CA	29,6 0,22	13,7 0,23	50,8 0,29	1,96 0,11	porovnávané vzorky
2 ($n_{\Sigma}=50$) během výkonu	25,4 0,25	12,4 0,16	52,2 0,34	1,39 0,08	1:2 0,2 2:3 0,4 1:3 NA
3 ($n_{\Sigma}=50$) sutúra rány	28,8 0,28	13,8 0,16	51,6 0,29	1,89 0,10	

CA = celková anestézie

R = reakční čas od zahájení měření do počátku tvorby koagula

K = čas od konce času R do dosažení amplitudy 20mm

MA = maximální amplituda, nejvyšší odchylka křivky TEG

LY30 = vyjadřuje procentuální lýzu koagula 30 minut po dosažení maximální amplitudy

5.3 Kardiochirurgie

Porovnáním a statistickým zhodnocením výsledků jsme zjistili, že mimotělní oběh nemá zásadní vliv na rychlost tvorby a pevnost vzniklého koagula. Významným způsobem však ovlivňuje fibrinolýzu, která je akcentovaná ($p < 0,01$). Transfuze rekuperované krve ze cell-saveru má podobný vliv na hemokoagulační systém pacientů, kteří podstupují srovnatelný kardiochirurgický výkon. Zásadně neovlivňuje rychlost tvorby a sílu vzniklého koagula, avšak akcentuje fibrinolýzu ($p < 0,02$). U pacientů operovaných bez mimotělního oběhu, kterým nebyla podána rekuperovaná krev ze cell-saveru, nedochází k významnému ovlivnění hemokoagulace ($p \geq 0,1$). Nejvýznamnější akcentace fibrinolýzy byla zjištěna u věkové skupiny pacientů nad 75 let, kde bylo změřeno jasné zvýšení LY30 ($p < 0,003$). Soubor však měl jen malý počet pacientů. Hyperfibrinolýza může být spolufaktorem systémové zánětlivé odpovědi organismu a způsobit vyšší celkovou krevní ztrátu se všemi nežádoucími dopady na pacienta ⁽³⁶⁾.

tabulka 3)

Výsledky TEG při mimotělním oběhu ($n_A=100$), uvedené hodnoty jsou průměry a SD

vzorek	R	K	MA	LY30	P_{LY30}
n_A 1 po úvodu do CA	28,4 0,25	16,5 0,30	54,4 0,30	2,5* 0,28	porovnávané vzorky
n_A 2 po ukončení MO	21,7 0,37	10,6 0,34	54,3 0,25	4,9* 0,22	1:2 0,01 2:3 NA 1:3 0,01
n_A 3 sutúra kůže	22,3 0,55	12,4 0,77	54,2 0,57	4,3* 0,49	

CA = celková anestézie

MO = mimotělní oběh

R = reakční čas od zahájení měření do počátku tvorby koagula

K = čas od konce času R do dosažení amplitudy 20mm

MA = maximální amplituda, nejvyšší odchylka křivky TEG

LY30 = vyjadřuje procentuální lýzu koagula 30 minut po dosažení maximální amplitud

tabulka 4)

Výsledky TEG bez mimotělního oběhu ($n_B=50$), uvedené hodnoty jsou průměry a SD

vzorek	R	K	MA	LY30	P_{LY30}
n_B 1 po úvodu do CA	27,4 0,25	15,5 0,14	54,4 0,26	2,4 0,08	porovnávané vzorky
n_B 2 neodebráno	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno	
n_B 3 sutúra kůže	27,4 0,31	15,8 0,37	52,7 0,11	2,3 0,14	1:3 NA

CA = celková anestézie

R = reakční čas od zahájení měření do počátku tvorby koagula

K = čas od konce času R do dosažení amplitudy 20mm

MA = maximální amplituda, nejvyšší odchylka křivky TEG

LY30 = vyjadřuje procentuální lýzu koagula 30 minut po dosažení maximální amplitudy

tabulka 5)

Výsledky TEG bez mimotělního oběhu po podání rekuperované krve ($n_C=20$), uvedené hodnoty jsou průměry a SD

vzorek	R	K	MA	LY30	P_{LY30}
n_C 1 po úvodu do CA	28,4 0,28	16,5 0,27	54,5 0,27	2,5* 0,27	1:2 0,02
n_C 2 po podání retransfúze	22,6 0,65	11,5 0,70	53,7 0,73	4,2* 0,24	2:3 0,1
n_C 3 sutúra rány	26,3 0,45	15,7 0,51	55,5 0,64	3,2 0,18	1:3 0,3

CA = celková anestézie

R = reakční čas od zahájení měření do počátku tvorby koagula

K = čas od konce času R do dosažení amplitudy 20mm

MA = maximální amplituda, nejvyšší odchylka křivky TEG

LY30 = vyjadřuje procentuální lýzu koagula 30 minut po dosažení maximální amplitudy

tabulka 6)

Výsledky TEG u pacientů nad 75 let věku s mimotělním oběhem ($n_s=153$, $n_g=7$), uvedené hodnoty jsou průměry a SD

vzorek	R	K	MA	LY30	P_{LY30}
n_s 1 po úvodu do CA	28,5 0,29	16,1 0,31	54,5 0,28	2,4* 0,18	porovnávané vzorky
n_s 2 po ukončení MO	21,4 0,21	10,4 0,18	54,3 0,41	4,9* 0,25	1:2 0,008
n_g 1 po úvodu do CA	24,2 0,23	10,5 0,17	55,5 0,39	1,9* 0,09	
n_g 2 po ukončení MO	22,7 0,21	8,4 0,19	53,8 0,25	6,1* 0,20	1:2 0,003 $N_s2:2_g2$ 0,04

CA = celková anestézie

MO = mimotělní oběh

R = reakční čas od zahájení měření do počátku tvorby koagula

K = čas od konce času R do dosažení amplitudy 20mm

MA = maximální amplituda, nejvyšší odchylka křivky TEG

LY30 = vyjadřuje procentuální lýzu koagula 30 minut po dosažení maximální amplitudy

6. Klinické důsledky velké krevní ztráty zapříčiněné patologickým ovlivněním hemokoagulace mimotělním oběhem a retransfuzí krve ze cell saveru

Od roku 1957 je nejčastěji užívaným přístupem pro operace srdce střední sternotomie⁽²²⁾. Pooperační komplikace způsobené obtížným hojením této rány se pohybují mezi 1 – 5 %. Jejich následkem dochází k delší a nákladnější hospitalizaci, nehledě na utrpení pacienta. Mezi rizikové faktory pro pooperační dehiscenci sternu patří diabetes mellitus, chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), obezita, perioperační odběr obou prsních tepen, akutně prováděné výkony a resternotomie v časném pooperačním období z důvodu krvácení či tamponády perikardu^(11, 30, 37). Z důvodů, které byly již citovány výše jsou kardiologické výkony zpravidla zatíženy větší krevní ztrátou s nutností podání alogenní krevní transfuze. To je spojeno s řadou nepříznivých důsledků mezi které patří především imunomodulace a vyšší výskyt infekčních komplikací^(10, 12, 30, 37-40). Naopak bylo prokázáno, že restriktivní přístup v podávání alogenních krevních transfuzí s sebou nese lepší léčebné výsledky a nižší celkové náklady na hospitalizaci^(21, 24, 41, 42).

V letech 2003 – 2007 jsem na Klinice kardiiovaskulární chirurgie FNM provedl spolu s kolegy prospektivní observační studii, abych prokázal škodlivost většího množství podaných alogenních krevních transfuzí⁽¹⁰⁾. Do studie bylo zařazeno 1553 pacientů, z nichž u 53 došlo k vážným infekčním komplikacím v ráně po sternotomii. Všichni pacienti byli operováni s pomocí mimotělního oběhu. Charakteristika pacientů je uvedena v tabulce 7.

tabulka 7)

Základní charakteristiky pacientů zařazených do studie

	Dehiscence sternu (n=53)	Bez dehiscence sternu (n=1500)	Hodnota p
Věk (roky)	67 ± 14	65 ± 33	0,103
BMI, kg.m ⁻²	27,6 ± 3,4	26,5 ± 3,6	0,031
Diabetes, n (%)	28 (52,8 %)	643 (42,9 %)	0,272
COPD, n (%)	17 (32,3 %)	184 (12,3 %)	0,033
Ejekční frakce levé komory, %	47	48	0,152
EuroSCORE	4,8 ± 1,2	4,7 ± 1,3	0,098
LIMA + RIMA, n (%)	2 (4%)	90 (6%)	0,324
Krevní ztráta, ml	1480 ± 720ml	790 ± 560 ml	< 0,0002
Re-explorace, n (%)	9 (17.6 %)	127 (8.5%)	< 0,002
Počet podaných erymas, TU	7,6	1,5	< 0,00005

Použité zkratky:

BMI = Body Mass Index; COPD = Chronická obstrukční plicní nemoc; EuroSCORE =

European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; LIMA Levá vnitřní mamární tepna;

RIMA = pravá vnitřní mamární tepna; TU = transfuzní jednotka

Vymazal T. Is Allogeneic Blood Transfusion a Risk Factor for Sternal Dehiscence Following Cardiac Surgery ? A Prospective Observational Study. *International Heart Journal* 2009. 50 (5): 601–607.

Zjistili jsme, že mezi nejzávažnější rizikové faktory vzniku mediastinitidy patří již dlouhodobě známé komorbidity, jako CHOPN ($P = 0,033$), tělesná konstituce vyjádřená BMI ($P = 0,031$) a časná resternotomie provedená z důvodu pooperačního krvácení nebo tamponády perikardu ($P < 0,002$). Diabetes mellitus ($P = 0,272$) a věk pacienta ($P = 0,103$) v našem souboru nebyl statisticky významným faktorem. Jako zcela zásadní riziko vzniku infekčních komplikací nám však vyšla krevní transfuze. U pacientů bez jiných rizikových faktorů je vážné riziko pooperační mediastinitidy spojené s podáním 6ti a více transfuzních jednotek (TU) erymasy ($P < 0,00004$), u pacientů s alespoň jedním rizikovým faktorem pak více než 4 TU erymasy ($P < 0,0006$). Krevní transfuze jako taková tedy jednoznačně vyšla jako nezávislý rizikový faktor ($P < 0,00005$) pro infekční ranné komplikace u pacientů po sternotomii po kardiochirurgickém výkonu - viz tabulka 8⁽¹⁰⁾. Škodlivý vliv alogenní erymasy na dlouhodobé pooperační výsledky (vyšší morbidita a mortalita) prokázali i někteří další výzkumníci⁽⁴³⁻⁴⁵⁾, kteří však, na rozdíl od nás, nehodnotili vztah podaných alogenních erymas na hojení operační rány a výskyt mediastinitidy po kardiochirurgickém výkonu v bezprostředním pooperačním období⁽¹⁰⁾.

tabulka 8)

Rizikové faktory a jejich statistická významnost

Rizikový faktor	Významnost
Diabetes mellitus	p=0,272
věk	p=0,103
COPD	p=0,033
BMI	p=0,031
Re-explorace	p<0,002
Dehiscence vznikla u pacientů bez zde uvedeného rizikového faktoru, kterým bylo podáno 6 \geq TU alogenní erymasy	p<0,00004
Dehiscence vznikla u pacientů s \geq 1 zde uvedeným rizikovým faktorem, kterým byly podány 4 \geq TU alogenní erymasy	p<0,00006
Počet alogenních erymas	p<0,00005

Použité zkratky:

BMI = Body Mass Index; COPD = Chronická obstrukční plicní nemoc; TU = transfuzní

jednotka

Vymazal T. Is Allogeneic Blood Transfusion a Risk Factor for Sternal Dehiscence Following Cardiac Surgery ? A Prospective Observational Study. *International Heart Journal* 2009, 50 (5): 601–607

7. Diskuse

7.1 Styk krve s výstelkou tělních dutin ovlivňuje hemokoagulační systém.

Při každém výkonu v tělní dutině dochází ke styku krve s biologickou membránou a incizí uvolněným tkáňovým faktorem a tím k nastartování patofyziologické reakce tkáňového faktoru a hemokoagulačních mechanismů⁽¹⁻³⁾. Styk krve s tělními dutinami ovlivňuje hemokoagulaci pacientů, je-li tato krev vrácena zpět do cirkulace⁽⁵⁻⁸⁾. Změřili jsme, že nemá významný vliv na rychlost tvorby a pevnost vzniklého koagula. Významným způsobem však aktivuje fibrinolýzu ($p < 0,01$). Nejvýznamnější akcentace fibrinolýzy byla zjištěna u věkové skupiny pacientů nad 75 let, kde bylo změřeno její jasné zvýšení LY30 ($p < 0,003$). Potvrdily se tak závěry i jiných výzkumníků, že starší pacienti jsou více náchylní k rozvoji patofyziologických reakcí po traumatu^(33,34). Náš soubor byl však statisticky velmi slabý.

Hypotézu, že styk krve s výstelkou tělních dutin ovlivňuje hemokoagulační systém, jsme potvrdili jen z části. V případě, že krev z tělní dutiny není vrácena zpět do oběhu pacienta, jeho hemokoagulační systém ovlivněný není. Tkáňový faktor a další působky, které patologicky ovlivňují hemokoagulaci jsou odsáty mimo tělo pacienta a nemohou tudíž hemokoagulaci jakkoliv ovlivnit. Když je však krev z tělní dutiny navracena zpět do oběhu, dochází k akcentaci fibrinolýzy, která může přispět k větším pooperačním krevním ztrátám.

7.2 Transfuze rekuperované krve ovlivňuje hemokoagulační systém podobně jako mimotělní oběh.

Krev se v mimotělním oběhu setkává s obrovskou plochou cizorodého materiálu, což vede k aktivaci řady patofyziologických mechanismů^(19, 20, 25, 26). Mezi další vlivy, které zasahují do fyziologie hemostázy patří hemodiluce, hypotermie, heparinizace, konzumpce hemokoagulačních faktorů a v neposlední řadě i chirurgické trauma^(25, 26). Stejně je tomu i při využití cell-saveru^(4, 21, 28, 33). Krev v perikardu při kardiochirurgickém výkonu obsahuje o 64 % více TNF, o 53 % více IL-6 a až o 25 % více C3a^(21, 28). Z tohoto pohledu je jedno, je-li tato krev cirkulována do těla pacienta mimotělním oběhem nebo jednorázově navracena po zpracování v cell saveru. Patofyziologické mechanismy a množství uvolněných prokoagulačních molekul dostatečné, aby v obou případech způsobily akcentaci fibrinolýzy. Bylo také prokázáno, že krev ze cell saveru obsahuje nízký počet trombocytů. Její následná retransfuze pacientovi způsobí jejich diluci a tím prodlouží dobu potřebnou ke vzniku koagula ($p = 0,03$)⁽³³⁾. Tuto souvislost jsme v naší práci neprokázali.

Potvrdili jsme však hypotézu, že transfuze rekuperované krve ze cell saveru ovlivní hemokoagulační systém podobně jako mimotělní oběh. Podle našich měření zásadně neovlivňuje rychlost tvorby a sílu vzniklého koagula, akcentuje však fibrinolýzu ($p < 0,02$).

7.3 Alogenní krevní transfuze zhoršuje hojení operační rány v pooperačním průběhu.

Z výsledku naší práce vyplývá, že podání více než 6ti TU alogenní krve je nezávislým prediktorem dehiscence operační rány po sternotomii u pacientů po kardiochirurgickém výkonu ($p < 0,00004$). Mezi všeobecně známé rizikové faktory pro pooperační dehiscenci sternu patří diabetes mellitus, CHOPN, obezita, perioperační odběr obou prsních tepen, akutně prováděné výkony a resternotomie v časném pooperačním období z důvodu krvácení či tamponády perikardu ($p > 0,02$)^(11, 30, 37). Transfuze alogenní krve je spojena s řadou nepříznivých důsledků mezi které patří především imunomodulace a vyšší výskyt infekčních komplikací^(10, 12, 30, 37-40, 44). Bylo prokázáno, že restriktivní přístup v podávání alogenních krevních transfuzí s sebou nese lepší léčebné výsledky a nižší celkové náklady na hospitalizaci^(21, 24, 41, 42). Akcentovaná fibrinolýza po retransfuzi krve ze cell saveru nebo po použití mimotělního oběhu jsou spolufaktory větší krevní ztráty po kardiochirurgickém výkonu a zvyšují tak rizika spojená z podání většího množství alogenních krevních transfuzí.

Potvrdili jsme hypotézu, že podání alogenní krevní transfuze zhoršuje hojení rány v pooperačním období.

8. Závěr

Prokázali jsme, že mimotělní oběh ovlivňuje hemokoagulační systém pacienta srovnatelně jako použití cell saveru. Prokázali jsme také, že větší množství podaných alogenních transfuzí negativně ovlivňuje léčebné výsledky.

Samotný styk krve se serózní výstelkou tělesných dutin hemokoagulaci pacienta neovlivní, pokud není vrácena zpět do oběhu, protože tkáňový faktor i další uvolněné cytokiny a další působky nejsou vráceny do těla pacienta. Tak je tomu u neurochirurgických výkonů, výkonů v hrudní chirurgii a operací v kardiochirurgii bez mimotělního oběhu a bez použití cell saveru. Když je ale krev, která byla ze serózní tělní dutiny odsáta a podána zpět pacientovi, uvolněný tkáňový faktor a cytokiny hemokoagulační pacienta významně ovlivní.

Je známo, že stykem krve s výstelkou tělesných dutin a zvláště perikardem dochází k zásahu do hemokoagulačního systému člověka. Při operacích porušením integrity tkání dochází k uvolnění velkého množství tkáňového faktoru. Krev v tělesných dutinách, především jsou-li tyto naplněny krví peroperačně, obsahuje řadu působků a tkáňového faktoru. Je-li tato krev retransfundována do oběhu pacienta, ovlivní jeho hemokoagulační systém. Prokázali jsme, že je především ovlivněna fibrinolýza vzniklého koagula. Prokázali jsme také, že mimotělní oběh ovlivňuje hemokoagulační systém obdobně jako transfúze rekuperované krve. V obou případech je akcentována fibrinolýza. Nejvíce byla ovlivněna u pacientů nad 75 let věku.

Pacienti, kterým je podána vlastní rekuperovaná krev, jsou vystaveni riziku akcentované fibrinolýzy a možné větší krevní ztráty. Pacienti, kteří jsou operováni s mimotělním oběhem jsou vystaveni riziku akcentované fibrinolýzy a možné větší krevní ztráty. Postupem, který nezasahuje do hemokoagulace je operace bez mimotělního oběhu a bez transfúze rekuperované krve.

Akcentovaná fibrinolýza se může spolupodílet na zvýšené pooperační krevní ztrátě, která musí být hrazena alogenními krevními deriváty. Prokázali jsme, že podání více než 6ti mezinárodních jednotek alogenní krevní transfuze je nezávislým rizikovým faktorem vzniku dehiscence operační rány u pacientů po kardiochirurgickém výkonu.

9. Použitá literatura

- 1) Kumar A, Koenig KB, Johnson AR. Inhibition of factor Xa-mediated procoagulant activity of human lung fibroblasts and pleural mesothelial cells. *Eur Respir J.* 1995, 8: 2038-2045
- 2) Civetta, Taylor & Kirby's Critical Care, 4th edition 2009 Lippincott-Raven, strany 739, 740, 800, 2504
- 3) Harrison's Principles of internal medicine, 17th edition, The McGraw-Hill Companies, ISBN 978-0-07-146633-2, strany 364, 365, 367, 736, 739
- 4) Svenmarker S. The inflammatory response to recycled pericardial suction blood and the influence of cell-saving. *Scand Cardiovasc J.* 2003 Jun, 37 (3): 158-164
- 5) Palsgaard-Van Lue A, Strom H, Lee MH. Cellular, hemostatic and inflammatory parameter of the surgical stress response in pigs undergoing partial pericardectomy via open thoracotomy or thoracoscopy. *Surg Endosc* 2007, 21: 185-792
- 6) Hunt BJ. Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. *Ann Thorac Surg* 1998, 65: 712-718
- 7) Dixon B, Santamaria J, Campbell D. Coagulation activation and organ dysfunction following cardiac surgery. *Chest* 2005, 128:229-236
- 8) Borut J, Procoagulant state in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *International Heart Journal* 2009, 50 (5): 591–599
- 9) Kulier A et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2007; 116: 471-479
- 10) Vymazal T. Is allogeneic blood transfusion a risk factor for sternal dehiscence following cardiac surgery ? A prospective observational study. *International Heart Journal* 2009, 50 (5): 601–607

- 11) Parisien Mediastinitis Study Group. Risk factors for deep sternal wound infection after sternotomy: a prospective, multicentre study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111(6): 1200-1207.
- 12) Ranucci M. Allogeneic blood transfusion and infections after cardiac surgery. *Am Heart J* 2007; 153(5): 21-23
- 13) Gunst MA et al. Transfusion of blood products and nosocomial infection in surgical patients. *Current Opinion in Critical Care* 2007; 13: 428-432
- 14) Koch CG et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 2006 ; 34(6):1608-16.
- 15) Gardner TJ. To transfuse or not to transfuse. *Circulation* 2007; 116: 458-460
- 16) Paparella D, Bister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: A review. *Intensive Care Med* 2004, 30:1873-81
- 17) Khalil PN, Ismail M, Kalmar P. Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity after cardiopulmonary bypass. *Tromb Haemost* 2004, 92 (3): 568-74
- 18) Wendel HP, Eckstein FS, Fink E. Increased coagulation and bradykinin-release in shed pleural blood during cardiac surgery. *Immunopharmacology* 1999, 44: 119-122
- 19) Tabuchi N, De Haan J, Boonstra PW. Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass. *J.Thorac.cardiovasc.Surg.* 1993, 106: 828-833
- 20) Tanaka K, Takao M, Yada I. Alteration in coagulation and fibrinolysis associated with cardiopulmonary bypass during open heart surgery. *J.Cardiothorac.Anesth.* 1989, 3: 181-188
- 21) Sirvinskas E et al. Influence of residual blood autotransfused from cardiopulmonary bypass circuit on clinical outcome after cardiac surgery. *Perfusion* 2005; 20(2): 71-5

- 22) Julian OC, Lopez-Belio M, Dye WS et al. The median sternal incision in intracardiac surgery with extracorporeal circulation: a general evaluation of its use in heart surgery. *Surgery* 1957; 42: 753
- 23) Lonský V, *Mimotělní oběh v klinické praxi*, Grada 2004, ISBN 80-247-0653-9
- 24) Rahe-Meyer N, Salomon C, Tokuno ML. Comparative assesment of coagulation changes induced by two different types of heart-lung machine. *Artificial Organs* 2009, 34(1):3-12
- 25) Karkouti K, McCluskey AS, Syed S. The influence of perioperative coagulation status on postoperative blood loss in complex cardiac surgery: A prospective observational study. *Anesth Analg* 2010, 110:1533-40
- 26) Reves JG, *Atlas of Cardiothoracic Anesthesia*, Springer 2009, ISBN 978-57340-278-1
- 27) Wasowicz M, McCluskey SA, Wijeyesundera DN. The incremental value of tromboelastography for prediction of excessive blood loss after cardiac surgery: An observational study. *Anesth Analg* 2010, 111:331-8
- 28) Westenberg M, Coronary surgery without cardiotomy suction and autotransfusion reduces the postoperative systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 2004, 76: 435-38
- 28) Greer SE., New developments in massive transfusion in trauma, 2010 *Curr Opin Anaesthesiol* 23: 246-250
- 29) Rogers MAM, Blumberg N, Saint SK et al. Allogeneic blood transfusions explain increased mortality in women after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J* 2006; 152(6): 1028-1034
- 30) Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, et al. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(2): 527-534

- 31) Griffie MJ., Coagulation management in massive bleeding, 2010 *Curr Opin Anaesthesiol* 23: 263-268
- 32) M.Horáček, K.Cvachovec, The effects of cardiopulmonary bypass with hollow fibre membráně oxygenator on blood clotting measured by tromboelastography, *Physiol Res* 2002, 51: 145-150, ISSN 0862-8408
- 33) Campbell J, Holland C, Richens D. Impact of salvage during cardiac surgery on the thrombelastometric coagulation profile: a pilot study, *Pefusion* 2012 May, 27 (3): 221-4
- 34) Gary, Rebecca PhD, RN, FAHA, Evaluation of frailty in older adults with cardiovascular disease: incorporating physical performance measures, *Journal of Cardiovascular Nursing: March/April 2012 - Volume 27 - Issue 2 - p 120–131*
- 35) Linda P. Fried, Catherine M. Tangen, Jeremy Walston , Frailty in older adults *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* (2001) 56 (3): M146-M157
- 36) Cvachovec K, Horáček M, Vislocký I, A retrospective survey of fibrinolysis as an indicator of poor outcome after cardiopulmonary vypase and a possible early sign of systemic inflammation syndrome, *EJA* 2002, 17, 173-176
- 37) Gårlund B et al. Postoperative mediastinitis in cardiac surgery - microbiology and pathogenesis. *Ann Thorac Surg* 2002; 21: 825-830
- 38) Raghavan M. et al. Anemia, allogenic blood transfusion and immunomodulation in the critically ill. *Chest* 2005; 127(1): 295-307
- 39) Brand A. Immunological aspects of blood transfusions. *Transpl Immunol* 2002;10:183-190
- 40) Vamvakas EC, Carven JH. Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass graft surgery: effect of the length of storage of transfused red cells. *Transfusion* 1999; 39: 701-710

- 41) Leal-Noval SR, Munoz M, Paramo JA, et al. Spanish consensus statement on alternatives to allogeneic transfusion: The Seville document. *TATM* 2006; 8(4): 178-202
- 42) Napolitano LM. Clinical practice guideline: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med* 2009, 37 (12): 3124-3156
- 43) Risnes I. Mediastinitis after coronary artery bypass grafting risk factors and long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2010, 89: 1502-10
- 44) Ferraris VA; Davenport DL; Saha SP; Austin PC; Zwischenberger JB
Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Arch Surg.* 2012; 147(1):49-55 (ISSN: 1538-3644)
- 45) Koch CG., Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. 2006 *Ann Thorac Surg*, 81: 1650-7

10. Seznam publikací, které jsou podkladem k disertaci

Původní práce v časopisech s IF:

1) **Vymazal T**, Filaun M, Horáček M. Impact of retransfusion of blood processed in cell-saver on coagulation versus cardiopulmonary bypass: a prospective observational study using thromboelastography. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013; 157:XX. <http://dx.doi.org/10.5507/bp.2013.012>

2) **Vymazal T**, Horáček M, Duřpekt R. Is Allogeneic Blood Transfusion a Risk Factor for Sternal Dehiscence Following Cardiac Surgery ? A Prospective Observational Study. International Heart Journal, Volume: 50, Issue: 5, Pages 601-607, Published Sept 2009

3) **Vymazal T**, Horáček M, Duřpekt R. Is Allogeneic Blood Transfusion a Risk Factor for Sternal Dehiscence Following Cardiac Surgery ? Vox Sanguinis, Volume: 95, Pages 156, Supplement: Suppl. 1, Published July 2008

4) **Vymazal T**, Horáček M, Duřpekt D. Is allogeneic blood transfusion a risk factor for sternal dehiscence following cardiac surgery? European Journal of Anaesthesiology 2006; 23 (suppl. 38), 1-2

Abstrakta:

1) **Vymazal T**, Horáček M, Duřpekt R, Cvachovec K, XXX.International Congress of ISBT, Macau SAR 7.-12.6.2008

Poster: Is Allogeneic Blood Transfusion a Risk Factor for Sternal Dehiscence in Cardiac Surgery - a prospective study

2) **Vymazal T**, Horáček M a Cvachovec K, III. sjezd České společnosti kardiiovaskulární chirurgie, Brno 6.-7.11.2008

Poster: Strategie podání krevní transfuze

3) Lejsek J, **Vymazal T**, Horáček M, Duřpekt R a Cvachovec K, ICCVA 2006 Praha 2006,

Poster: Is Allogeneic Blood Transfusion a Risk Factor for Sternal Dehiscence in Cardiac Surgery

4) **Vymazal T**, NATA 2005, Praha

Poster: Využití erythropoetinu v prevenci podání krevních transfuzí v kardiouchirurgii

11. Seznam ostatních publikovaných prací v recenzovaných časopisech chronologicky

1) **Vymazal T**, Marková M, Mikešová E

Mesocain and Its Use As a Prevention of Coughing Following Endoscopic Interventions in ENT on Children Anest.Neodkl.Péče, 10, 1999, No.1, p.14-16

2) **Vymazal T**, Mixa V,

Propofol Administration in Children Aged 1-3 Years During Long-term Surgical Procedures Anest.Neodkl.Péče, 11, 2000, No.5, p.27-29

3) Honěk T, Špatenka J, Hlubocký J, Šebesta P, Veselka J, Páleníčková J, Mates M, Kramář J, Jurenka B, **Vymazal T**, Cvachovec K. Náhrada aortální chlopně biologickou protézou s flexibilním stentem Shelhigh SuperFlex. Cor Vasa 2001;43:100-2.

4) Honěk T, Špatenka J, Hlubocký J, Šebesta P, Veselka J, Páleníčková J, Mates M, Kramář J, Jurenka B, **Vymazal T**, Cvachovec K. Náhrada aortální chlopně bioprotézou bez stentu. Cor Vasa 2001;43 (Suppl.):26.

5) Horn M, Burkert J, Honěk T, Vojáček J, Kolesár A, Veselka J, **Vymazal T**, Cvachovec K. Dlouhodobé výsledky revaskularizace myokardu z přední levostranné minitorakotomie bez mimotělního oběhu (MIDCAB) u nemocných s postižením jedné a více tepen. Cor Vasa 2001;43 (Suppl.):27.

6) Špatenka J, Honěk T, Páleníčková J, Burkert J, Veselka J, Popelová J, Vojáček J, **Vymazal T**, Cvachovec K. Současný názor na indikaci aortální alotransplantátu (AAT) a pulmonálního autograftu (PAG) v chirurgii kořene aorty. Cor Vasa 2001;43 (Suppl.):82.

7) Honěk T, Špatenka J, Šebesta P, Veselka J, Páleníčková J, **Vymazal T**, Cvachovec K, Hlubocký J, Horn M. Náhrada aortální chlopně biologickou protézou bez stentu Shelhigh SuperStentless. Cor Vasa 2002;44:96-8.

8) **Vymazal T**, Erythropoetin and its possible use preoperatively in patients undergoing cardiac surgery. Dr.Soliman Fakeeh Hospital Journal, 10, 2002, p.23.-25

9) Josef Veselka, Marek Šetina, Martin Malý, Kateřina Linhartová, Petr Hájek, **Tomáš Vymazal**, Giuseppe Bruschi. Přímá transaortální implantace chlopně do aortální pozice u nemocného po chirurgické revaskularizaci myokardu. *Cor Vasa* 2011, 53(10)574-575

10) Michal Horáček, **Tomáš Vymazal**, Lidocaine not so innocent: Cardiotoxicity after topical anaesthesia for bronchoscopy, *Indian Journal of Anaesthesia* | Vol. 56| Issue 1 | 95-6, Jan-Feb 2012

11) Michal Horáček, **Tomáš Vymazal**, Karel Novotný, František Mošna, Martin Filaun. Současné možnosti anestezie pro karotickou angiochirurgii. *Anest. intenziv. Med.*, 24, 2013, č. 1, s. 14-24

Recenze

Aleš Tomek et al, Neurointenzivní péče, *Mladá fronta* 2012, ISBN 978-80-204-2659-8

12. Seznam použitých obrázků a schémat

obrázek 1	Anatomie pleurální a perikardiální dutiny	10
obrázek 2	Účast tkáňového faktoru (TF) na aktivaci hemokoagulace	11
obrázek 3	Schéma mimotělního oběhu	14
obrázek 4	Schéma cell saveru	17
obrázek 5	Fibrinogén na cizorodém materiálu	18
obrázek 6	Tvorba koagula - zjednodušeně	18
obrázek 7	Degradace koagula – zjednodušeně	18
obrázek 8	Struktura tkáňového faktoru	19
obrázek 9	Funkce trombinu – zjednodušeně	19
obrázek 10	Fibrinolýza – zjednodušeně	19
obrázek 11	Fyziologická křivka tromboelastogramu TEG	21
obrázek 12	Typické křivky tromboelastogramu	23