

**Univerzita Karlova v Praze**

**1.lékařská fakulta**

**Úskalí chirurgické léčby chronické  
tromboembolické plicní hypertenze  
z pohledu anesteziologa**

**Disertační práce**



**MUDr. Jan Kunstýř**

**Postgraduální doktorské studium v biomedicině**

**Oborová rada 17: Experimentální chirurgie**

**předseda: Prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.**

**Obsah:**

- 1. Úvod** s.5
- 2. Cíle práce** s.8
- 3. Publikace autora**
- 3.1** Jansa P, Lindner J, Aschermann M, Paleček T, Škvařilová M, Horák J, Bečvář R, Tezová D, Heller S, Kovařík A, Ambrož D, **Kunstýř J**, Linhart A. *Zkušenosti s centralizací pacientů s plicní hypertenzí v České republice.* s.10
- 3.2** Škvařilová M, Jansa P, Lindner J, **Kunstýř J**, Mayer E, Heller S, Paleček T, Aschermann M, Tošovský J. *Nové možnosti v léčbě chronické tromboembolické plicní nemoci v České republice.* s.17
- 3.3** Lindner J, Jansa P, **Kunstýř J**, Bláha J, Rubeš D, Grus T, Linhart A, Kubzová K, Ambrož D, Tošovský J, Aschermann M. *Chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze.* s.25
- 3.4** Lindner J, Jansa P, **Kunstýř J**, Bláha Jan, Grus T, Mlejnský F, Heller S, Škvařilová M, Ambrož D, Tošovský J, Aschermann M, Linhart A, Křivánek J, Vítková I, Stříteský M. *Plicní endarterektomie – chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze.* s.31
- 3.5** Paleček T, Jansa P, Lindner J, **Kunstýř J**, Škvařilová M, Keller S, Grus T, Tošovský J, Linart A, Aschermann M. *Plicní endarterektomie v léčbě chro-*

*nické tromboembolické plicní hypertenze: Echokardiografické sledování u prvních nemocných operovaných v České republice.* s.37

3.6 Lindner J, Jansa P, **Kunstyr J**, Mayer E, Blaha J, Paleček T, Aschermann M, Grus T, Ambroz D, Tosovsky J, Vitkova I. *Implementation of a new programme on surgical treatment of CTEPH in the Czech Republic – pulmonary endarterectomy.* s.39

3.7 Lindner J, Jansa P, **Kunstýř J**, Mayer E, Grus T, Heller S, Paleček T, Linhart A, Aschermann M, Tošovský J. *Naše první zkušenosti s plicní endarterektomií u chronické tromboembolické plicní hypertenze.* s.44

3.8 **Kunstýř J**, Lindner J, Jansa P, Mayer E, Kotulák T, Lipš M, Bláha J, Rubeš D, Matias M, Stříteský M. *První endarterektomie arterie pulmonalis v České republice - Kasuistika.* s.48

3.9 **J Kunstýř**, J Bláha, J Lindner, P Jansa, T Kotulák, M Lipš, D Rubeš, M Matias, T Čermák, J Kubátová, P Kopecký, M Stříteský. *Pulmonary endarterectomy in Czech Republic.* s.52

3.10 **Kunstýř J**, Bláha J, Lindner J, Kotulák T, Lipš M, Rubeš D, Matias M. *Plicní hypertenze – 17 měsíců zkušeností s PEA.* s.54

3.11 Stritesky M, Semrád M, <b>Kunstyr J</b> , Hajek T, Demes R, Tosovsky J. <i>On-pump cardiac surgery in a conscious patient using a thoracic epidural anesthesia – an ultra fast track metod</i>	s.57
3.12 <b>J Kunstyr</b> , D Rubes, J Lindner, J Blaha, M Matias, T Kotulak, M Lips, M Stritesky, T Grus. <i>High Thoracic Epidural Anaesthesia in Pulmonary Endarterectomy.</i>	s.62
3.13 <b>J Kunstýř</b> , J Lindner, D Rubeš, J Bláha, P Jansa , M Lipš, T Kotulák, D Ambrož, M Sřřiteský. <i>Možnosti anestezie u plicni endarterektomie.</i>	s.64
3.14 <b>J Kunstyr</b> , D Lincova, M Mourad, M Lips, T Cermak, T Kotulak, J Blaha, D Rubes, M Matias, M Stritesky. <i>A retrospective analysis of Terlipressin infusion in patients with refractory hypotension after cardiac surgery.</i>	s.66
4. Diskuse	s.86
5. Závěr	s.92
6. Reference	s.94
7. Souhrn v angličtině	s.103
8. Poděkování	s.105

## 1. Úvod

Plicní hypertenze je syndrom, charakterizovaný zvýšením středního tlaku v plicnici nad 25 mmHg v klidu nebo nad 30 mmHg při zátěži. Vzniká jako důsledek onemocnění plic, srdce nebo v souvislosti s poruchami regulace dýchání. Poslední klasifikace plicní hypertenze z roku 2003 rozeznává pět kategorií: plicní arteriální hypertenzi (PAH), plicní hypertenzi při onemocnění myokardu nebo chlopenního aparátu, plicní hypertenzi při plicních onemocnění a/nebo při hypoxémii, plicní hypertenzi při chronické tromboembolické plicní nemoci (CTEPH) a konečně plicní hypertenzi z jiných příčin. V posledních letech se zájem soustřeďuje zejména na skupinu PAH a CTEPH. Důvodem je nebývalý pokrok ve farmakoterapii ještě nedávno neléčitelné PAH a možnost kurativní chirurgické intervence u chronické tromboembolické plicní hypertenze (1).

CTEPH je spíše relativně málo diagnostikované než vzácné onemocnění, rozvíjející se na podkladě opakovaných embolizací do malého oběhu. U takto postižených pacientů nedojde z různých příčin ke kompletnímu rozpuštění embolů. Jejich fibrózní přestavbou dochází ke stenózám až obstrukcím větví plicnice, zvyšuje se tlak v malém oběhu, plicní vaskulární rezistence (PVR) a postupně se rozvíjí pravostranné srdeční selhání. Přesná incidence CTEPH není známa, studie však ukazují, že výskyt je mnohem častější, než se odhadovalo a dosahuje až 3.8 % do dvou let po první embolizaci. Příčina není zcela zřejmá a pouze v menšině případů lze identifikovat přítomnost některého hyperkoagulačního stavu. Jedna z teorií vysvětluje vznik tohoto postižení nedostatečnou spontánní fibrinolýzou embolů díky přítomnosti rezistentního fibrinu, či nízké hladině trombomodulinu. Diskutuje se také o vlivu reakcí na uvolněné cytoki-

ny po primární embolizaci nebo o podílu endoteliální dysfunkce plicních cév v patofyziologii tohoto onemocnění. Na výsledném rozvoji vysokého tlaku v malém oběhu se určitou měrou podílí také remodelace plicních tepen. CTEPH má bez chirurgické léčby velmi špatnou prognózu a nemocní se středním tlakem v plicnici nad 50 mmHg se dožijí 5 let s pravděpodobností pouze 10%. Konzervativní léčba je přitom, v porovnání s léčbou jiných typů plicní hypertenze, velmi omezená. Zahnuje především antikoagulaci, dlouhodobou oxynoterapii a léky užívané v léčbě chronického srdečního selhání – diuretika, pozitivně inotropní látky a ACE-inhibitory. Mezi specifická léčiva v poslední době aplikovaná u tohoto onemocnění patří analoga prostacyklinů. Perkutánní balonková atriální septostomie nezlepšuje signifikantně prognózu nemocných s CTEPH a transplantace plic je účinná, ale nabízí, díky omezenému počtu dárců, řešení jen malému množství pacientů. Navíc jsou její výsledky zatíženy poměrně vysokou mortalitou (2).

Enderterektomie arteria pulmonalis (PEA) představuje potenciálně kurativní metodu léčby CTEPH pro vybrané nemocné. Je známá a používaná již od 60.let minulého století, ale většího rozšíření doznala až v posledních 20 letech, poté, co byla technika operace detailně rozpracována do současné podoby prof. Jamiesonem. Do dnešní doby bylo na pracovištích s různou kapacitou odoperováno okolo 3000 pacientů. Mortalita se pohybuje mezi 5 a 24 % a většinou je nepřímo úměrná počtu odoperovaných nemocných v daném centru (3,4).

Základním předpokladem pro úspěch celého programu PEA je multidisciplinární spolupráce kardiologů, radiologů, chirurgů a anesteziologů-intenzivistů. Společné úsilí vede ke stanovení přesné diagnózy a ke správnému

výběru vhodných kandidátů operace. Kooperace týmu během samotného výkonu a v časném pooperačním období pak garantuje nejlepší možný výsledek pro daného pacienta.

Principem operace je obnovení plicní perfuze odstraněním fibrózně změněných částí stěny cév spolu s rovněž fibrózně přeměněnými tromby, které obliterují lumen tepen. Operace probíhá s použitím mimotělním oběhu. Důležitou podmínkou úspěšné a bezpečné endarterektomie je přehlednost a dokonalá viditelnost periferních větví plicnice v operačním poli. Abychom této viditelnosti dosáhli, je standardní technikou použití cirkulační zástavy v hluboké hypotermii. Zchlazení organismu na 16 – 18 st.C je vitálně důležité pro ochranu viscerálních orgánů a především mozku před následky zhruba 40 minutové cirkulační zástavy, během které je kompletně zastavena perfuze přístrojem pro mimotělní oběh. Vzhledem k významným hemodynamickým a teplotním změnám, ke kterým dochází v průběhu operace, i vzhledem k samotné délce výkonu musí být pacienti komplexně invazivně monitorováni (centrální žilní+arteriální+plicnicové tlaky, saturace krve z jugulárního bulbu). Také je neinvazivně sledována elektrická aktivita mozku bispektrální analýzou a teplota těla na 3 místech – v nasopharyngu, rektu a v močovém měchýři.

Po zchlazení pacienta na cílovou teplotu a podání farmakologické protekce CNS probíhá zástava a samotná endarterektomie. Mezi zákrokem na pravé a levé straně je obnovována cirkulace mimotělním oběhem a prováděna reperfúze za sledování hodnot bispektrální analýzy a saturace krve odebrané z jugulárního bulbu. Po dokončení sutury plicnice se opět rozbíhá mimotělní oběh a nemocný je ohříván. Jakmile je dosaženo normotermie je nemocný zpravidla připraven na odpojení od mimotělního oběhu a dokončení operace.

V časném pooperačním období jsou nemocní nejčastěji ohroženi reperfúzním poškozením dříve chronicky neprokrvených partií plic, které se projeví edémem, lokalizovaným v oblastech s provedenou endarterektomií. Další časnou komplikací, k níž přispívá dlouhá mimotělní cirkulace, je akutní renální insuficience s nutností zavedení dočasné eliminační metody.

Po úspěšné PEA dochází k významnému klinickému zlepšení, které se projeví normalizací tlaků v plicnici a echokardiograficky měřitelným zmenšením pravé komory se současným zlepšením její funkce. Snížení tlakového přetížení pravé komory a zlepšení plnění komory levé vedou k normalizaci jejího tvaru a velikosti (5).

Klíčovým problémem, jak jsme si ověřili i my, je interdisciplinární spolupráce kardiochirurga, kardiologa, radiologa a anesteziologa - intenzivisty optimálně v centru s komplexní zkušeností s problematikou plicní hypertenze. Pouze taková centra mohou nemocným nabídnout komplexní diagnostickou a terapeutickou péči (1.2).

## **2. Cíle práce**

Prvním cílem naší práce byla implementace komplexního programu chirurgické léčby CTEPH fungujícího na Klinice hrudní a srdeční chirurgie Univerzity Johanna Gutenberga v Mainzu do našich podmínek, tj. jeho převzetí, cílená modifikace a rozvoj odpovídající podmínkám Kardiocentra VFN a potřebám našich pacientů – a to jak po stránce diagnostické tak chirurgické i anesteziologicko-intenzivistické.

Dalším cílem naší práce bylo nalezení takového anesteziologického postupu, který by minimalizoval hemodynamickou nestabilitu po úvodu do anestezie a co nejvíce zkrátil dobu strávenou na ventilátoru. Takový postup by



omezil riziko oběhového zhroucení, které hrozí v souvislosti s úvodem do anestezie u chronicky pravostranně selhaného pacienta. Zkrácením doby umělé plicní ventilace by umožnil časnější rehabilitaci a mobilizaci našich pacientů. Umělá plicní ventilace navíc v pooperačním období zvyšuje potřebu sedace pacientů a přináší riziko vzniku plicních infekčních komplikací.

Posledním cílem naší práce bylo, v rámci programu chirurgické léčby CTEPH, nalézt řešení problému spojeného s vazoparalýzou nemocných na mimotělním oběhu. V důsledku jeho působení je u všech těchto pacientů více či méně rozvinut proces vazodilatace, který, není-li rychle adekvátně léčen může vyústit až ve vazodilatační šok. Jednou z jeho příčin je snížení hladiny hormonu neurohypofýzy vasopresinu a jeho relativní deficit vlivem prodloužené mimotělní cirkulace. Standardním postupem je zahájení podpůrné vazopresorické léčby Norepinephrinem, který má však nepříznivé proarytmogenní účinky, přispívá k zvýšení tlaku v plicním řečišti a k udržování zvýšené plicní vaskulární rezistence. To je však velmi nevýhodné u nemocných po PEA především v časném pooperačním období, kdy se její perzistující vysoká hodnota ukázala být prediktivním faktorem mortality.

### 3. Publikace autora

#### 3.1

### ZKUŠENOSTI S CENTRALIZACÍ NEMOCNÝCH S PLICNÍ HYPERTENZÍ V ČESKÉ REPUBLICE

Pavel JANSA<sup>1</sup>, Jaroslav LINDNER<sup>2</sup>, Michael ASCHERMANN<sup>1</sup>, Tomáš PALEČEK<sup>1</sup>, Marcela ŠKVAŘILOVÁ<sup>1</sup>, Jan HORÁK<sup>1</sup>, Radim BEČVÁŘ<sup>3</sup>, Dana TEGZOVÁ<sup>3</sup>, Samuel HELLER<sup>1</sup>, Aleš KOVAŘÍK<sup>1</sup>, David AMBROŽ<sup>1</sup>, Jan KUNSTÝŘ<sup>4</sup>, Aleš LINHART<sup>1</sup>

#### Experiences with centralization of patients with pulmonary hypertension in Czech Republic

(Z<sup>1</sup> II. Interní kliniky kardiologie a angiologie Všeobecné fakultní nemocnice a I. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, přednosta prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., F.E.S.C., z<sup>2</sup> II. chirurgické kliniky kardiiovaskulární chirurgie Všeobecné fakultní nemocnice a I. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, přednosta doc. MUDr. Jan Tošovský, CSc., z<sup>3</sup> Revmatologického ústavu v Praze, přednosta prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., a z<sup>4</sup> Kliniky anesteziologie a resuscitace Všeobecné fakultní nemocnice a I. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, přednosta MUDr. Martin Sříteský, CSc.)

#### SOUHRN

**Východisko:** Plícní hypertenze je závažný syndrom s velmi nepříznivou prognózou. Zahrnuje řadu onemocnění, která lze s úspěchem léčit farmaky (skupina plícní arteriální hypertenze – PAH) nebo chirurgicky (chronická tromboembolická plícní hypertenze – CTEPH). Vzhledem ke komplikovanosti diagnostiky a léčby plícní hypertenze je trendem soustředit péči o tyto pacienty do specializovaných center. Autoři prezentují vlastní zkušenosti s centralizací těchto nemocných v České republice.

**Soubor:** Od roku 1998 do dubna 2005 bylo v Centru pro plícní hypertenzi na II. interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze diagnostikováno 71 nemocných s PAH (62 % žen, průměrný věk 47 let) a 25 nemocných s CTEPH (48 % žen, průměrný věk 49 let). Echokardiografický screening PAH byl proveden u 54 pacientů se systémovou sklerodermií.

**Metodika:** Nemocní s PAH byli léčeni na základě testu akutní plícní vazodilatace konvenčně (blokátory kalciových kanálů) nebo prostanoidy (intravenózní epoprostenol, subkutánní treprostínil) a bosentanem. U 1 pacienta s PAH byla provedena balónková atridiální septostomie. K endarterektomii plicnice bylo indikováno 7 pacientů s CTEPH.

**Výsledky:** Dlouhodobá odpověď na léčbu blokátory kalciových kanálů byla přítomna pouze u 5 nemocných s PAH. Při léčbě epoprostenolem byla po 9 měsících zlepšena vzdálenost dosažená při testu šestiminutové chůze průměrně o 174 m, při léčbě treprostínilem o 136 m, a při léčbě bosentanem o 39 m. U 1 pacienta po balónkové atridiální septostomii bylo dosaženo poklesu středního tlaku v plicnici z 55 mm Hg na 45 mm Hg a zlepšení vzdálenosti při testu šestiminutové chůze o 65 m. Mortalita pacientů, u nichž byla provedena endarterektomie plicnice byla nulová. Operací bylo dosaženo prakticky normalizace hemodynamických parametrů v malém oběhu, vzdálenost dosažená při testu šestiminutové chůze se již po měsíci od operace prodloužila průměrně o 155 m.

**Závěry:** PAH je nadále nevléčitelné onemocnění. Moderní farmakoterapie lze však zásadně ovlivnit symptomy a rovněž prognózu choroby. Endarterektomie plicnice je kurativní metodou pro pacienty s CTEPH s chirurgicky dosažitelnou trombotickou obstrukcí plicnice. Centralizace péče o nemocné s plícní hypertenzi

#### SUMMARY

**Background:** Pulmonary hypertension is a serious syndrome with a very unfavourable prognosis. It embraces numerous diseases that can be successfully treated by pharmaceuticals (group of pulmonary arterial hypertension – PAH) or surgically (chronic thromboembolic pulmonary hypertension – CTEPH). Due to the complicated diagnostics and therapy of pulmonary hypertension the care for these patients is concentrated in specialized centres. The authors present their own experiences with the centralization of these patients in the Czech Republic.

**Patients:** From the year 1998 till April 2005 the Centre for Pulmonary Hypertension at II. Internal Clinic of General University Hospital in Prague, 71 patients with PAH (62 % of females, mean age 47 years) and 25 patients with CTEPH (48 % of females, mean age 49 years) were diagnosed. Echocardiographic screening of PAH was conducted in 54 patients with systemic scleroderma.

**Methods:** Patients with PAH were treated based on the test of acute pulmonary vasodilation conventionally (calcium channel blockers) or by prostanoids (intravenous epoprostenol, subcutaneous treprostínil) and bosentan. In 1 PAH patient balloon atrial septostomy was performed. Seven CTEPH patients were indicated for pulmonary endarterectomy.

**Results:** Longterm response to calcium channel blockers treatment was present in only 5 patients with PAH. In epoprostenol treatment the distance achieved at 6-minute walk test was improved in average by 174 m after 9 months, in treprostínil treatment by 136 m and in bosentan treatment by 39 m. After balloon atrial septostomy one patient showed decreased mean pulmonary artery pressure from 55 mm Hg to 45 mm Hg and the distance improvement by 65 m at 6-minute walk test. The mortality of patients who underwent pulmonary endarterectomy equaled zero. The operation resulted in normal hemodynamic parameters in pulmonary circulation, the distance at 6-minute walk test one month since the operation has prolonged by 155 m in average.

**Conclusions:** PAH remains an incurable disease. Modern pharmacotherapy may fundamentally affect the symptoms and the prognosis of the disease. Pulmonary endarterectomy is a curative method for patients with CTEPH with surgically accessible thrombotic obstruction of pulmonary artery. The centralized care for patients

je racionální nutností umožňující získat maximum zkušeností s komplikovanou diagnostikou a ekonomicky mimořádně náročnou léčbou tohoto syndromu.

**Klíčová slova:** plicní hypertenze - plicní arteriální hypertenze - chronická tromboembolická plicní hypertenze - endarterektomie plicnice.

### Úvod

Plicní hypertenze je syndrom charakterizovaný zvýšením středního tlaku v plicnici nad 25 mm Hg v klidu nebo nad 30 mm Hg při zátěži. Vzniká jako důsledek mnoha onemocnění plic, srdce nebo v souvislosti s poruchami regulace dýchání.

Ke zvýšení tlaku v plicnici dochází třemi základními způsoby, které se mohou vzájemně kombinovat: zvýšením plicní cévní rezistence, zvýšením tlaku v zaklínění a zvýšením cévního průtoku.

Od počátku 70. let dvacátého století se datují snahy podrobněji klasifikovat chronickou plicní hypertenzi. Poslední, tzv. Benátská klasifikace plicní hypertenze vznikla v roce 2003. Klasifikace rozeznává pět kategorií: plicní arteriální hypertenzi (PAH), plicní hypertenzi při onemocnění myokardu nebo chlopní levého srdce, plicní hypertenzi při plicních onemocněních a/nebo při hypoxémii, plicní hypertenzi při chronické trombotické a/nebo embolické nemoci a plicní hypertenzi z jiných příčin. Klinické jednotky v každé kategorii mají do jisté míry podobnou patogenezi, kliniku a léčbu.

V posledních letech se zájem soustředí zejména na skupinu PAH a chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi (CTEPH). Příčinou je nebyvalý pokrok ve farmakoterapii ještě nedávno neléčitelné PAH a možnost kurativní chirurgické intervence u chronické tromboembolické plicní hypertenze.

**Farmakoterapie PAH** lze rozdělit na léčbu konvenční, nekonvenční a specifickou. Jako *konvenční* se označuje léčba srdečního selhání, antikoagulační léčba a podání vazodilatačních blokátorů kalciových kanálů u nemocných se zachovalou vazoreaktivitou. Jako *nekonvenční* léčba bývá označována kontinuální intravenózní léčba analogem prostacyklinu - epoprostenolem, především pro komplikovaný způsob podání, které zahrnuje nutnost implantace tunelizovaného centrálního žilního katétru a kontinuální dávkování léku malou přenosnou infúzní pumpou. Za *specifickou* léčbu se považuje léčba analogy prostacyklinu (zminěný intravenózní epoprostenol, subkutánní treprostinil, Inhalační Iloprost), antagonisty endotelinových receptorů (duální antagonistá bosentan, selektivní antagonisté sitaxsentan a ambrisentan) a inhibitory fosfodiesterázy (sildenafil). K nefarmakologickým intervencím u PAH řadíme atrální septostomie a transplantaci plic.

U nemocných s CTEPH představuje potenciálně kurativní metodu endarterektomie plicnice (PEA). Vhodnými kandidáty jsou zejména pacienti s postižením centrálních větví plicnice. Principem operace není embolektomie, ale endarterektomie, tedy odstranění organizovaného fibrotizovaného trombu s částí cévní stěny plicnice. Výkon se provádí ze sternotomie v mlíčovém oběhu a v hluboké hypotermii. Pro úspěch operace je nezbytná vizualizace distálních větví plicnice. Ta je v případě CTEPH

with pulmonary hypertension is a rational inevitability to achieve the maximum of experiences with the complicated diagnostics and a very costly method of this syndrome

**Key words:** pulmonary hypertension - pulmonary arterial hypertension - chronic thromboembolic pulmonary hypertension - pulmonary endarterectomy.

komplikována výrazným kolaterálním přítokem z bronchiálních tepen. Proto se vlastní endarterektomie provádí v kompletní cirkulační zástavě.

Druhá Interní klinika VFN a I. LF UK v Praze se tradičně věnuje problematice plicní cirkulace. V roce 1959 zde byla zřízena hemodynamická laboratoř a řada tady vznikajících prací získala světový věhlas. Také proto byla právě v Praze založena Societas Europaea Physiologiae Clinicae Respirationae (SEPCR). Na tuto tradici jsme se pokusili navázat a v roce 1998 jsme iniciovali vznik specializovaného Centra pro plicní hypertenzi na II. interní klinice VFN a I. LF UK.

Od roku 2002 jsme zahájili léčbu nemocných s PAH intravenózním epoprostenolem, posléze rovněž subkutánním treprostinilem a perorálním bosentanem. Od roku 2002 provádíme systematický screening PAH u nemocných se systémovou sklerodermií, kteří jsou zařazeni v Národním registru revmatických chorob a dispenzarizováni v Revmatologickém ústavu v Praze. V roce 2003 jsme zahájili ve spolupráci s prof. Eckhardem Mayerem z Kliniky kardiochirurgie a hrudní chirurgie Fakultní nemocnice v Mainz u teoretické přípravy projektu PEA v ČR. Vlastní operační program byl v Kardiocentru VFN započat v září 2004.

### Metodika a soubor nemocných

Centralizace nemocných s PAH byla zahájena dotazníkovou studií směřovanou na kardiologická a pneumologická pracoviště fakultních nemocnic v ČR. Cílem bylo zjistit údaje o výskytu, léčbě a mortalitě nemocných s PAH diagnostikovaných na těchto pracovištích v letech 1980 až 1999.

Od roku 1998 do dubna 2005 byla v našem centru stanovena diagnóza PAH u 71 nemocných, 62 % představovaly ženy (tab. 1). Idiopatickou PAH mělo 34 nemocných, familiární PAH 4 nemocní, PAH při systémových onemocněních 24 nemocných, PAH v důsledku vrozených levo-pravých zkrátů 7 nemocných a PAH při jaterním onemocnění byla diagnostikována ve 2 případech. Test akutní plicní vazodilatace byl prováděn

Tabulka 1. Charakteristika souboru nemocných s plicní arteriální hypertenzí diagnostikovaných od r. 1980 do dubna 2005 na II. interní klinice VFN a I. LF UK v Praze

Počet	71 (62 % žen)
Věk	47 (16 - 85)
Střední tlak v plicnici	57 ± 15,9 mm Hg
Srdeční index	2,12 ± 0,8 l/min/m <sup>2</sup>
Plicní arteriální rezistence	12,9 ± 5,1 WU
NYHA I/II/III/IV	2/8/27/34

Vysvětlivky WU - Woodovy jednotky

analogem prostacyklinu. Počáteční dávka 2 ng/kg/mín byla zvyšována vždy o 2 ng/kg/mín, maximálně do 16 ng/kg/mín. Za pozitivní se test považuje v případě poklesu středního tlaku v plicnici alespoň o 10 %, ale pod 40 mm Hg bez poklesu hodnory srdečního výdeje. V případě pozitivity testu byli nemocní léčeni vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů a antikoagulancí. U pacientů s fixovanou plicní hypertenzí ve stádiu NYHA III a NYHA IV byla indikována specifická léčba a chronická antikoagulační léčba. Epoprostenolem bylo léčeno 15 nemocných, subkutánním treprostínilem 9 nemocných a perorálním bosentanem 6 pacientů. Jeden nemocný byl indikován k baionkové atrilální septostomii.

Od roku 2002 byl proveden echokardiografický screening PAH u 54 nemocných (94,4 % žen) se systérovou sklerodermií sledovaných v Revmatologickém ústavu v Praze. Průměrný věk nemocných byl 52 let. Plicní hypertenze v důsledku intersticiálního plicního procesu při systémové sklerodermii byla odlišena stanovením poměru FVC (%) a DLCO (%). Hodnota nad 1,8 svědčí pro plicní arteriální hypertenzi.

Diagnóza CTEPH byla stanovena u 25 nemocných (48 % žen, průměrný věk 49 let). U všech nemocných byla kromě hemodynamického vyšetření provedena angiografie plicnice (obr. 1) a CT plic s podáním kontrastní látky (obr. 2). K odlišení od PAH se sekundární embolizací nebo trombózou in situ byl u všech nemocných prováděn angiograficky průkaz broncho-pulmonálních kolaterál (obr. 3). K PEA bylo indikováno 7 nemocných (tab. 2).

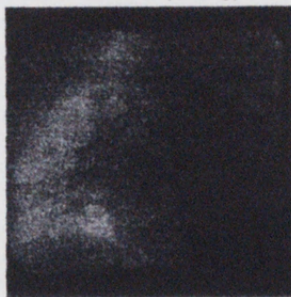
Obrázek 1. Angiogram nemocného s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (pravá boční projekce)



Obrázek 2. 3-D rekonstrukce angio-CT u nemocného s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí



Obrázek 3. Angiogram mohutné vlnuté broncho-pulmonální kolaterály u nemocného s těžkou chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí



Tabulka 2. Charakteristika souboru nemocných s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí indikovaných k endarterektomii plicnice

Počet	7 (57 % žen)
Věk	40 (24 – 59)
Střední tlak v plicnici	56 ± 12 mm Hg
Srdeční index	1,96 ± 0,47 l/min/m <sup>2</sup>
Plicní arteriální rezistence	12,43 ± 5,99 WU
Koagulační poruchy	4

Vysvětlivky WU – Woodovy jednotky

### Výsledky

Při retrospektivním zjišťování záchytu PAH na fakultních kardiologických a pneumologických pracovištích v ČR v letech 1980-1999 jsme získali údaje o 17 nemocných (59 % žen, průměrný věk 43,6 roku). Blokátory kalciových kanálů bylo empiricky léčeno 47 % nemocných, antikoagulační léčba byla indikována pouze v 18 % případů.

U nemocných s PAH diagnostikovaných na II. interní klinice VFN a I. LF UK od roku 1999 byla zachována vazoreaktivita nalezena u 8 nemocných, kteří byli následně indikováni k léčbě blokátory kalciových kanálů. Používán je retardovaný nifedipin v maximální tolerované dávce. Průměrná denní dávka činila 190 mg. Pouze u 5 nemocných však zůstala vazoreaktivita zachována alespoň 1 rok.

Léčba intravenózním epoprostenolem byla indikována u 15 nemocných s pokročilou PAH (tab. 3, obr. 4). V 6

Tabulka 3. Nemocní s plicní arteriální hypertenzí léčeni specifickou léčbou

	Epoprostenol	Treprostínil	Bosentan
Počet	15	9	6
NYHA III/IV	4/11	4/5	6/0
Střední tlak v plicnici (mm Hg)	59	66	50
Srdeční index (l/min/m <sup>2</sup> )	1,6	1,9	2,35
Plicní arteriální rezistence (WU)	16,29	15,9	10,65
Délka léčby (měsíce)	17 (3 – 26)	11 (4 – 23)	12 (2 – 27)
Dávka	11 (6-23) ng/kg/min	14 (10-28) ng/kg/min	62,5/125 mg 2xdenně
Umrti	2	1	0

Vysvětlivky WU – Woodovy jednotky

případech se komplikovala infekcí v okolí permanentního centrálního žilního katétru, ve 3 případech bylo nutno katétr reimplantovat. Trombóza podklíčkové žíly se vyskytla v 1 případě, v 1 případě si nemocný náhodně katétr vytrhl. Dva nemocní zemřeli. Při dlouhodobém sledování nemocných je zřetelné zlepšení funkční zdatnosti měřené vzdáleností dosaženou při testu šestiminutové chůze (tab. 4).

**Obrázek 4.** Aplikační systém pro léčbu intravenózním epoprostenolem. Infúze je aplikována ambulantní pumpou kontinuálně cestou tunelizovaného permanentního centrálního žilního katétru



**Tabulka 4.** Vzdálenost (m) dosažená při testu šestiminutové chůze při specifické léčbě plicní hypertenze

	Před léčbou	Měsíc 3	Měsíc 6	Měsíc 9
Epoprostenol	265	351	401	439
Treprostínil	282	370	415	418
Bosentan	406	424	433	445

Subkutánní infúzní léčba treprostínilem byla indikována u 9 nemocných s PAH (tab. 3, obr. 5). Pro nesnesitelnou lokální bolestivou reakci bylo nutno 1 pacienta převést na perorální léčbu bosentanem a 1 pacienta na intravenózní treprostínil. Podobně jako u epoprostenolu dochází při léčbě k výraznému zlepšení funkční zdatnosti (tab. 4).

**Obrázek 5.** Aplikační systém pro léčbu subkutánním treprostínilem. Infúze je podávána kontinuálně tenkou podkožní kanylou. Lehké zarudnutí v okolí místa vpichu je typickou lokální reakcí při podkožní aplikaci prostacyklinu



Perorálním bosentanem bylo léčeno 6 nemocných s těžkou fixovanou PAH (tab. 3). Závažné nežádoucí účinky se nevyskytly. Zlepšení funkční zdatnosti je uvedeno v tabulce 4.

K balonkové atrální septostomi byl indikován 1 nemocný s těžkou fixovanou PAH, který nebyl vhodný ke specifické léčbě. Po proceduře bylo dosaženo poklesu středního tlaku v plicnici z 55 mm Hg na 45 mm Hg a zlepšení vzdálenosti při testu šestiminutové chůze o 65 m. Pacient přežívá 18 měsíců od výkonu.

Při screeningovém vyšetřování nemocných se systémovou sklerodermií byly známky plicní hypertenze přítomny celkem u 28 nemocných (51,8 %). Ve 20 případech se jednalo o PAH, u ostatních nemocných byla plicní hypertenze důsledkem postižení plicního intersticia při základním onemocnění. Známky plicní hypertenze byly přítomny rovněž u 4 asymptomatických nemocných.

Plicní endarterektomie byla provedena u 7 nemocných (obr. 6). Výsledky jsou shrnuty v tabulce 5. U všech nemocných je krátce po výkonu patrné výrazné zlepšení funkční zdatnosti (tab. 6). Při echokardiografickém sledování po operaci dochází k rychlé normalizaci velikosti pravostranných oddílů, k postupné regresí hypertrofie pravé komory a k úpravě její systolické funkce (obr. 7).

**Obrázek 6.** Enderterium odstraněné u nemocného s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí při endarterektomi plicnice



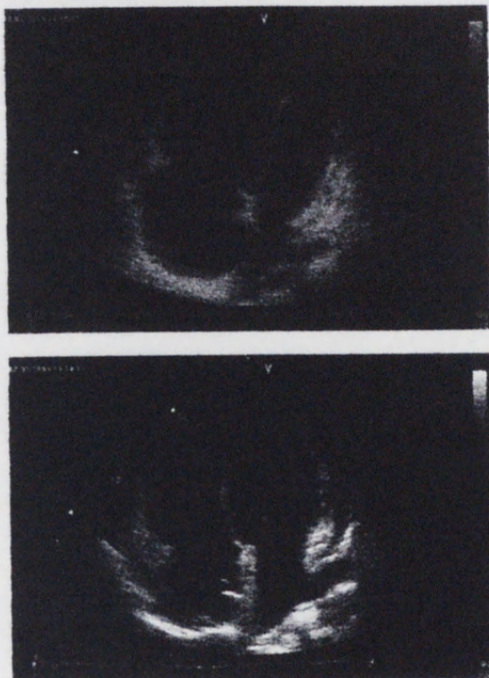
**Tabulka 5.** Výsledky plicních endarterektomií v Kardiocentru VFN v Praze

Počet	7
Časná mortalita	0
Doba cirkulační zástavy (min)	49 (34 – 73)
Délka mimotělního oběhu (min)	335
Celková délka operace (min)	450
Délka mechanické ventilace (h)	54 (18 – 212)
Komplikace	
reperfuční edém	2
perikardiální výpotek	4
delirium	2
krvácení	1

**Tabulka 6.** Vzdálenost (m) při testu šestiminutové chůze u operovaných nemocných s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí

Pacient	Před operací	Měsíc 1	Měsíc 3	Měsíc 5
1	320	499	521	482
2	280	349	344	379
3	307	493	546	506
4	240	305	342	
5	0	410		
6	337	439		
7	305	376		

Obrázek 7. Výrazná dilatace pravostranných srdečních oddílů u nemocné s těžkou chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (nahore) a prakticky normalizace nálezu 2 týdny po úspěšné endarterektomii plicnice (dole)



### Diskuse

Cílem farmakoterapie PAH je zasáhnout do 3 základních patofyziologických mechanismů uplatňujících se při vzniku a rozvoji plicní arteriální hypertenze (vazokonstrikce, proliferace, prokoagulační stav) a ovlivnit symptomy a prognózu nemocných.

*Blokátory kalciových kanálů* vedou ke zlepšení hemodynamiky a funkce pravé komory. Prognózu zlepšují u pacientů s tlakem v pravé síni nižším než 10 mm Hg. Léčba je indikována pouze u nemocných s pozitivním testem akutní plicní vazodilatace. Retrospektivní analýzou rozsáhlého souboru 557 pacientů s PAH bylo prokázáno, že ač test byl pozitivní asi ve 13 % případů, dlouhodobě z léčby blokátory kalciových kanálů profitovalo pouze 7 % nemocných (1). Doporučují se vysoké, maximálně tolerované dávky (2).

Indikace *antikoagulační léčby* u PAH vychází z tradičně dokumentovaného prokoagulačního stavu a nálezu trombózy in situ u těchto nemocných (3). Důkazy o účinku perorální antikoagulační léčby vycházejí z několika nerandomizovaných retrospektivních studií, které zahrnuly pouze nemocné s idioopatickou PAH a pacienty s PAH asociovanou s užíváním anorektik. V úvahách o indikaci antikoagulační léčby u ostatních typů PAH lze vycházet z těchto retrospektivních analýz při pečlivém zvážení poměru rizika a benefitu (vyšší riziko krvácení do trávicího traktu u nemocných s PAH při jaterních onemocněních,

naopak vyšší riziko trombózy katétru u nemocných léčených epoprostenolem). Výsledek naší retrospektivní analýzy dokládá často chybně indikované empirické užití blokátorů kalciových kanálů a naopak nedostatečně indikovanou antikoagulační léčbu na pracovištích nezabývajících se specializovaně problematikou plicní hypertenze.

*Epoprostenol* je syntetický analog prostacyklinu, který je v léčbě PAH používán již více než 2 desetiletí. Vzhledem ke krátkému biologickému poločasů je nutno jej podávat formou dlouhodobé kontinuální infúze do centrálního žilního katétru. Dlouhodobá kontinuální infúzní léčba epoprostenolem je indikována u nemocných s PAH ve III. a IV. stádiu funkční klasifikace NYHA, kteří nejsou respondéry na základě testu akutní plicní vazodilatace, případně u nichž došlo k selhání vazodilatační léčby blokátory kalciových kanálů. Epoprostenol zlepšuje u těchto pacientů funkční zdatnost, hemodynamické parametry a kvalitu života. Je dokumentováno zlepšení prognózy s tříletým přežíváním v 65 % případů (4, 5). V důsledku tachyfyaxe je nutno dávku epoprostenolu během chronické léčby zvyšovat. Průměrná dávka na začátku léčby činí 4 - 8 ng/kg/min, po roce léčby asi 20 ng/kg/min. U řady nemocných dojde při dávce 20 - 40 ng/kg/min ke stabilizaci klinického stavu a kontinuální zvyšování dávek pak není nutné. Vedle vlastních nežádoucích účinků epoprostenolu (bolesti čelistí, flush, bolesti hlavy, nauzea, arteriální hypotenze, tachykardie, bolesti na hrudi, trombocytopenie) jsou hlavním rizikem léčby lokální a systémové infekční komplikace v důsledku permanentního centrálního žilního katétru a dále riziko poruchy infúzní pumpy. Ze zkušeností na velkých souborech nemocných lze očekávat lokální infekční komplikaci v oblasti centrálního žilního katétru s pravděpodobností 22 - 68 % ročně u každého nemocného a pravděpodobnost sepse 0 - 39 %. Porucha pumpy nebo problémy s průchodností katétru se vyskytují v těchto souborech 2 - 3krát během roku u každého pacienta. Léčba epoprostenolem je mimořádně náročná na úzkou spolupráci mezi nemocným, jeho rodinou a centrem, které řídí léčbu. Pacient a jeho rodina musí být vyškoleni v ošetřování katétru, v přiřazení léku a obsluze pumpy. Nezbytná je možnost telefonické konzultace s centrem, a to kdykoli. Nejdelší dokumentované přežití nemocného léčeného infúzí epoprostenolu je 14 let. Původně se léčba epoprostenolem považovala za most k transplantaci plic. Dnes jde o terapii první volby a o neúčinnější alternativu transplantace u pacientů s těžkou plicní arteriální hypertenzí.

*Treprostinil* je tricyklický benzylidnový analog prostacyklinu, který je natolik stabilní, že jej lze podat rozpuštěný ve fyziologickém roztoku za pokojové teploty. Je možná intravenózní a subkutánní aplikace, zkouší se také podání inhalační. Subkutánní infúze je ve srovnání s intravenózní infúzí méně náročná na vybavení pumpou a zejména je prostá komplikací spojených s implantovaným centrálním žilním katétre (6, 7). Při intravenózním podání odpadá ve srovnání s epo-

prostenolem nutnost chlazení infúzní soustavy a zejména riziko plynoucí z náhlého přerušení infúze. Nejčastějšími nežádoucími účinky při podání treprostinilu je bolest v místě infúze a lokální reakce. Bolest v místě subkutánní aplikace je na dávce nezávislá a individuálně vnímaná. Indikace treprostinilu je obdobná jako u epoprostenolu.

*Bosentan* je duální antagonist receptorů pro endotelin-1 (receptory  $ET_A$  a  $ET_B$ ). Bosentan má větší afinitu k receptoru  $ET_A$ . Působí antiproliferačně a vazodilatačně, být méně intenzivně než prostanoidy. Doporučené dávkování je 62,5 mg 2 x denně po dobu prvních čtyř týdnů, dále 125 mg 2-krát denně. K hlavním nežádoucím účinkům bosentanu patří reverzibilní a na dávce závislá hepatopatie. Vyskytne se asi u 11 % léčených. Kontrola jaterních testů je nutná po 2 týdnech od zvýšení dávky a dále v měsíčních intervalech během léčby. K normalizaci testů vede redukce dávky nebo přerušení léčby. Bosentan je indikován jako lék první volby u pacientů s PAH ve stádiu NYHA III, kteří nemají zachovalou vazoreaktivitu nebo u nichž došlo k selhání léčby blokátory kalciových kanálů (8).

*Atriální septostomie* je intervenční metoda spočívající ve vytvoření umělé komunikace na úrovni síní se vznikem pravo-levého zkratu. To může vést ke zvýšení systémového výdeje a celkové dodávky kyslíku a tím ke zlepšení symptomatologie a snad i prognózy u selektovaných pacientů s těžkou plicní arteriální hypertenzí. Hlavní indikací jsou recidivující synkopy při maximální farmakoterapii. V neposlední řadě může být septostomie mostem k transplantaci (9). Potenciální komplikací výkonu je těžká hypoxémie a akutní levostranné srdeční selhání při špatně kontrolovaném průměru vytvářené komunikace. Toto riziko je obzvláště významné v případě vysokého tlakového gradientu mezi levou a pravou síní. Mortalita pak může dosáhnout až 25 %. Technika postupné dilatace balónky o vyšším průměru a pečlivé sledování dopadu každé dilatace na hemodynamické parametry toto riziko snižuje (10).

*Transplantace plic* představuje účinnou léčbu u nemocných v terminálním stádiu PAH po vyčerpání všech ostatních dostupných léčebných možností (9).

U systémových onemocnění políva se s plicní hypertenzí setkáváme nejčastěji u *systémové sklerodermie*. Incidence PAH se v této populaci pohybuje od 6 % do 60 %. V případě difúzní formy sklerodermie má plicní hypertenzi až 33 % nemocných. U CREST (kalcinóza, Raynaudův fenomén, ezofageální dysmotilita, sklerodaktylie, teleangiektázie) varianty systémové sklerodermie se plicní hypertenze vyskytuje u více než 60 % případů (11). U nemocných se sklerodermií komplikovanou intersticiálním plicním procesem může dojít k rozvoji plicní hypertenze, která nebývá zpravidla tak těžká jako plicní arteriální hypertenze. Vzhledem k tomu, že plicní hypertenze představuje u pacientů se systémovou sklerodermií jednu z hlavních příčin úmrtí, doporučuje se pravidelné echokardiografické vyšetření alespoň jedenkrát ročně (12).

Odhaduje se, že k rozvoji CTEPH dojde jen asi u 0,1 až 0,5 % pacientů, kteří přežijí akutní plicní embolii. Chro-

nická tromboembolická plicní hypertenze je důsledkem buď tzv. makroformy, nebo mikroformy opakované plicní embolie. Makroforma probíhá jako opakované záchvaty akutní plicní embolie, zatímco mikroforma probíhá zprvu němě a manifestuje se progredující námahovou dušností, většinou již při těžké plicní hypertenzi. CTEPH způsobena mikroembolizací je obtížně odlišitelná od idiopatické plicní arteriální hypertenze. Pro CTEPH je charakteristický nálezní rozsáhlých broncho-pulmonálních kolaterál při angiografii. Pro úvahy o chirurgické léčbě CTEPH je zcela zásadní průkaz lokalizace obstrukce plicního cévního řečiště. Arbitrárně lze z hlediska lokalizace obstrukce CTEPH klasifikovat na typ I (centrální tromby), typ II (tromby v segmentárních větvích), typ III (tromby v subsegmentárních větvích), typ IV (periferní postižení a tromby vznikající in situ při PAH). Indikací k PEA je především typ I a II, typ III představuje indikaci hraniční a u typu IV je PEA kontraindikována (13). Vzhledem k tomu, že i u typu I a II při déle trvajícím onemocnění dochází k cévní remodelaci na úrovni plicních arteriál, není moudré s indikací chirurgické intervence vyčkávat. První úspěšnou PEA provedl v roce 1958 Snyder se spolupracovníky (14). V posledních 20 letech bylo provedeno celkem téměř 3000 operací a mortalita se podařilo redukovat na 5 - 7 %. Nejvyšší počet výkonů s nejnižší mortalitou připadá na pracoviště v San Diegu (prof. Jamieson) a v Evropě v německém Mainz (prof. Muir). K nejzávažnějším pooperačním komplikacím patří perzistující plicní hypertenze (při neadekvátní endarterektomii nebo nedagnostikovaném významném periferním postižení) a reperfuční edém v endarterektomovaných oblastech plic. Antikoagulační heparin je jako prevence reokluze je nutno zahájit 4 - 8 hodin po výkonu, od 8 - 14 dne se pokračuje v perorální antikoagulační warfarinem. Dlouhodobá antikoagulační léčba po operaci je všeobecně akceptovaným standardem, některá pracoviště rovněž implantují kavální filtr. Úspěšná operace vede v důsledku signifikantního poklesu plicní cévní rezistence ke zlepšení funkční zdatnosti, ke zvýšení srdečního výdeje, zlepšení funkce pravé komory a ke zmenšení nebo i vymizení sekundární trikuspidální regurgitace. Pětileté přežívání po PEA se pohybuje mezi 75 % - 80 %. Výsledky jsou podstatně povzbudivější než u farmakoterapie nebo u transplantace plic. U pacientů s CTEPH, kteří nejsou kandidáty chirurgické léčby, může alternativu představovat farmakoterapie (prostacyklin, bosentan, sildenafil), perkutánní balonková atriální septostomie nebo transplantace plic. Rozsáhlejší zkušenosti však scházejí.

#### Závěr

Léčba nemocných s plicní hypertenzí má být zásadně soustředěna do specializovaných center, která mají dostatečné zkušenosti s katetriizačním vyšetřováním, s testováním plicní vazoreaktivitu a disponují možností farmakoterapie i nefarmakologické intervence. Do specializovaných center je vhodné odesílat pacienty s gradientem regurgitace na trikuspidální chlopní nad 40 mm Hg, u nichž byla dostupnými vyšetřovacími metodami vyloučena plicní žilní hypertenze a plicní

hypertenze při hypoxémii. Nemocné s gradlitem regurgitace na trikuspidální chlopní 30 - 40 mm Hg je vhodné odesílat, když u nich dochází k progresi echokardiografického nálezu nebo k manifestaci symptomů podezřelých z plicní hypertenze během pravidelných šestměsíčních kontrol. Asymptomatické nemocné s gradlitem regurgitace na trikuspidální chlopní 30 - 40 mm Hg z nejasné příčiny je nutno pravidelně klinicky a echokardiograficky sledovat ve spádové ambulanci (15).

Plicní arteriální hypertenze zůstává nadále nevyčleptelným onemocněním. Současná farmakoterapie dokáže zmírnit symptomy onemocnění, ovlivnit hemodynamické parametry a snad také zlepšit kvalitu života a prognózu nemocných. Díky významně ekonomické náročnosti je však dostupnost léčby omezená. Navíc zejména léčba prostanoidy je značně komplikována sřadou nežádoucích účinků plynoucích ze způsobu podání. Velkou naději je proto existence perorální terapie. Ta je však ve svém účinku dávkou omezená a při progresi onemocnění se může stát neúčinnou. Jako velmi perspektivní se proto jeví kombináční léčba.

Chronická tromboembolická plicní hypertenze představuje jeden z mála typů chronické plicní hypertenze, který lze úspěšně vyléčit chirurgicky. Klíčovým problémem je správná diagnostika, jejímž cílem je určit typ plicní hypertenze a v případě průkazu CTEPH stanovit lokalizační postižení. Samozřejmostí je Interdisciplinární spolupráce kardiologů, intenzivistů, kardiologa a radiologa.

#### LITERATURA

- SITBON, O., HUMBERT, M., IOOS, V., HAMID, A.M., PROVENCHER, S., GARCIA, G., PARENT, F., HERVÉ, P., SIMONNEAU, G.: Who benefits from long-term calcium-channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Respir Crit Care Med*, 167, 2003, s. A440 abstrakt
- RICH, S., KAUFMANN, E., LEVY, P.S.: The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 327, 1992, s. 76-81.
- FUSTER, V., STEELE, P.M., EDWARDS, W.D., GERSH, B.J., McGOON, M.D., FRYE, R.L.: Primary pulmonary hypertension and the importance of thrombosis. *Circulation*, 70, 1984, s. 580-587.
- BARST, R.J., RUBIN, L.J., LONG, W.A., McGOON M.D., RICH, S., BADESCH, D.B., GROVES, B.M., TAPSON, V.F., BOURGE, R.C., BRUNDAGE, B.H.: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 334, 1996, s. 296-301.
- RUBIN, L.J., MENDOZA, J., HOOD, M., McGOON, M., BARST, R., WILLIAMS, W.B., DIEHL, J.H., CROW, J., LONG, W.: Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med*, 112, 1990, s. 485-491.
- SIMONNEAU, G., BARST, R.J., GALIE, N., NAEIJE, R., RICH, S., BOURGE, R.C., KEOGH, A., OUDIZ, R., FROST, A., BLACKBURN, S.D., CROW, J.W., RUBIN, L.J.: Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 165, 2002, s. 800-804.
- McLAUGHLIN, V.V., GAINE, S.P., BARST, R.J., OUDIZ, R.J., BOURGE, R.C., FROST, A., ROBBINS, I.M., TAPSON, V.F., McGOON, M.D., BADESCH, D.B., SIGMAN, J., ROSCIGNO, R., BLACKBURN, S.D., ARNESON, C., RUBIN, L.J., RICH, S.: Efficacy and safety of treprostinil, an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 41, 2003, s. 293-299
- CHANNICK, R.N., SITBON, O., BARST, R.J., MANES, A., RUBIN, L.J.: Endothelin receptors antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 43, 2004, s. 62S-67S.
- KLEPETKO, W., MAYER, E., SANDOVAL, J., TRULOCK, E.P., VACHIER, J.L., DARTEVELLE, P., PEPKE-ZABA, J., JAMIESON, S.W., LANG, I., CORRIS, P.: Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 43, 2004, s. 73S-80S.
- RICH, S., DODIN, E., McLAUGHLIN, V.V.: Usefulness of atrial septostomy as a treatment for primary pulmonary hypertension and guidelines for its application. *Am J Cardiol*, 80, 1997, s. 369-371.
- BOLSTER, M.B., SILVER, R.M.: Lung disease in systemic sclerosis (scleroderma). *Baillieres Clin Rheumatol*, 7, 1993, s. 79-97.
- McGOON, M., GUTTERMAN, D., STEEN, V., BARST, R., McCRORY, D.C., FORTIN, T.A., LOYD, J.E.: Screening, early detection and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 126, 2004, s. 14S-34S.
- THISTLETHWAITE, P.A., MO, A., MADAMI, M.M., DEUTSCH, R., BLANCHARD, D., KAPELANSKI, D.P., JAMIESON, S.W.: Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 124, 2002, s. 1203-1211.
- SNYDER, W.A., KENT, D.C., BAISCH, B.F.: Successful endarterectomy of chronically occluded pulmonary artery, clinical report and physiologic studies. *J Thorac Surg*, 45, 1964, s. 482.
- JANSA, P., ASCHERMANN, M., RIEDEL, M., PAFKO, P., SUSA, Z.: Doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní arteriální hypertenze v ČR. *Cor Vasa*, 46, 2004, č. 3, s. K35-K44.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZ ČR NE/7998-3/2004

Do redakce došlo: 25. 5. 2005  
 Adresa autorů:  
 As. Dr. Pavel Jansa  
 Centrum pro plicní hypertenzi  
 II. interní klinika VFN a I. LF UK  
 U nemocnice 2  
 128 02 Praha 2  
 Česká republika  
 Tel. +420 728 717 041  
 Fax: +420 224 912 154  
 Email: jansapavel@yahoo.com



## Nové možnosti léčby chronické tromboembolické plicní hypertenze v České republice

M. Škvařilová<sup>1</sup>, P. Jansa<sup>1</sup>, J. Lindner<sup>1</sup>, J. Kunstýř<sup>1</sup>, E. Mayer<sup>1</sup>, S. Heller<sup>1</sup>, T. Paleček<sup>1</sup>, M. Aschermann<sup>1</sup>, J. Tošovský<sup>2</sup>

<sup>1</sup> II. interní klinika kardiologie a angologie I. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Michal Aschermann, Dr.Sc., FFSC

<sup>2</sup> II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie I. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta doc. MUDr. Jan Tošovský, CSc.

<sup>3</sup> Klinika anesteziologie a resuscitace I. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta MUDr. Martin Sitrňanský, CSc.

<sup>4</sup> Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Johannes Gutenberg Universität Mainz, Německo, direktor prof. Dr. Med. Christian-F. Vahl

**Souhrn:** Plicní arteriální hypertenze (PAH) má multifaktoriální příčiny. Patogenetickými mechanizmy, které se podílejí na jejím rozvoji, jsou vazokonstrikce, cévní remodelace a trombózy in situ. Určení správné diagnózy a etiologie PAH je zásadní pro správné vedení léčby. Zavedením prostacyklinu do léčby idiopatické plicní hypertenze (IPAH) v posledních letech došlo k výraznému zlepšení prognózy nemocných tzv. primární plicní hypertenzí. Tato léčba zlepšuje toleranci fyzické zátěže, hemodynamiku i přežívání. Vedle farmakologické léčby se v posledních dvaceti letech pro nemocné s PAH rozvíjejí také intervenční a chirurgické postupy – perkutánní balonková atrální septostomie, transplantace plic, případně transplantace srdce – plice. Plicní endarterektomie se stala akceptovaným výkonem u nemocných s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (CTEPH). Klíčovou roli pro správný výběr nemocných k této operaci hraje stanovení diagnózy a klasifikace typu postižení plicních tepen pomocí plicní angiografie. Zatím bylo na světě provedeno necelých 3 000 těchto výkonů. Od září roku 2004 prodělal tuto operaci (vůbec poprvé provedenou v České republice) na Klinice kardiovaskulární chirurgie VFN Praha úspěšně už celkem 17 nemocných. Kazuistiky dvou prvních nemocných byly zveřejněny v časopise *Cor et Vasa*.

**Klíčová slova:** chronická tromboembolická plicní hypertenze – plicní endarterektomie

### New possibilities in the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

**Summary:** Pulmonary arterial hypertension (PAH) has a multifactorial pathobiology. Vasoconstriction, remodeling of the pulmonary vessel wall, and thrombosis contribute to increased pulmonary vascular resistance in PAH. Prostanoids have played a prominent role in the treatment of PAH. They improve exercise capacity, hemodynamics, and survival in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH). Several interventional and surgical approaches are available for treatment of PAH – atrial septostomy, lung or heart-lung transplantation. Pulmonary endarterectomy is the accepted method of treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Establishing the diagnosis and the classification of the type of lesions by pulmonary angiography is crucial for optimal patients selection. Fewer than 3,000 PEA operations have been performed worldwide, although it is potentially curative treatment option patients with CTEPH. Pulmonary endarterectomy have been performed successfully in the Czech Republic in the Clinic of Cardiovascular Surgery at the General Teaching Hospital in Prague in September 2004.

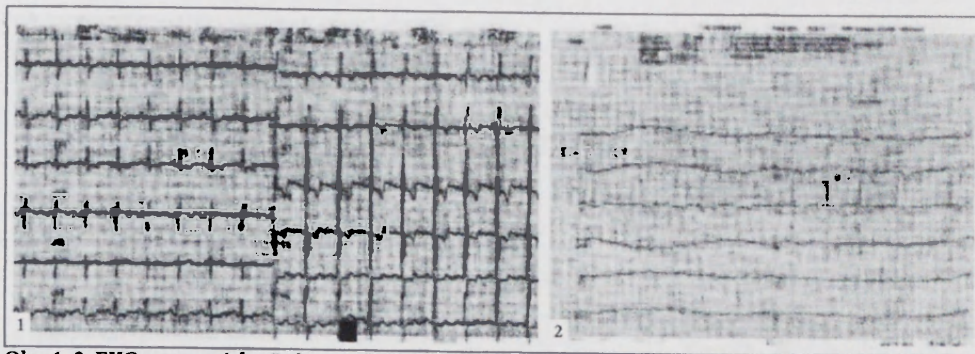
**Key words:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension – pulmonary endarterectomy

**Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH)** je často podhodnocené onemocnění, jehož skutečná incidence je vyšší než se obvykle uvádí. Odhaduje se, že až u 70 % nemocných, kteří prodělali akutní embolizaci do plic, není tato klinická diagnóza stanovena [1]. To je dáno tím, že řada těchto nemocných uvádí jako hlavní příznak pouze

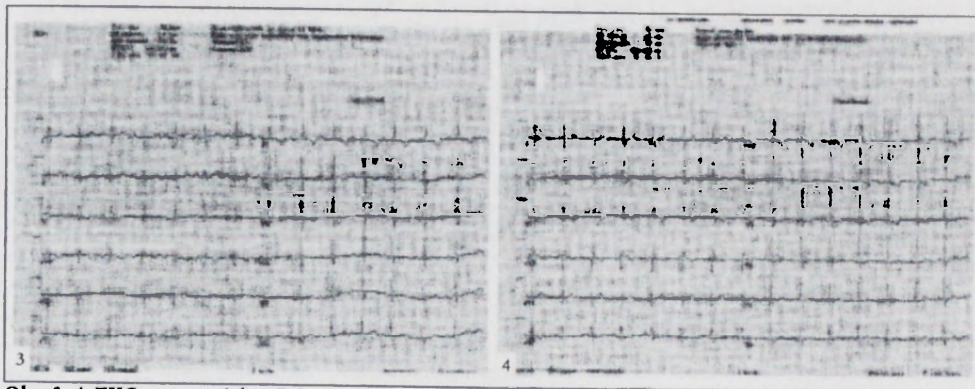
nespecifickou dušnost a případně únavu. V diferenciální diagnostice je nutné ji odlišit od jiných příčin plicní arteriální hypertenze (viz tab. 1). CTEPH je charakterizována intraluminárně organizovanými tromby, fibrózními stenózami a úplnými uzávěry jednotlivých větví plicnice. Ty jsou příčinou narůstajících tlaků v plicnici a zvýšený plicní cévní resis-

tence, což postupně vede k progresivnímu pravostrannému selhání. K rozvoji CTEPH dochází pouze u 0,1–0,5 % pacientů, kteří přežili plicní embolii [2]. Jedna z teorií vysvětluje vznik tohoto postižení nedostatečnou spontánní fibrinolýzou plicních embolů. Hyperkoagulační stav lze identifikovat pouze u malého počtu případů [3,4].





Obr. 1, 2. EKG nemocných před provedením plicní endarterektomie. Jsou patrný všechny známky hypertrofie a zátěže pravé komory.



Obr. 3, 4. EKG nemocných měsíc po provedení PEA. Ústup známek zátěže i hypertrofie pravé komory.

#### Klíčový obraz

Základními příznaky jsou zejména narůstající dušnost a pokles funkční zdatnosti. Někdy často se objevuje anginózní bolest, příčinou je ischemie hypertrofické pravé komory a dilatace plicnice. Poměrně zřídka se objevuje hemoptýza. Při rozvoji pravostranné dekompenzace je možné vidět i hmatat pulzaci v prekordiu pod mečikem a slyšíme akcentaci II. ozvy nad plicnicí, případně rozštěp II. ozvy nad plicnicí. Pokud dojde k dilataci kmene plicnice a regurgitaci krevního proudu do pravé komory, projeví se to diastolickým šelestem (šelest Grahama Steela). Při selhávání pravé komory se objevují otoky dolních končetin, zvětšená

městnava játra, je zvýšená žilní náplň krčních žil a objevuje se hepatojugulární reflux.

#### Diagnostika CTEPH

Anamnéza a fyzikální vyšetření může upozornit na zátěž nebo selhávání pravé komory. Většina nemocných přichází pro postupně narůstající dušnost, únavnost a nevykonnost. Někteří z nich již udávají v anamnéze prodělanou trombózu žil dolních končetin s následnou embolizací do plic. Pokud embolizace do plic proběhla skrytě, je na sukcesivní embolizaci s následnou plicní hypertenzí pomýšleno málokdy. Rentgenové vyšetření pomáhá při diferenciální diagnostice PAH a usnadňuje interpretaci

dalších vyšetření (např. scintigrafie plic). U plicní hypertenze dochází k rozšíření centrálních kmenů plicnice. Šířka truncus intermedius více než 17 mm u mužů a více než 15 mm u žen přispívá k diagnóze plicní hypertenze. Důležitější než jednorázové měření šířky trunku je jeho sledování. Pokud dojde k rozšíření o 3 mm a více, je pravděpodobné, že střední tlak v a. pulmonalis je vyšší než 30 mm Hg [5,6]. EKG známky významné plicní hypertenze stojí na kritériích hypertrofie a případně i zátěže pravé komory. Nejčastější EKG kritéria znaků hypertrofie PK uvádí tab. 2. Hypertrofie PK a deviace osy doprava je nalézáno až u 89 % těchto nemocných a může být prv-

**Tab. 1. Dělení plicních hypertenzí.**

- 1. Plicní arteriální hypertenze**
  - 1.1. Idiopatická plicní arteriální hypertenze
  - 1.2. Asociovaná vaskulitidami, vrozenými levo-pravými zkraty, portální hypertenzí, HIV infekcí, abúzem drog a toxických látek (anorektika, amfetamin, metamfetamin, L-tryptofan, kokain, některá chemoterapeutika)
  - 1.3. Perzistující hypertenze novorozenců
- 2. Plicní venózní hypertenze**
  - 2.1. Onemocnění myokardu levého srdce
  - 2.2. Onemocnění chlopní levého srdce
  - 2.3. Útlak plicních žil (fibrotizující mediastinitida, lymfadenomegalie, tumory)
  - 2.4. Plicní venookluzivní choroba
- 3. Hypoxická plicní hypertenze**
  - 3.1. Chronická obstrukční plicní nemoc
  - 3.2. Intersticiální plicní procesy
  - 3.3. Obstrukční spánková apnoe
  - 3.4. Chronická alveolární hypoventilace u zdravých plic (poruchy regulace dýchání)
  - 3.5. Chronická výšková hypoxie
  - 3.6. Alveolokapilární dysplázie
- 4. Trombotická nebo embolická plicní hypertenze**
  - 4.1. Tromboembolická obstrukce proximálních plicních tepen
  - 4.2. Obstrukce distálních plicních tepen
    - Plicní embolie
    - Trombóza in situ
    - Srpkovitá anémie
- 5. Plicní hypertenze při přímém poškození plicní vaskulatury**
  - 5.1. Zánětlivé poškození (schistosomiáza, sarkoidóza)
  - 5.2. Plicní kapilární hemangiomatóza

**Tab. 2. EKG známky hypertrofie a zátěže pravé komory**

1. elektrická osa  $\geq$  než 90 st.
2. přítomnost  $S_1$ ,  $S_n S_{n+1}$  a  $P_n > 2,5$  mm
3.  $R/Q$  aVR  $> 1$
4.  $rsR'_{VI}$ ;  $qR_{VI}$ ;  $R/S_{V3} < 1$ ;  $R/S_{V1} \geq 1$
5. přechodná zóna ve  $V_3$

ním signálem, že se u nemocného jedná o PAH [7]. Vývoj EKG změn před a po prodělané PE u našich dvou nemocných, ukazují obr. 1–4.

Základní metody v diagnostickém algoritmu představují echokardiografie, plicní scintigrafie a pravostranná katetrizace.

**Echokardiografie** je u nemocných s chronickou plicní hypertenzí klíčovým neinvazivním vyšetřením, proto je její metodika rozvedena podrobněji. Echokardiografie iniciálně umožňuje odlišit jedince, u kterých je s vysokou pravděpodobností přítomna plicní venózní hypertenze, dříve nazývaná postkapilární (těžká dysfunkce levé komory, pokročilá stadia chlopenních vad levého srdce) či plicní hypertenze v důsledku vrozené zkratové vady. Následný diagnostický postup se pak liší od pacientů s prekapilární plicní hypertenzí nejčastěji etiologie. Echokardiogra-

fické hodnocení pravého srdce přináší informace o velikosti a funkci pravostranných oddílů, především PK, o významnosti pulmonální a trikuspidální regurgitace a umožňuje se s poměrně vysokou přesností vyjádřit k tlakovým poměrům v plicnici a v pravé síni [8,9,10]. Chronická plicní hypertenze vede k dilataci pravostranných oddílů, hypertrofii PK, snížení systolické funkce PK a poruše jejího plnění. Za dilataci PK je považován její konečný diastolický rozměr v parasternální projekci větší než 30 mm, resp. zaujímá více než polovinu diastolického rozměru levé komory. V apikální projekci svědčí pro zvětšení pravostranných oddílů poměr jejich konečných diastolických rozměrů vůči levostranným nad 0,6. Tloušťku stěny PK hodnotíme v subkostální projekci, hypertrofie PK je definována hodnotou více než 5 mm. K posouzení systolické

funkce PK jsou v klinické praxi pro jednoduchost nejčastěji používány dva přístupy. V apikální projekci lze pomocí jednorozměrné echokardiografie měřit exkurzi roviny trikuspidálního anulu během systoly (TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion), s normálními hodnotami nad 20 mm, těžká systolická dysfunkce PK je přítomna při hodnotách pod 15 mm [11]. Druhou možností je posouzení procentuální změny plochy PK v průběhu srdečního cyklu. Jedná se vlastně o planimetrickou obdobu měření ejekční frakce. Pro snížení systolické funkce PK svědčí hodnoty menší než 40 až 45 % [10]. Chronické tlakové přetížení PK vede k oploštění mezikomorové přepážky, které je při čistě tlakovém přetížení charakteristicky přítomno jak v systole, tak i v diastole. Tuto distorzi mezikomorového septa, která vede k typickému obrazu levé komory do varu písmene D (tzv. D-shape) lze hodnotit pomocí indexu excentricity v parasternální projekci na krátkou osu (obr. 5). Jedná se o poměr dvou příčných rozměrů levé komory. Za normálních podmínek má levá komora kruhovitý průřez a hodnota indexu je 1,0. U přetížení PK dochází v důsledku oploštění pohybu mezikomorového septa k jeho změně [10]. Alterace geometrie levé komory vede pravidelně k poruše její diastolické funkce, kterou posuzujeme pomocí dopplerovské echokardiografie s hodnocením transmitrálního průtoku a toku v plicních žilách. Obdobně posuzujeme i diastolickou funkci PK s měřením parametrů transtrikuspidálního průtoku a proudění jaterních žil.

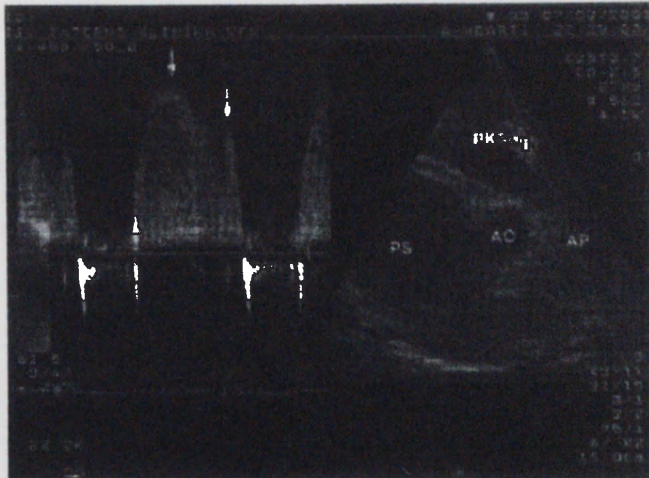


Obr. 5. Oploštění mezikomorové přepážky (šipky) v důsledku chronického tlakového přetížení pravé komory (PK) vedoucí k typickému tvaru leve komory (LK) do podoby písmene D.

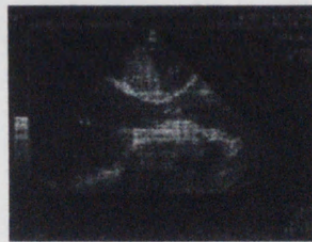


Obr. 7. Kontinuálně dopplerovský záznam trikuspidální regurgitace, vrcholový gradient (85 mm Hg) svědčí pro těžkou hypertenzi v plicnici (PK - pravá komora, PS - pravá síň, LK - levá komora, LS - levá síň).

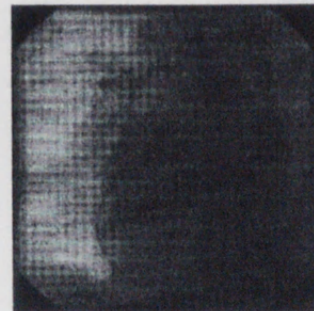
Pro značnou respirační variabilitu měřených veličin je však hodnocení diastolického plnění PK obtížné. K posouzení významnosti trikuspidální regurgitace je využíváno barevné dopplerovské mapování regurgitační trysky v apikální projekci. Hodnocena je nejčastěji plocha trysky, poměr její velikosti k ploše pravé síně, šíře regurgitačního proudění pod chlopní, tzv. vena contracta [12]. Za významnou trikuspidální regurgitaci je považována plocha regurgitační trysky nad 8-9 cm<sup>2</sup>, resp. poměr plochy regurgitace k ploše pravé síně nad 35-40% a vena contracta nad 7 až 8 mm. Pulmonální regurgitaci hodnotíme také pomocí barevné dopplerovské echokardiografie, v parasternální projekci na krátkou osu.



Obr. 6. Kontinuálně dopplerovský záznam pulmonální regurgitace s vyznačením vrcholového a telediastolického gradientu (šipky) (AP - arteria pulmonalis, PK - pravá komora, PS - pravá síň, Ao - aorta).



Obr. 8. Organizovaný nástěnný trombus v pravé větvi plicnice, zobrazený pomocí jícnové echokardiografie (AP - arteria pulmonalis, VCS - vena cava superior, PK - pravá komora).



Obr. 9. Bronchopulmonální kolaterály u nemocného s těžkou tromboembolickou chorobou.

Dopplerovské vyšetření je klíčovým k posouzení přítomnosti zvýšené tenze v plicnici a v pravé síni. Nepřímou známkou hypertenze v plicnici je zkrácení akceleračního času proudění ve výtokovém traktu PK, tj. doby od jeho počátku k vrcholu, pod 100 ms. Přesněji se lze k tlakovým poměrům v plicnici vyjádřit na základě kontinuálního dopplerovského hodnocení vrcholového a telediastolického gradientu pulmonální regurgitace a především vrcholového gradientu regurgitace trikuspidální.

Vrcholový gradient pulmonální regurgitace koreluje se středním tlakem v plicnici, telediastolický pak s tlakem telediastolickým [13] (obr. 6). Při odhadu obou tlaků je nutno ještě k naměřeným hodnotám gradientů přičíst odhadovaný tlak v pravé síni. Nejpřesnější dopplerovskou metodou k hodnocení tenze v plicnici je odhad systolického tlaku pomocí měření vrcholového gradientu trikuspidálního regurgitačního proudění [14] (obr. 7). Opět je nutno k naměřenému gradientu přičíst odhadnutý

tlak v pravé síni. Tenzi v pravé síni odhadujeme pomocí měření rozměru dolní duté žíly a jeho respirační variace [15]. Rozměr duté žíly pod 20 mm s respirační variací nad 50 % svědčí pro normální hodnoty tlaku v pravé síni, naopak dilatace a absence respirační variability rozměru duté žíly ukazuje na přítomnost výrazné elevace tenze v pravé síni.

Echokardiografie neumožňuje odlišit CTEPH od plicní arteriální hypertenze familiární či jiné etiologie. Práce japonských autorů naznačila možnost diferenciaci těchto dvou patologií na základě tzv. indexu pulzatility, který je spočten jako podíl pulzního tlaku vůči systolickému tlaku v plicnici, kdy pro CTEPH by svědčily vyšší hodnoty tohoto indexu jakožto obraz nižších diastolických tlaků [16]. Prospektivní studie Ghia et al však neprokázala přínos echokardiografického hodnocení indexu pulzatility pro odlišení různých etiologií chronické plicní hypertenze [17]. Ojedinelé lze u nemocných s CTEPH pomocí jícnové echokardiografie prokázat organizovaný trombus v kmene plicnice a jeho hlavních větvích (obr. 8), jedná se však o nález nespecifický, neboť podobný obraz může být přítomen i u jedinců s plicní arteriální hypertenzí v důsledku poruchy funkce a struktury stěny plicnice.

K určení lokalizace postižení jednotlivých větví plicnice slouží *vysoce senzitivní počítačová tomografie (HRCT)* a *magnetická rezonance* s podáním kontrastní látky. V Berginově studii [18] byla diagnóza chronické tromboembolické choroby diagnostikována pomocí CT s přesností 0,79 ve srovnání s plicní angiografií. S větší přesností než angiografie však stanoví jinou diagnózu vedoucí k PAH např. plicní arteriální sarkom nebo fibrózní mediastinitidu nebo intersticiální plicní proces. Pokud uvažujeme o operačním řešení, tedy o plicní endarterectomii, klíčovým vyšetřením se stává *plicní angiografie* [19],

**Tab. 3. Normální pravostranné tlaky a tlaky prvních nemocných s CTEPH před provedenou endarterectomií.**

systolický tlak v plicnici	18-25 mm Hg	78 mm Hg (137 mm Hg)
diastolický tlak v plicnici	6-10 mm Hg	24 mm Hg (40 mm Hg)
střední tlak v plicnici	12-16 mm Hg	44 mm Hg (77 mm Hg)
tlak v zaklínění	do 12 mm Hg	6 mm Hg (16 mm Hg)
tlak v pravé komoře	30/6 mm Hg	nezměřeno (153/15 mm Hg)
tlak v pravé síni	6 mm Hg střední	9 mm Hg (9 mm Hg)

kteřá jako jediná dokáže určit, zda je plicní obstrukce lokalizována v centrálních větvích plicnice nebo v jejích periférii.

*Pravostranná katetrizace* umožňuje změřit tlaky v pravé síni, v pravé komoře, v plicnici a tlak v zaklínění a vypočítat plicní vaskulární resistenci (PVR). Je tak možné odlišit prekapilární, postkapilární a hyperkinetickou plicní hypertenzi [20]. Pravostranná katetrizace je většinou u těchto nemocných doplněna vyšetřením kolaterálního bronchopulmonálního řečiště. Rozsáhlé bronchopulmonální kolaterály bývají vyvinuty u CTEPH, ale ne u idiopatické PAH. Toto vyšetření je proto jedno z mála, která dokážou tyto dvě odlišné formy PAH od sebe odlišit. Typické rozsáhlé bronchopulmonální kolaterály jsou ukázány na obr. 9. Normální hodnoty při pravostranné katetrizaci a hodnoty u dvou žen, které jako první prodělaly operaci, uvádí tab. 3.

*Ventilačně-perfuzní scintigrafie plic.* U nemocných vhodných k chirurgické léčbě je typickým nálezem nejméně jeden segmentální nebo i větší perfuzní defekt. Normální nález zpochybňuje diagnózu CTEPH [21].

*Laboratorní vyšetření.* Pomáhá vyloučit jiné příčiny PAH jako jsou vaskulitidy, infekci HIV, portální hypertenzi, systémová onemocnění. Stanovení Astrupa je důležitou informací oxygenace organismu a kompenzace hypoxemie [22].

#### Farmakologická léčba CTEPH

Všem nemocným se doporučuje trvalá *antikoagulační léčba*, která vede ke zlepšení prognózy. Snižuje riziko

dalších embolizací a také zabraňuje vzniku mikrotrombóz in situ v drobných plicních cévách. Pomáhá tak pozitivně ovlivnit probíhající remodelaci plicních cév, charakterizovanou poškozením endotelu, poruchami vazodilatačních, vazokonstrikčních a růstových faktorů a vytvářením nově vytvořených cévních útvarů, tzv. *plexiformních lézí* v plicní periférii a k trombózám in situ [23].

*Dlouhodobá oxygenoterapie* se používá u nemocných s plicní hypertenzí s hypoxemií, kteří mají v klidu  $PaO_2 < 8$  kPa. K indikaci je nutné provést kyslíkový test [24].

*Diuretika* zejména kličková, významným způsobem zlepšují symptomy v souvislosti s městnáním při srdečním selhání. Ke zlepšení prognózy však velmi pravděpodobně nevedou, protože nijak nezasahují do patogenetických mechanismů. Při jejich dávkování je nezbytná opatrnost, snižují totiž předtížení pravé komory jako zásadní parametr určující minutový srdeční výdej. Zvyšují také viskozitu krve a tak potencují riziko tromboembolických komplikací.

*Pozitivně inotropní látky.* V současné době nemáme k dispozici přesvědčivá klinická data opravňující paušální podávání *digoxinu* u těchto nemocných. S výhodou jej používáme ke kontrole frekvence komor při fibrilaci síní při velmi pečlivé monitoraci hladin kalía. *Dopamin* a *dobutamín* může akutně zlepšit symptomy pravostranného selhávání, vliv na prognózu však znám není.

*Analoza prostacyklínu (epoprostenol, treprostinil, ilomedin a beraprost),* která začala být podávána s velmi dobrým

Tab. 4. Indikace a kontraindikace k transplantaci plic.

**Indikace k transplantaci plic**

- funkční stádium NYHA III-IV
- vzdálenost při testu 6 min chůze < 400 m
- selhání léčby prostacyklinem
- střední tlak v plicnici > 55 mm Hg
- saturace smíšené žilní krve < 63 %
- tlak v pravé síni > 10 mm Hg
- srdeční index > 2

**Kontraindikace k transplantaci plic**

- těžké systémové onemocnění
- systémová infekce
- akutní infekce v době transplantace
- dlouhodobá kortikoterapie (> ekvivalent 20 mg Prednisonu)
- maligní onemocnění v remisi < 5 let
- multiorgánové selhání
- diabetes mellitus s orgánovými komplikacemi
- kachexie nebo obezita - BMI < nebo > než
- kouření, alkoholismus, abúzus drog
- psychická labilita, špatné sociální zázemí



Obr. 10. Endarterektomie – odstranění organizovaného fibrotizovaného trombu s částí cévní stěny plicnice.

efektem u idiopatické primární plicní hypertenze, se u CTEPH teprve zkoušejí [25]. U nás však zatím v této indikaci nejsou pojišťovnami hrazeny stejně jako bosentan.

**ACE-inhibitory.** Předpokládá se, že malé dávky ACE-inhibitorů, které nevedou k systémové hypotenzii, mohou bránit proliferaci hladkých svalů a tak zpomalit progresi remodelace plicních cév. Prostřednictvím bradykininu zvyšují uvolňování prostacyklinu a NO. Jejich podávání je v současnosti ve fázi klinického zkoušení.

**Intervenční a chirurgické možnosti léčby**  
**Pertutánní balonková atriální septostomie**

Jedná se o invazivní terapeutickou metodu, při níž se katetrizačně vytvoří arteficiální pravolevý zkrat na úrovni mezisíňového septa. Hemodynamickým efektem je bezprostřední zvýšení minutového srdečního výdeje a redukce žilní kongesce spojená se zlepšením symptomatologie a snad i několikaměsíčním zlepšením prognózy, neovlivňuje však žádný z patogenetických mechanismů vzniku plicní hypertenze. Výkon

je navíc zatížen vysokou mortalitou. Je pouze mostem k transplantaci plic nebo k plicní endarterektomii a má svá přísná indikační kritéria [26,27,28]. Z této indikace byla atriální septostomie provedena poprvé v ČR na II. interní klinice VFN v Praze na podzim roku 2003.

**Transplantace plic, transplantace srdce a plic**

První transplantaci plic provedl J. Hardy v roce 1963 [29]. Po roce 1980 se stala základní efektivní léčbou u nemocných v terminálním stadiu plicní hypertenze po vyčerpání všech ostatních dostupných léčebných možností. V letech 1981-1998 bylo na celém světě provedeno více než 1 000 transplantací jedné nebo obou plic nebo srdce a plic. Od společné transplantace srdce a plic se ale ustupuje, protože se u nemocných s CTEPH prokázalo, že změny na pravém srdci jsou po poklesu tlaku v plicnici do 3-6 měsíců plně reverzibilní [30,31]. Nedostatek dárců rovněž přispívá k tomu, že se v současné době upřednostňuje transplantace pouze jedné nebo obou plic. Tento výkon je však provázen poměrně vysokou mortalitou, 16-29 %, která je dána závažností onemocnění. Jeden rok přežívá 65-75 % operovaných, pět let necelá polovina. Indikace a kontraindikace k provedení transplantace jsou shrnuty v tab. 4.

**Plicní endarterektomie (PEA)**

Prognóza neléčených nemocných s CTEPH je závažná a závisí zejména na tíži plicní hypertenze. Pacienti se středním tlakem v plicnici vyšším jak 40 mm Hg přežívají 5 roků ve 30 %, pokud je střední tlak v plicnici vyšší než 50 mm Hg, je pětileté přežívání pouze 10 % [32].

Plicní endarterektomie (PEA) představuje potenciálně kurativní metodu pro pacienty s CTEPH, především při postižení centrálních větví plicnice. Principem operace není embolektomie, ale endarterektomie, tedy odstranění organizovaného fibroti-

zovaného trombu s částí cévní stěny plicnice (obr. 10). Výkon se provádění ze sternotomie v mimotělním oběhu a v hluboké hypotermii. Pro úspěch operace je nezbytná vizualizace distálních větví plicnice. U této operace tedy nestačí napojení nemocného na mimotělní oběh, protože kolaterálním řečištěm z bronchiálních tepen dochází k příliš velkému přívodu krve do plicních tepen znemožňující přehlednost v plicních tepnách. Proto se vlastní endarterektomie, která trvá 20-30 minut vpravo a 20-30 minut vlevo, provádí v kompletní cirkulační zástavě. Jako ochrana mozku slouží především hypotermie na 18 °C [33]. Proto tato operace vyžaduje dokonalou spolupráci kardiologa, anesteziologa a operačního týmu.

První úspěšnou PEA provedl v roce 1958 Synder et al [34]. Do roku 1976 bylo referováno pouze 18 operací s mortalitou 22 %. K většímu rozvoji došlo až v letech 1976-1984, kdy bylo provedeno 80-90 operací, mortalita ale zůstala stejně vysoká. Teprve v posledních dvaceti letech dochází celosvětově k výraznému nárůstu počtu operací, v současné době bylo odoperováno téměř 3000 těchto nemocných a s přibývajícím zkušenostmi došlo k poklesu mortality na 5-7 %. Největší počet výkonů s nejnižší mortalitou připadá na pracoviště v San Diegu [35,36] a v německém Mainzu [37]. Na obou těchto pracovištích byly odoperovány již stovky nemocných s CTEPH.

Klíčová kritéria pro výběr pacientů k operaci představuje funkční zdatnost, závažnost plicní hypertenze a chirurgická dostupnost trombotické obstrukce. Indikováni jsou nemocní ve funkční stadiu NYHA III a IV, kteří mají plicní vaskulární rezistenci vyšší jak 800 dyn.s.cm<sup>-1</sup> (10 WU) [38,39]. Chirurgická dostupnost obstrukce závisí do jisté míry i na zkušenosti operačního týmu, technicky lze dosáhnout až úrovně subsegmentárních větví plicnice. Před operací je nezbytná nejméně tříměsíční účinná antikoagulační léčba.

K nejzávažnějším pooperačním komplikacím patří perzistující plicní hypertenze (při neadekvátní endarterektomii nebo nedidiagnostikovaném významném periferním poškození) a reperfuční edém v endarterektomovaných oblastech plic. Antikoagulační heparinem jako prevenci reokluze je nutno zahájit 4-8 hodin po výkonu, od 8.-14. dne se pokračuje v perorální antikoagulační léčbě warfarnem. Dlouhodobá antikoagulační léčba po operaci je všeobecně akceptovaným standardem, některá pracoviště rovněž implantují kavální filtr [40].

Mortalita PEA se pohybuje v rozmezí 5-24 % a výrazně závisí na zkušenostech pracoviště. Úspěšná operace vede v důsledku významného poklesu PVR ke zlepšení funkční zdatnosti, zvýšení srdečního výdeje, zlepšení funkce pravé komory a ke zmenšení nebo i vymizení sekundární trikuspidální regurgitace. Pětileté přežívání po PEA se pohybuje mezi 75-80 %. Výsledky jsou podstatně povzbudivější než u farmakoterapie nebo u transplantace plic [41].

U pacientů s CTEPH, kteří nejsou kandidáty chirurgické léčby, může alternativu představovat farmakoterapie (prostacyklin, bosentan, sildenafil), perkutánní balonková atrální septostomie, která již byla provedena i v ČR [42] nebo transplantace plic. Rozsáhlejší zkušenosti však scházejí [43].

#### Závěr

CTEPH je relativně vzácné onemocnění. Představuje jeden z mála typů chronické plicní hypertenze, který lze úspěšně vyléčit chirurgicky. Klíčovým problémem je správná diagnostika, jejímž cílem je určit typ plicní hypertenze a v případě průkazu CTEPH stanovit lokalizaci poškození. Samozřejmostí je interdisciplinární spolupráce kardiochirurga, intenzivisty, kardiologa a radiologa, optimálně ve specializovaném centru s komplexními zkušenostmi s problematikou plicní hypertenze. To je většinou možné jen při soustředění

pěče o tyto nemocné do specializovaného centra, které má dostatek zkušeností se srdečními katetrizacemi, testováním plicní vazoaktivity a s vedením terapie jak konvenčními přípravky tak léky, které se teprve objevují na našem trhu. Projekt PEA v České republice vznikl a je rozvíjen v rámci Kardiocentra VFN II. chirurgickou klinikou kardiovaskulární chirurgie VFN ve spolupráci s prof. dr. Mayerem z Mainzu a s Centrem pro plicní hypertenzi na II. interní klinice VFN. V České republice lze očekávat přibližně 5-10 vhodných kandidátů pro PEA ročně, zatím bylo úspěšně odoperováno prvních 17 pacientů. Komplikovaní nemocní mohou být operováni na spolupracujícím německém pracovišti v Mainzu.

#### Literatura

1. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest* 2001; 120: 791-795.
2. Rich S, Levitsky S, Brundage BH. Pulmonary hypertension from chronic thromboembolism. *Ann Intern Med* 1988; 108: 425-434.
3. Jansa P, Aschermann M, Linhart A. Pnrmární plicní hypertenze. *Nakladatelství Target MD* 2003.
4. Martinuzzo ME, Pombro G, Azanan R et al. Lupus anticoagulant, high level of antinuclear antibody, and anti-β2-glykoprotein I antibodies are associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 1998; 25: 1313-1319.
5. Lupi E, Dumont C, Tejada VM et al. A radiologic index of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 1975; 68: 28-31.
6. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-223.
7. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121: 513-518.
8. Linhart A, Paleček T, Aschermann M. *Echokardiografie pro praxi*. Praha: Audioscan 2002.
9. Sahn DJ, DeMana A, Kisslo J et al. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-1083.

10. Daniels LB, Krummen DE, Blanchard DG. Echocardiography in pulmonary vascular disease. *Cardiol Clin* 2004; 22: 383-399.
11. Kaul S, Tei C, Hopkins JM et al. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984; 107: 526-531.
12. Shapira Y, Porter A, Wurzel M et al. Evaluation of tricuspid regurgitation severity: echocardiographic and clinical correlation. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 652-659.
13. Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation* 1986; 74: 484-492.
14. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657-662.
15. Kircher BJ, Hümelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol* 1990; 66: 493-496.
16. Nakayama Y, Sugimachi M, Nakanishi N et al. Noninvasive differential diagnosis between chronic pulmonary thromboembolism and primary pulmonary hypertension by means of Doppler ultrasound measurement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1367-1371.
17. Ghio S, Raineri C, Scelsi L et al. Usefulness and limits of transthoracic echocardiography in the evaluation of patients with primary and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 1374-1380.
18. Bergin CJ, Haudchildt J, Rios G et al. Accuracy of MR angiography compared with radionuclide scanning in identifying the cause of pulmonary arterial hypertension. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 1549-1555.
19. Hull RD, Hirsch J, Carter CJ et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891-899.
20. Rich S, D'Alonzo GE, Dantzker et al. Magnitude and implications of spontaneous hemodynamic variability in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 55: 159-163.
21. D'Alonzo GE, Bower JS, Dantzker DR. Differentiation of patients with primary and thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1984; 85: 457-461.
22. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Cardiol* 1998; 31: 202-208.
23. Ogata M, Ohe M, Shirato K et al. Effects off a combination therapy of anticoagulant and vasodilator on the long-term prognosis of primary pulmonary hypertension. *Jpn Circ J* 1993; 57: 63-69.
24. Weitzenblum E, Sautereau A, Ehrhart M et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Resp Dis* 1985; 131: 493-498.
25. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-301.
26. Sandaloval J, Gaspar J, Pulido T et al. Graded balloon dilatation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension: a therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 297-304.
27. Nehill MR, O'Laughlin MP, Mullins CE. Effects of atrial septostomy in patients with terminal cor pulmonale due to pulmonary vascular disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 24: 166-172.
28. Kochan SS, Yusuf A, Juneja R et al. Graded balloon dilatation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. *Indian Heart J* 2002; 54: 164-169.
29. Lischke R, Šimonek J, Stolz A et al. Transplantace plic u primární plicní hypertenze. *Vnitř Lék* 2004; 50: 695-697.
30. Doyle RL, McCrory D, Channick RN et al. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; 126: 63S-71S.
31. ASTP, ATS, ERS, ISHLT Joint statement international guidelines for the selection of lung transplant patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 335-339.
32. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 523-528.
33. Ando M, Okita Y, Tagusari O et al. Surgical treatment for chronic thromboembolic pulmonary hypertension under profound hypothermia and circulatory arrest in 24 patients. *J Card Surg* 1996; 14: 377-385.
34. Synder WH, Kent DC, Baesch BF et al. Successful endarterectomy of chronically occluded pulmonary artery; clinical report and physiologic. *J Thorac Surg* 1964; 45: 482.
35. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N et al. Pulmonary thromboendarterectomy. Experience and results in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457-1464.
36. Jamieson SW, Auger WR, Cedulko PF et al. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 116-127.
37. Mayer E, Dahm M, Hake U et al. Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1788-1792.
38. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119: 818-823.
39. Thistlethwaite PA, Mo A, Madami MM et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1203-1211.
40. Kim NHS, Fesler P, Channick RN et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109: 18-22.
41. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 73S-80S.
42. Jansa P, Aschermann M, Riedel M. Doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní arteriální hypertenze v ČR. *Vnitř Lék* 2004; 50: 698-708.
43. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension, ACCP Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 126: 78S-92S

MUDr. Marcela Škvarilová, Ph.D.  
www.vfn.cz  
e-mail: marcela.skvarilova@centrum.cz

Doručeno do redakce: 14. 12. 2004  
Přijato po revenzi: 12. 4. 2005



## CHIRURGICKÁ LÉČBA CHRONICKÉ TROMBOEMBOLICKÉ PLICNÍ HYPERTENZE

Jaroslav Lindner, Pavel Jansa, Jan Kunstýř, Jan Bláha, David Rubeš, Tomáš Grus, Aleš Linhart, Kateřina Kubzová, David Ambrož, Jan Tošovský, Michael Aschermann

**Východisko:** Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) má velmi nepříznivou prognózu, pětileté přežití u neooperovaných nemocných se středním tlakem v plicnici nad 50 mmHg je pouhých 10%. Endarterektomie plicních tepen (PEA) je účinná chirurgická léčba CTEPH. PEA nebyla v ČR dostupná až do roku 2004, kdy byl zahájen program PEA v Kardiocentru VFN v Praze ve spolupráci s předním světovým pracovištěm zabývajícím se touto problematikou (prof. Mayer, Univerzita Mainz, SRN). **Metody a výsledky:** Současnou chirurgickou technikou plicní endarterektomie, která se v modifikacích používá na většině pracovišť, vypracovali Daily a Jamieson na Kalifornské Univerzitě v San Diegu. Provádí se reverzní endarterektomie v kompletní cirkulační zástavě s ochranou mozku hlubokou hypotermií. Pro optimální indikaci k této operaci je zásadní přesné stanovení diagnózy a klasifikace typu postižení plicních arterií pomocí plicní angiografie a angio-CT. Perioperační mortalita je v centrech s největší zkušeností pod 10%. Hemodynamické parametry se po úspěšné endarterektomii dramaticky zlepšují a také dlouhodobé výsledky jsou velmi dobré s 12 letým přežíváním 75-80%. Na II. chirurgické klinice kardiologické chirurgie VFN a I. LF UK v Praze jsme od září 2004 do února 2007 odoperovali po komplexním vyšetření 42 nemocných. **Závěry:** PEA je kurativní metodou pro pacienty s CTEPH s chirurgicky dosažitelnou obstrukcí plicnice. Nezbytným předpokladem úspěšnosti těchto programů je multidisciplinární spolupráce. Pro nemocné kde není indikována chirurgická léčba je možná léčba farmakologická. Centralizace péče o tyto nemocné je racionální nutností umožňující získat maximum zkušeností s komplikovanou diagnostikou a léčbou těchto pacientů.

**Klíčová slova:** Chronická tromboembolická plicní hypertenze, plicní endarterektomie, zástava oběhu, hluboká hypotermie, multidisciplinární spolupráce

### SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

**Introduction:** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) has an unfavourable prognosis; five-year survival in non operated patients with the mean pressure in the pulmonary artery over 50 mmHg is only 10%. Endarterectomy of pulmonary arteries (PEA) is an effective surgical therapy of CTEPH. PEA was not available in the Czech Republic until 2004, since then the program PEA has been introduced to Cardiocenter VFN in Prague with the cooperation of eminent work place (prof. Mayer, University Mainz, SRN). **Methods and results:** Present surgical technique of pulmonary endarterectomy, which is more or less used at most of clinics, was introduced by Daily and Jamieson, California University in San Diego. Reverse endarterectomy in a complete circulatory arrest with brain protection by deep hypothermia is used. For optimal indication of this operation the accuracy in diagnosis and classification of the type of pulmonary arteries impairment by pulmonary angiography and angio-CT is crucial. Perioperative mortality is under 10% in highly specified centres. Haemodynamic parameters after successful endarterectomy are dramatically improved and long term results are also very good with 12-year survival in 75-80% of patients. Forty two patients were surgically treated at the 2<sup>nd</sup> Surgical clinic of cardiovascular surgery of General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University in Prague from September 2004 to February 2007. **Conclusion:** PEA is a curative method for patients with CTEPH with surgically treated obstruction of the pulmonary artery. Multidisciplinary cooperation is a prerequisite for successful applying of these programmes. For those patients where surgical treatment is not indicated pharmacotherapy is possible. Concentration of management of these patients in specialized centres is the reasonable conditions enabling the specialists to gain the maximum experiences with this complicated diagnostics and therapy.

**Key words:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary endarterectomy, circulatory arrest, deep hypothermia, multidisciplinary cooperation

Kardiol. prax 2007; 5 (2): 85-90

#### Úvod

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je relativně vzácné onemocnění, které vzniká u nemocných po opakovaných embolizacích, u nichž nedojde z různých příčin ke kompletní lýze tromboembolu. Fibrózní přestavbou reziduálních trombů dochází ke stenózám a obstrukcím větvi plicnice, což je příčinou zvyšujícího se tlaku v plicnici, zvyšující se plicní vaskulární rezistence (PVR) a postupně se rozvíjejícího pravostřanného sr-

dečního selhání<sup>(1,2)</sup>. V poslední době se ukazuje, že pouze mechanistické vysvětlení vzniku plicní hypertenze jako výsledku obliterací plicnice tromby, je nedostatečné. Často totiž výše tlaku neodpovídá rozsahu postižení, zjištěnému angiograficky, ale je výsledkem další remodelace plicních tepen perfundovaných oblastí. CTEPH je bez chirurgické léčby onemocnění s velmi špatnou prognózou a přežívání těchto nemocných je závislé na stupni plicní hypertenze<sup>(3)</sup>.

Nemocní se středním tlakem v plicnici nad 50 mmHg mají pravděpodobnost pětiletého přežití pouze 10%<sup>11</sup>.

Přesná incidence onemocnění není známa a odhady se pohybovaly od 0,1% po 1% u pacientů po prodělané embolii. Podle posledních studií se ukazuje, že výskyt je mnohem častější, než se odhadovalo, a dosahuje až 4% do dvou let po první embolii<sup>12</sup>. Endarterektomie arteria pulmonalis (PEA) představuje potenciálně kurativní metodu léčby pro správně vybrané pacienty s CTEPH.

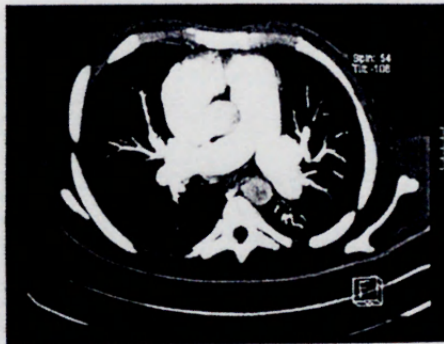
První úspěšnou PEA (dříve označovanou jako trombandarterektomie) provedl v roce 1961 Snyder<sup>13</sup>. První operaci, kde byla diagnóza stanovena před operací, byla provedena Hufnagel na Univerzitě v Georgtownu v roce 1962. Do roku 1976 je v literatuře je referováno celkem o 18 operacích s vysokou mortalitou 22%. Větší rozvoj doznala PEA v letech 1976-1984, kdy bylo provedeno zhruba 80-90 výkonů, mortalita se však rovněž blížila 20%. Za moderní období PEA se označuje posledních 20 let, kdy bylo provedeno téměř 3000 operací a mortalitu se podařilo redukovat na 5-7% v centrech s největšími zkušenostmi. Nejvyšší počet výkonů s nejnižší mortalitou připadá na pracoviště v San Diegu (prof. Jamieson) a v Evropě v německém Mainzu (prof. Mayer). Předpokladem úspěšné PEA je multidisciplinární spolupráce, která vede ke stanovení přesné diagnózy, správnému výběru pacientu, precizní chirurgické technice a úzkostlivě pečlivé intenzivní pooperační péči.

#### Klinický obraz a diagnostika

Základními příznaky jsou narůstající dusnost a pokles funkční zdatnosti. Nepříliš častá je anginozní bolest, jejíž příčinou je ischemie hypertrofické pravé komory a dilatace plicnice, která může utlačovat kmen levé věnčité tepny. Zřídka se může vyskytnout hemoptýza.

Při rozvoji pravostranné dekompenzace je možné vidět i hmatat pulsaci v prekordiu pod mečíkem a slyšet akcentaci II. ozvy nad plicnicí, případně rozstěp II. ozvy nad plicnicí. Při dilataci kmene plicnice a regurgitaci krve přes plicnicovou chlopuň do pravé komory můžeme slyšet diastolický selest (selest Grahama Steela).

Obrázek 1. Angio CT obraz CTEPH



Dále můžeme pozorovat otoky dolních končetin, zvětšená mělnava játra, zvýšenou naplněnost krcních žil a hepatogulární reflex, jako projev selhávání pravé komory.

Cíleně patráme po anamnése plicní embolie, kterou zjišťujeme u části nemocných, nebo přichází s anamnézou žilní trombózy. Pokud embolizace proběhla skrytě, je na diagnózu CTEPH pomysleno malokdy a diagnózu stanovujeme při vyloučení jiné etiologie plicní hypertenze. Pokud máme klinické podezření na CTEPH, tj. při dusnosti a známkách pravostranné srdeční nedostatečnosti, zahajujeme zpravidla diagnostický proces transtorakálním echokardiografickým vyšetřením (TEE), především k vyloučení onemocnění leveho srdce jako příčiny plicní hypertenze. Plicní perfuzní scan nám pomůže odlišit CTEPH od jiných typů plicní hypertenze<sup>14</sup>. K přesné lokalizaci postižení jednotlivých větví plicnice slouží angio CT (obrázek 1). Magnetická rezonance se zda velmi perspektivním neinvazivním vyšetřením i pro hodnocení funkce pravé komory. Zlatým standardem však zůstává plicní angiografie. Pro správné zhodnocení a interpretaci pestrých angiografických nálezů zahrnujících pruhy, defekty, stenózy a uzavěry arteriálního řečiště různých urovní je velice důležitá zkušenost (obrázek 2). Pravostranná katetrizace umožňuje změřit srdeční výdej, tlaky v pravé síni, v pravé komoře, v plicnici a tlak v zaklinění a vypočítat tak plicní vaskulární rezistenci (PVR). Tak je možné odlišit prekapilární, postkapilární a hyperkinetickou plicní hypertenzi<sup>15</sup>.

Obrázek 2. Konvenční plicní angiografie u pacienta s CTEPH (prava zado přední projekce)



Pravostrannou katetrizaci doplňujeme vyšetřením bronchopulmonálních kolaterál. Rozsáhle bronchopulmonální kolaterály jsou pro CTEPH typické a u idiopatické plicní arteriální hypertenze nebyvají vyvinuty. U nemocných nad 40 let provádíme selektivní koronarografii, kde kromě současného sklerotického postižení koronárních tepen pátráme po útlaku kmene levé věnčité tepny, proto abychom mohli indikovat eventuální současnou revaskularizaci. RTG srdce a plic má význam pomocný při diferenciální diagnóze. EKG známky hypertrofie pravé komory mohou být prvním signálem, který na plicní hypertenzi upozorní.

#### Indikace

Pro chirurgickou léčbu se rozhodujeme u CTEPH na základě symptomatologie, závažnosti plicní hypertenze, chirurgické dostupnosti lézí plicních tepen a celkového rizika operačního výkonu<sup>(18)</sup>.

Před operací požadujeme minimalně 3 měsíce účinnou antikoagulační léčbu, v indikovaných případech může být prodloužena na 6 měsíců. K chirurgické léčbě jsou indikováni zpravidla nemocní symptomaticti s funkční klasifikací NYHA III nebo IV a plicní vaskulární rezistencí nad 300 dyn.s.cm<sup>5</sup>.

Chirurgická dostupnost lézí je přímo závislá na zkušenosti chirurga. Se zvětšující se zkušeností stoupá dostupnost subsegmentárních postižení plicních arterií<sup>(19)</sup>.

Operační riziko se zvyšuje při diskrepanci mezi plicní hypertenzí a angiografickým nálezem obstrukcí, kdy je hypertenze způsobena mikrovaskulárním postižením<sup>(19)</sup>. O složitosti metody svědčí skutečnost, že na celém světě bylo provedeno pouze kolem 3000 PEA, ačkoliv se jedná o potenciálně kurativní způsob léčby velmi těžce nemocných s CTEPH.

#### Soubor nemocných a metodika

V našem kardiocentru bylo od září 2004, kdy byl tento program zahájen do února 2007 odoperováno 42 nemocných, dvacetšest mužů a šestnáct žen. Průměrný věk našich nemocných byl 55 let, nejmladší byla 24-letá žena,

Obrázek 3. Endarterium odstraněné při PEA



nejstarší 76-letý muž. Nemocní byli výrazně symptomaticti, podle NYHA klasifikace bylo pouze dva NYHA II, 32 NYHA III a 8 NYHA IV. Průměrná hodnota mPAP byla 55,9 mmHg a PVR 981 (dynes x s x cm<sup>-5</sup>). Dvacet nemocných, t.j. 47% nemocných měla zjištěnou koagulační poruchu.

Principem operace je obnovení plicní perfuze tak, aby se zabránilo sekundární arteriopatii plicních tepen. V experimentu byla prokázána také regrese změn plicních tepen po zlepšení hemodynamiky po endarterektomii<sup>(11)</sup>. Současnou chirurgickou technikou, která se v modifikacích používá na většině pracovištích, propracovali Daily a Jamieson ze San Diega<sup>(12,8)</sup>. Postižení u CTEPH je většinou bilaterální a proto vyžaduje oboustranný výkon s přístupem přes pravou a levou větev plicnice. Operace není embolektomií, se kterou je zaměňována, ale skutečnou endarterektomií, při které odstraňujeme fibrózní obstrukční materiál z plicních tepen s vrstvou stěny plicnice (obrázek 3).

Základní podmínkou úspěšné endarterektomie je přehlednost a dokonalá viditelnost distálních větví plicnice. Vzhledem k významnému kolaterálnímu průtoku, který prokazují i dilatované bronchopulmonální kolaterály, je k vizualizaci nutná úplná cirkulační zástava v hluboké hypotermii. Jedině tak je zajištěna bezkrevnost operačního pole a tím i kompletnost endarterektomie a bezpečnost operačního výkonu<sup>(13)</sup>.

#### Operační postup

Po zavedení mimotělního oběhu (MO) nemocné chladieme na cílovou teplotu 17°C měřenou v močovém měchyři. Endarterektomii provádíme ze samostatných incizí pravé a levé větve plicnice. Začínáme zpravidla na straně pravé, která bývá více postižena. Po podélné tomii pravé větve plicnice je na zadní straně ostře uvolněna správná vrstva k endarterektomii a zajištěna cirkulárně. Pro další pokračování endarterektomie do periferie a bezkrevnost operačního pole je nutné zastavit mimotělní oběh (MO). Během zhruba dvacetiminutové zástavy za kontroly zraku při trvalém odsávání krve z operačního pole speciálním instrumentariem provádíme endarterektomii lobárních a segmentárních větví. Suturu pravé větve plicnice již provádíme při obnovené cirkulaci. Po reperfuzi, zpravidla asi 15 minutové následuje endarterektomie strany levé opět v cirkulační zástavě, kdy se snažíme opět nepřesáhnout dobu jedné zástavy 20 minut. Po ukončení endarterektomie provádíme suturu levé větve plicnice a současně obnovujeme mimotělní oběh a začínáme ohřívát nemocného. V průběhu ohřívání můžeme provést další indikované

Tabulka 1. Peroperační klasifikace chronické tromboembolické plicní hypertenze podle lokalizace obstrukce<sup>(14)</sup>

Typ	Charakteristika
Typ I	Centrální trombus a postižení hlavních kmenů
Typ II	Segmentární postižení
Typ III	Distální postižení, subsegmentární zúžení a uzávěry
Typ IV	Periferní postižení plicních arterií

vykony (aortokoronární bypass, náhradu chlopně, suturu defektu septa siní a pod.). Trikuspidální insuficience většinou po úspěšné PEA regreduje a plastika trikuspidální chlopně tedy není indikována a neprovádí se jak jsme prokazali také v naší studii<sup>(12)</sup>. Jamieson<sup>(13)</sup> navrhl peroperační klasifikaci CTEPH podle lokalizace obstrukce tak, jak ukaže **tabulka 1** (Peroperační klasifikace CTEPH).

Celková doba hypotermické cirkulační zástavy během operace je v našem souboru průměrně 39 minut. Z tohoto důvodu je nutné i při tak nízké teplotě dokonale ochránit mozek před hypoxickým poškozením. Lokálně chladiče hlavy vaky s ledem a do MO během chlazení podáváme Solu-Medrol a Thiopental. Navíc MO zastavujeme až při nulovém záznamu bispektrální analýzy EEG a saturaci krve odebrané z jugulárního bulbu vyšší než 95%. Heparin podáváme v dávce 3 mg/kg s cílovým ACT 480 s (Activated Clotting Time), v popsaném protokolu<sup>(16)</sup>. K lokálnímu chlazení srdce používáme Cooling Jacket (CardoMed, Ontario, Kanada). Postupem času jsme přešli od celko-

ve nitrozilní anestezie (propofol, sufentanil) k anestezii kombinované (hrudní epidurální anestezie, propofol) což umožnilo zkrátit pooperační návrat k vědomí a dobu umělé plicní ventilace.

#### Pooperační péče

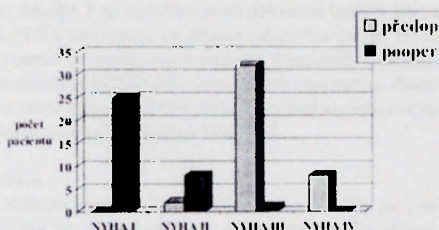
Pooperační průběh je určen fyziologickými změnami funkce pravého srdce, reperfučními změnami plic, plicní hemodynamikou a výměnou plynů. Rozšířena monitorace hemodynamiky, včetně kontinuálního měření srdečního výdeje a saturace O<sub>2</sub> ve smíšené krvi, se zpočátku ukázala jako velmi prospěšná. V současnosti již měříme tyto parametry intermitentně.

Nejzávažnější komplikací a zároveň a nejběžnější příčinou pooperační mortality je perzistující plicní hypertenze z důvodů neadekvátní endarterektomie nebo signifikantní sekundární vaskulopatie. Mezi další komplikace patří reperfuční edém endarterektomovaných částí plicního řečiště a steal fenomén v částech původně perlundovaných. Klinicky se projevují lokalizovaným až generalizovaným plicním edémem, v nejtěžších případech stonají pacienti pod obrazem ARDS. Prevenci reperfučního poškození plic je kromě protektivní ventilace (pozitivní přetlak na konci výdechu při odpojení z mimotělního oběhu a v časném pooperačním období), také negativní krystaloidní bilance. V indikovaných případech jsem použili inhalační podání iloprostu s dobrým efektem bez negativní systémové reakce. Antikoagulační léčbu zahájíme časné zpravidla 4-6 hodin po operaci kontinuálním podáváním heparinu, čímž

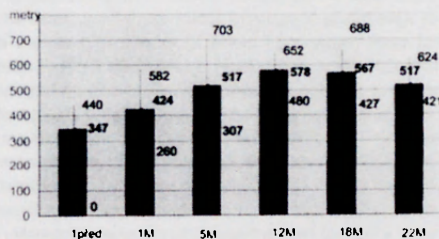
Tabulka 2. Pooperační komplikace

Mortalita	9,5% (4)
reperfuční edém	16,7% (7)
perikardiální výpotek	26,2% (11)
delirium	7,1% (3)
Morbidita	
krvácení (do plic)	7,1% (3)
ranná infekce	4,8% (2)
bronchopneumonie	11,9% (5)
renální insuf. (CVVH)	16,7% (7)

Graf 1. Funkční klasifikace NYHA před operací a 5 měsíců po PEA



Graf 2. Vzdálenosti dosažené při testu šestiminutové chůze (6MWT) u nemocných po PEA po měsících



Tabulka 3. Časné změny hemodynamiky po PEA

	Předoperační	Pooperační (24 hod.)	P value (t-test)
mPA (mmHg)	55,8 ± 8,66	24,2 ± 7,1	< 0,01
PVR (dyn s.cm)	981,2 ± 323,45	179,2 ± 111	< 0,01
CI (l/min.m <sup>2</sup> )	1,98 ± 0,46	2,90 ± 0,57	< 0,001

#### Legenda:

mPA - střední tlak v plicnici PVR - plicní vaskulární rezistence, CI - srdeční výdej

Tabulka 4. ECHO parametry u nemocných s chronickou tromboembolií a plicní hypertenzí po PEA

	Předoperační	2-4 týdny po operaci	P value
RV-EDD (mm)	47 ± 5	30 ± 6	< 0,001
LV-EDD (mm)	38 ± 6	50 ± 3	< 0,001
RV-EDA (cm)	35 ± 6	24 ± 5	< 0,001
RV-ESA (cm)	28 ± 6	16 ± 5	< 0,001
RV-FAC (%)	0,22 ± 0,09	0,34 ± 0,10	< 0,001
RV-MPI	0,43 ± 0,10	0,24 ± 0,09	< 0,001
TAPSE (mm)	14 ± 3	11 ± 3	< 0,001
PASP (mmHg)	90 ± 19	34 ± 17	< 0,001
LV-EF (%)	64 ± 6	65 ± 5	NS

#### Legenda:

RV-EDD - right ventricular end-diastolic diameter, LV-EDD - left ventricular end-diastolic diameter, RV-EDA - right ventricular end-diastolic area, RV-ESA - right ventricular end-systolic area, RV-FAC - right ventricular fractional area change, RV-MPI - right ventricular myocardial performance index, TAPSE - tricuspid annulus plane systolic excursion, PASP - pulmonary artery systolic pressure, LV-EF - left ventricular ejection fraction

predcházíme reokluzi. Po odstranění drenů od 5.-6. dne převádíme pacienty na perorální antikoagulační léčbu warfarinem. Kavální filtr jsme indikovali jen u vysoce rizikových nemocných s hyperkoagulačním stavem.

#### Výsledky

Mortalita po endarterektomiích plicnice se podle dostupných údajů světové literatury pohybuje od 5 do 24 %<sup>(17)</sup>. Jsou jednoznačně prokázány lepší výsledky s nižší mortalitou i morbiditou v centrech s většími zkušenostmi a s dobrou mezioborovou spoluprací.

Časná mortalita našeho souboru byla 9,5 %, zemřeli čtyři nemocní, jeden na reperfuční edém, jedna nemocná 9. den po operaci na bronchopneumonii, jeden nemocný na multiorganové selhání, jeden na sepsi. Doba umělé plicní ventilace byla od 15 do 212 hodin. Průměrná doba cirkulační zástavy byla 39 minut. Současně s plicní endarterektomií jsme v šesti případech provedli suturu defektu septa siní, pětkrát revaskularizaci myokardu aortokoronárnímí či mammarokoronárnímí bypassy a jednou kryoablaci katotrikuspidálního isthmu pro flutter siní.

Operační léčba nemocných s CTEPH je provázena celou řadou specifických komplikací, které stěžují a prodlužují pooperační péči a které jsme zaznamenali i u našich nemocných (tabulka 2). Nemocní jsou po operaci předáváni zpět do další péče a kontinuálnímu sledování na indikující pracoviště, II. Interní kliniku kardiologie a angiologie naší VFN. Časné výsledky ukazují významné zlepšení subjektivních obtíží, kdy dochází ke zlepšení hodnocení v klasifikaci dle NYHA (graf 1) i zlepšení funkční zdatnosti hodnocené testem šestiminutové chůze (graf 2).

Časné hemodynamické pooperační změny názorně ukazuje tabulka 3 se signifikantním poklesem tlaků v plicnici i PVR a zároveň se vzestupem srdečního výdeje. Měsíc po operaci se rovněž snížil stupeň trikuspidální regurgitace a zlepšil se ECHO nálezy nemocných zmenšením dilatované pravé komory, zvětšením komory levé se zvýšením srdečního indexu jak ukazuje tabulka 4.

#### Diskuse

Nejlépejší výsledky léčby nemocných s CTEPH jsou referována ze specializovaných center (San Diego, Mainz, Paříž, Vídeň, Cambridge), která mají dostatečné zkušenosti s katetrizačním vyšetřováním a disponují možností farmakologické i nefarmakologické léčby. Pouze tato centra mohou poskytnout nemocným komplexní péči. Chronická tromboembolická plicní hypertenze představuje jeden z mála typů chronické plicní hypertenze, který lze úspěšně vyléčit chirurgicky. Nemocným, u kterých není chirurgická léčba indikována, můžeme nabídnout v rámci komplexní péče v našem Centru léčbu farmakologickou. Centralizace nemocných s tímto onemocněním je racionální nutností umožňující získat maximum zkušeností s komplikovanou diagnostikou a léčbou tohoto onemocnění<sup>(18)</sup>. Centralizace rovněž umožňuje lepší využití přístrojového vybavení a nejmodernější monitorovací techniky, a tak zefektivňuje tuto náročnou léčbu.

Ze zahraničních zkušeností a odhadů počtu nemocných vhodných k chirurgické léčbě, předpokládáme desítky nemocných v ČR vhodných k PEA ročně. Spolupracujeme se slovenskými kardiology, rozšířili jsme možnost této operace i pro pacienty ze Slovenska a odoperovali jsme již první dva pacienty ze Slovenska<sup>(19)</sup>.

#### Závěr

PEA je efektivní a potenciálně kurativní metoda pro pacienty s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí, kteří mají bez této operace velmi špatnou prognózu.

Výsledky PEA jsou velmi přesvědčivé, jak ve zlepšení hemodynamiky a funkce pravé komory, tak hlavně ve zlepšení funkční zdatnosti a zlepšení kvality života. Je prokázán dlouhodobý pokles tlaku v plicnici, významné snížení plicní cévní rezistence (PVR), které je prognosticky nejdůležitějším faktorem pro časnou i pozdní mortalitu<sup>(19,20)</sup>. Srdeční výdej a saturace se normalizují, trikuspidální insuficience se také signifikantně zlepšuje již několik dní po úspěšné operaci. Dlouhodobě výsledky po endarterektomii jsou dobré, s pětiletým přežíváním 75-80 % a jsou výrazně lepší než při léčbě medikamentózní nebo transplantací plic<sup>(22)</sup>. Navíc 60-65 % předoperačně invalidních nemocných se po PEA vrací do aktivního pracovního života. To je také jeden z důvodů, proč je i z ekonomického hlediska PEA včetně nákladné pooperační péče dlouhodobě výhodnější než jiné alternativy.

*Poděkování doc. MUDr. J. Křivankovi, CSc. a MUDr. Sa-muelovi Hellerovi za zapůjčení CT a RTG dokumentace.*

*Práce vznikla s podporou grantu MZ ČR NR/9224-3.*

#### Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.  
II. Chirurgická klinika kardiologicko-chirurgie VFN a 1. LF UK  
U nemocnice 2, Praha 2, 128 08  
e-mail: lindner@seznam.cz


Tomáš Grus, Kateřina Kubzová, Jan Tošovský  
II. Chirurgická klinika kardiologicko-chirurgie VFN a 1. LF UK  
Přednosta doc. MUDr. Jan Tošovský, CSc.

Pavel Jansa, Aleš Linhart, David Ambrož, Michal Aschermann  
II. Interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK, Praha, ČR  
Přednosta prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Jan Kunštýl, Jan Bláha, David Rubeš  
Klinika anesthesiologie, resuscitace a intenzivní medicíny VFN a 1. LF UK  
Přednosta MUDr. Martin Střítecký, CSc.

#### Literatura

1. Jameson SW, Kapelansko DP, Sakalibara N, et al. Pulmonary Endarterectomy: Experience and Lesson Learned in 1500 Cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457-64
2. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735-43
3. Lewczuk J, Pश्यो P, Jagas J, et al. Prognostic factor in medically treatment patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119: 818-23
4. Ruedel M, Stanek V, Widmaky J, et al. Long term follow-up of patients with pulmonary embolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-8
5. Pengo V, Lensing A, Prins M, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64
6. Snyder WA, Kent DC, Baisch BF. Successful endarterectomy of chronically occluded pulmonary artery: clinical report and physiologic studies. *J Thorac Surg* 1983; 45: 482
7. Rich S, Alfonso D, Dantzler GE, et al. Magnitude and implications of spontaneous hemodynamic variability in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 55: 159-163
8. Jameson SW, Kapelansko DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000; 37: 165-252
9. Mayer E, Krarm T, Gulh S, et al. Pulmonary thromboendarterectomy. *Eur Respir Mon* 2003; 26: 47-61
10. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 73S-80S
11. Fadel E, Michel RP, Eddaghibi S, et al. Regression of postobstructive vasculopathy after revascularization of chronically obstructed pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1009-1017
12. Daily PO, Dembitsky WP, Peterson KL, et al. Modification of techniques and early results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 221-233
13. Madani MM, Jameson SW. Technical advances of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorac and Cardiovasc Surg* 2008; 18: 243-249
14. Paleček T, Jansa P, Lindner J, et al. The effect of pulmonary endarterectomy on the severity of functional tricuspid regurgitation in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7 (Suppl 1): S202
15. Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM, et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1203-11
16. Lindner J, Jansa P, Kunstir J, et al. Implementation of a new programme on surgical treatment of CTEPH in the Czech Republic: pulmonary endarterectomy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54: 528-531
17. Fedullo PF, Auger WR, Kerr, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465-72
18. Jansa P, Lindner J, Aachermann M, et al. Zkušenosti s centralizací nemocných s plícní hypertenzí v České republice. *Lék Obz* 2005; 54: 315-321
19. Šimková I, Pacák J, Rečkanalý, et al. Initial experiences with novel therapy for pulmonary hypertension in Slovakia. *Bratisl Lek Listy* 2008; 107 (6-7): 239-247
20. Mayer E, Dahm M, Hata U, et al. Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1788-92
21. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 160: 523-8

	<b>Bisocard</b> 1. generický bisoprolol tbl. 30 x 5 a 10 mg    60 x 5 a 10 mg	60 x 5 a 10 mg STÁLE NAJNIŽŠÍ DOPLATOK v ATC aj po 15. marci 2007	<b>VALEANT</b> Pharmaceuticals International Valeant Czech Pharma, s. r. o. - OZ
---	---	--	--

## PŮVODNÍ PRÁCE

## Endarterektomie plicních tepen – chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze

Lindner J., <sup>1</sup>Jansa P., <sup>2</sup>Kunstýř J., <sup>2</sup>Bláha J., Grus T., Mlejnský F., <sup>1</sup>Heller S.,  
<sup>1</sup>Škvařilová M., <sup>1</sup>Ambrož D., Tošovský J., <sup>1</sup>Aschermann M., <sup>1</sup>Linhart A.,  
<sup>3</sup>Křivánek J., <sup>4</sup>Vítková I., <sup>2</sup>Stříteský M.

*II. chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie I. LF UK a VFN, Praha*

*III. interní klinika kardiologie a angiologie I. LF UK a VFN, Praha*

*<sup>2</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny I. LF UK a VFN, Praha*

*<sup>3</sup>Radiodiagnostická klinika I. LF UK a VFN, Praha*

*<sup>4</sup>Ústav patologie I. LF UK a VFN, Praha*

## ABSTRAKT

**Východisko.** Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je v indikovaných případech úspěšně léčitelná endarterektomií plicních tepen (PEA). Symptomatická neléčená CTEPH má velmi nepříznivou prognózu. Pětileté přežití u nemocných se středním tlakem v plicnici nad 50 mmHg je pouhých 10 %. PEA nebyla v ČR dostupná až do roku 2004, kdy byl zahájen program PEA v Kardiocentru VFN v Praze ve spolupráci s předním světovým pracovištěm zabývajícím se touto problematikou (Prof. Mayer, Univerzita Mainz, SRN). Od září 2004 do září 2005 bylo po komplexním vyšetření operováno 12 nemocných s CTEPH (7 mužů a 5 žen, průměrný věk 42 let). Střední tlak v plicnici měl průměrně 54 mmHg, 5 nemocných mělo koagulační poruchu.

**Metody a výsledky.** Současnou chirurgickou technikou, která se v modifikacích používá na většině pracovišť, vypracovali Jameson a Daily na Kalifornské Univerzitě v San Diegu. Spočívá v reverzní endarterektomii provedené v kompletní cirkulační zástavě s ochranou mozku hlubokou hypotermií. Do září 2005 jsme odoperovali 12 nemocných s nulovou mortalitou. Z dalších výkonů jsme provedli u jednoho nemocného satura defektu septa siní. Průměrná doba cirkulační zástavy byla 45 minut, délka mimořádného oběhu (MO) 334 minut. Celková délka operace průměrně 450 minut. Délka mechanické ventilace průměrně 45,5 hodiny. Již po měsíci došlo k výraznému zlepšení až normalizaci hemodynamických parametrů (mPA, CI, PVR) a prodloužení průměrné vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí o 132 metrů.

**Závěry.** PEA je kurativní metodou pro pacienty s CTEPH s chirurgicky dosažitelnou obstrukcí plicnice. Centralizace péče o tyto nemocné je racionální nutností umožňující získat maximum zkušenosti s komplikovanou diagnostikou a léčbou těchto nemocných. Multidisciplinární spolupráce je nezbytným předpokladem úspěšnosti těchto programů.

**Klíčová slova:** chronická tromboembolická plicní hypertenze, plicní endarterektomie, zástava oběhu, hluboká hypotermie.

## ABSTRACT

*Lindner J., Jansa P., Kunstýř J. et al.: Pulmonary Endarterectomy – The Surgical Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*

**Background.** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in indicated cases can be successfully treated by the endarterectomy of pulmonary arteries (PEA). Symptomatically not treated CTEPH has highly unfavourable prognosis. Five years survival of patients with mean pulmonary pressure over 50 mmHg is only 10%. PEA was not available in the Czech Republic till 2004, when PEA program was initiated in the Cardiocenter of the General teaching hospital in Prague in collaboration with leading clinics in that field (Prof. Mayer, University of Mainz, BRD).

**Methods and results:** Up-to-date surgical technique, which in various modifications has been used at majority of clinics, was elaborated by Jameson and Daily at University of California in San Diego. It is based on reverse endarterectomy performed during complete circulatory arrest with brain protection by deep hypothermia. Till September 2005 twelve patients were operated with zero mortality. In one patient a suture of atrial septum defect was necessary to perform along. Average time of the circulatory arrest was 45 minutes; duration of the extracorporeal circulation was 334 minutes. Average duration of the operation was 450 minutes. Duration of the mechanical ventilation was in average 45.5 hours. After one month already haemodynamic parameters (mPA, CI, PVR) significantly improved or normalized and the average length in the test of six minutes walking increased by 132 meters.

**Conclusion:** PEA represents a treatment method for patients with CTEPH and surgically accessible pulmonary artery obstruction. Centralized care of those patients is a rational necessity enabling to get maximum experience with complicated diagnostics and treatment of those patients. Multidisciplinary collaboration is the essential condition for the success of the program.

**Key words:** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary endarterectomy, circulatory arrest, deep hypothermia.

*Cas. Lek. čes., 2006, 145, pp. 307–312.*

Věnováno k 60. narozeninám doc. MUDr. Jana Tošovského, CSc., přednosty II. chirurgické kliniky kardiiovaskulární chirurgie I. LF UK a VFN

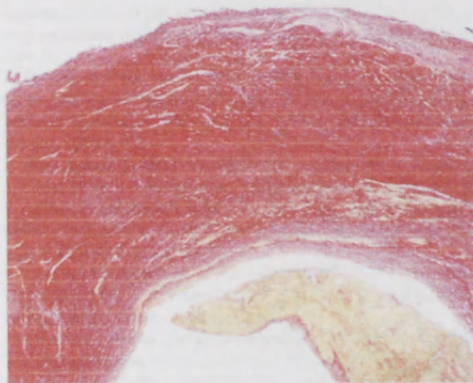
MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.  
 128 08 Praha 2, U Nemocnice 2  
 fax: +420 224 962 746, e-mail: lindner@seznam.cz

**Ch**ronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je relativně vzácné onemocnění, které vzniká u nemocných po opakovaných embolizacích, u nichž nedojde z různých příčin ke kompletní lize tromboembolu. Fibrózní přestavbou reziduálních trombů dochází ke stenózám a obstrukcím větvi plicnice, což je příčinou zvyšujícího se tlaku v plicnici, zvyšující se plicní vaskulární rezistence (PVR) a postupně se rozvíjejícího pravostranného srdečního selhání (1, 2) (obr. 1). Prognóza pacientů s CTEPH bez chirurgické léčby je špatná a přežívání je závislé na stupni plicní hypertenze (3). Nemocní se středním tlakem v plicnici nad 50 mmHg mají pravděpodobnost pětiletého přežití pouze 10% (4).

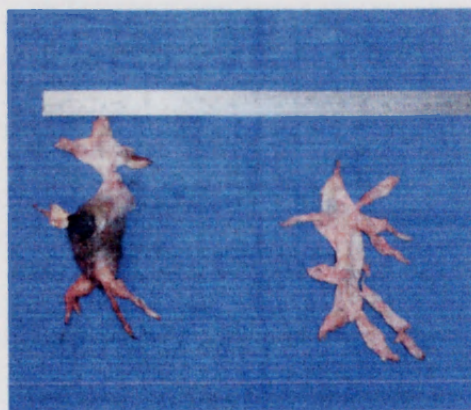
Přesná incidence onemocnění není známa, podle posledních studií se ukazuje, že výskyt je mnohem častější, než se odhadovalo, a dosahuje až 4% do dvou let po první embolii (5). Endarterektomie arteria pulmonalis (PEA) představuje potenciálně kurativní metodu léčby pro vybrané pacienty s CTEPH. Základním předpokladem pro PEA je multidisciplinární spolupráce, která vede ke stanovení přesné diagnózy, správnému výběru pacientů, precizní chirurgické technice a úzkostlivě pečlivé a bezchybné intenzivní pooperační péči.



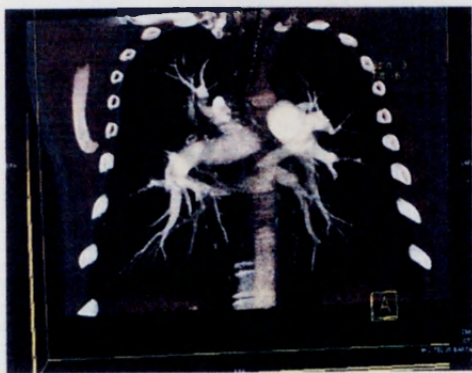
Obr. 3. Konvenční plicní angiografie u pacienta s CTEPH s segmentárními postižením (šikmá projekce vlevo)



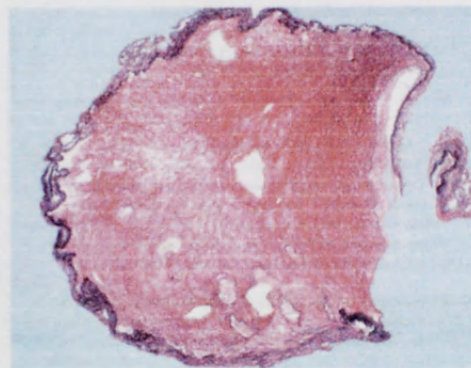
Obr. 1. Fibrózní pleměná tromboembolu plicnice u pacienta s CTEPH. Na povrchu excentrické intimální fibrózy recentní trombus s počínající organizací (van Gieson, resorcin fuchsin, 100x).



Obr. 4. Endarterium odstraněné při PEA (typ II)



Obr. 2. 3D rekonstrukce CT angiografie u pacienta s CTEPH



Obr. 5. Histologický obraz odstraněného endarteria: rekanalizace tromboembolu s vytvořením bronchopulmonálních kolaterál (van Gieson, resorcin fuchsin, 40x)



První úspěšnou PEA (dříve označovanou jako trombendarrektomie) provedl v roce 1958 Synder se spolupracovníky (6), léta 1958–1976 se pak považují za pionýrské období metody. V literatuře je referováno celkem o 18 operacích s vysokou mortalitou (22 %). Větší rozvoj doznala PEA v letech 1976–1984, kdy bylo provedeno zhruba 80–90 výkonů, mortalita se však rovněž blížila 22 %. Za moderní období PEA se označuje posledních 20 let, kdy bylo provedeno téměř 3000 operací a mortalitu se podařilo redukovat na 5–7 %. Nejvyšší počet výkonů s nejnižší mortalitou připadá na pracoviště v San Diegu (prof. Jamieson) a v Evropě v německém Mainz (prof. Mayer).

Při klinickém podezření na CTEPH, tj. při dusnosti a známkách pravostranné srdeční nedostatečnosti, zahajujeme diagnostický proces transtorakálním echokardiografickým vyšetřením (TTE), především k vyloučení onemocnění levého srdce jako příčiny plicní hypertenze. Plicní perfuzní scan nám pomůže odlišit CTEPH od jiných typů plicní hypertenze (2). K přesné lokalizaci postižení jednotlivých větví plicnice slouží angio CT (obr. 2). Magnetická rezonance se zdá velmi perspektivním neinvazivním vyšetřením i pro hodnocení funkce pravé komory. Zlatým standardem však zůstává plicní angiografie. Pro správné zhodnocení a interpretaci pestrých angiografických nálezů zahrnujících pruhy, defekty, stenózy a uzávěry arteriálního řečiště různých úrovní je velice důležitá zkušenost (obr. 3).

Po stanovení diagnózy CTEPH se rozhodujeme pro chirurgickou léčbu na základě klinického postižení, závažnosti plicní hypertenze, chirurgické dostupnosti lézí plicních tepen a celkového rizika operačního výkonu (7).

Před operací požadujeme minimálně 3 měsíce účinnou antikoagulační léčbu, v indikovaných případech může být prodloužena na 6 měsíců. K chirurgické léčbě jsou indikováni nemocní dušni s funkční klasifikací NYHA III nebo IV a plicní vaskulární rezistencí 800–1000 dyn.s.cm<sup>-5</sup>.

Chirurgická dostupnost lézí je přímo závislá na zkušenosti chirurgického týmu. Se zvětšující se zkušeností stoupá dostupnost subsegmentárních postižení plicních arterií (8).

Operační riziko se zvyšuje při diskrepanci mezi plicní hypertenzí a angiografickým nálezem obstrukcí, kdy je hypertenze způsobena mikrovaskulárními postiženími (9). O složitosti metody svědčí skutečnost, že na celém světě bylo provedeno pouze kolem 3000 PEA, ačkoliv se jedná o potenciálně kurativní způsob léčby velmi těžce nemocných s CTEPH.

## PRINCIP OPERACE

Princípem operace je obnovení plicní perfuze tak, aby se zabránilo sekundární arteriopatii plicních tepen. V experimentu byla prokázána také regrese změn plicních tepen po zlepšení hemodynamiky po endarterektomii (10).

Současnou chirurgickou techniku, která se v modifikacích používá na většině pracovištích, pracovali Daily a Jamieson ze San Diega (7, 11).

Postižení u CTEPH je většinou bilaterální, a proto vyžaduje obousměrný výkon s přístupem přes pravou a levou větev plicnice. Operace není embolektomií, se kterou je zaměňována, ale skutečnou endarterektomií, při které odstraňujeme fibrózní obstrukční materiál z plicních tepen s vrstvou stěny plicnice (obr. 4).

Základní podmínkou úspěšné endarterektomie je přehlednost a dokonalá viditelnost distálních větví plicnice. Vzhledem k významnému kolaterálnímu průtoku, který se u nemocných v průběhu onemocnění vytváří, je k vizualizaci nutná úplná cirkulační zástava v hluboké hypotermii. Jedině tak je zajištěna bezkrevnost operačního pole.

## SOUBOR NEMOCNÝCH A METODIKA

Od září 2004 do září 2005 bylo na našem pracovišti po komplexním vyšetření odoperováno 12 nemocných s CTEPH. Charakteristika tohoto souboru je shrnuta v tabulce 1. Koagulační poruchu mělo pět nemocných, u dvou pacientů se jednalo o antitrombotický syndrom, jeden měl Leidenskou mutaci, jeden mutaci v genu pro MTHFR a jeden deficit S proteinu. Čtyři nemocní měli renální insuficienci a čtyř chronicickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN) se středně významnou obstrukcí. Doba od první plicní embolie kolísala od 2 do 8 let.

### Operační postup

Od zavedení mimotělního oběhu (MO) nemocné chlídíme na cílovou teplotu 17 °C měřenou v močovém měchy. Endarterektomii provádíme ze samostatných incizí pravé a levé větve plicnice. Začínáme zpravidla na straně prave, která bývá více postižena. Po podélné tomii pravé větve plicnice je na zadní straně osře uvolněna správná vrstva k endarterektomii. Ta je postupně odkoupana speciálním diskotorem za aktivního vělice účinného odsávání. Pro další pokračování endarterektomie do periferie a bezkrevnost operačního pole je nutné zastavit MO. Během zhruba dvacetiminutové

Tab. 1. Charakteristiky souboru nemocných, u nichž byla provedena PEA v období 9/2004 – 9/2005

pacienti	n=12 (7mužů, 5 žen)
věk (roky)	42 (24–59)
NYHA II/III/IV	0/9/2
mPAP (mmHg)	53,8
PVR (dyn x s x cm <sup>-5</sup> )	887,9 (585–1318)
koagulační poruchy	n=5
délka hospitalizace (dny)	n=11

mPAP – střední tlak v plicnici, PVR – plicní vaskulární rezistence

Tab. 2. Peroperační klasifikace chronické tromboembolické plicní hypertenze podle lokalizace obstrukce (2, 12)

Typ	charakteristika
I	centrální trombus a postižení hlavních kmenů
II	segmentárních postižení
III	distální postižení, subsegmentární zužení
IV	poněmli postižení plicních arterií

zástavy za kontroly zraku při trvalém odsávání krve z operačního pole provádíme endarterektomií lobárních a segmentárních větví. Sutura pravé větve plicnice již provádíme při obnovené cirkulaci a po reperfuzi následuje endarterektomie strany levé opět v cirkulační zástavě. Po ukončení sutury této větve plicnice obnovujeme oběh a začínáme ohřívát nemocného. V průběhu ohřívání můžeme provést další výkony, pokud jsou u nemocného indikovány (aortokoronární bypass, náhrada chlopně, sutura defektu septa siní apod.).

Trikuspidální insuficience většinou po úspěšné PEA regreduje a plastika trikuspidální chlopně tedy není indikována a neprovádí se. Jamieson (2, 12) navrhl peroperační klasifikaci CTEPH podle lokalizace obstrukce tak, jak ukazuje tabulka 2.

Celková doba hypotermické cirkulační zástavy během operace je v našem souboru průměrně 45 minut. Z tohoto důvodu je nutné i při tak nízké teplotě dokonale ochránit mozek před hypoxickým postižením. Lokálně chlídíme hlavu vaky s ledem a do MO během chlazení podáváme Solu-Medrol v dávce 30 mg/kg, Thiopental 20 mg/kg a Epanutin 15 mg/kg. Navíc

Tab. 3. Časné výsledky souboru nemocných s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí operovaných v CR od září 2004 do září 2005

časná mortalita	0
doba cirkulační zástavy (min)	45 (31–73)
délka mimotělního oběhu	334 min
celková délka operace	450 min (7 h 30 min)
délka mechanické ventilace (h)	45,5 (16–212)
komplikace	
reperfuze	n=2
perikardiální	
výpotek	n=5
delirium	n=2
krvácení	n=2

Tab. 4. ECHO parametry u nemocných s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí po PEA

	Předoperační	pooperační	P
PAP syst. (mmHg)	91±43	33±25	<0,01
PK diast. (mm)	47±6	31±6	<0,01
LK diast. (mm)	36±6	50±4	<0,001
frakční změna			
plochy PK (%)	24±9	34±11	0,05 (NS)
6MW (m)	296±110,16	428,82±66,96	<0,01

pooperační měření – 1 měsíc po operaci  
 PAP syst. – systolický tlak v plicnici, PK – pravá komora, LK – levá komora, 6MW – šestí minutový test chůze

MO zastavíme pouze při de facto nulové metabolické aktivitě mozku, o čemž svědčí nulový význam bispektrální analýzy EEG a saturace krve odebrané z jugulárního hltu vyšší než 95 %.

Pro MO používáme oxygenátor MEDOS HILITE 7000L.F (Stolberg, Německo). Heparin podáváme v dávce 3 mg/kg s cílovým ACT 480 s (Activated Clotting Time) v popsaném protokolu (13). K lokálnímu chlazení srdce používáme Cooling Jacket (CardoMed, Ontario, Canada).

Pooperační průběh je určován fyziologickými změnami funkce pravého srdce, reperfuze změnami plic, plicní hemodynamikou a výměnou plynů. Rozšířená monitorace hemodynamiky včetně kontinuálního měření srdečního výdeje a saturace O<sub>2</sub> ve smíšené krvi se ukázala jako velmi prospěšná. Nejzávažnější komplikací je perzistující plicní hypertenze z důvodů neadekvátní endarterektomie nebo významné sekundární vaskulopatie a reperfuze edémem endarterektomovaných částí plic (14). Prevenci reperfuze poškození plic je kromě protektivní ventilace také negativní krystaloidní bilance. Reokluzi bráníme časovou antikoagulační léčbou, kterou zahajujeme kontinuálním podáváním Heparinu za 4–8 hodin po operaci. Po odstranění drénů od 5.–6. dne převádíme pacienty na perorální antikoagulační léčbu Warfarinem. Kavální filtr jsme indikovali jen u vysoce rizikových nemocných s koagulační poruchou.

## VÝSLEDKY

Mortalita po endarterektomii plicnice se podle dostupných údajů světové literatury pohybuje od 5 do 24 % (14). Jsou jednoznačně prokázány lepší výsledky s nižší mortalitou i morbiditou

v centrech s většími zkušenostmi a s dobrou mezzoroborovou spoluprací.

Výsledky shrnuje tabulka 3. Žádný nemocný nezemřel, doba umělé plicní ventilace byla od 17 do 212 hodin. Průměrná délka MO u našich nemocných byla 334 minut. U všech pacientů došlo k významnému poklesu tlaků v plicnici i PVR a zároveň ke vzestupu srdečního výdeje. (graf 1, 2, 3). Rovněž se snížil stupeň trikuspidální regurgitace a zlepšil se ECHO nález nemocných, jak ukazuje tabulka 4.

U jednoho nemocného jsme současně po provedení endarterektomie ve fázi ohřívání provedli suturu defektu septa sítní. TEE pooperačně ukazuje dobrý efekt bez reziduálního zkratu.

Operační léčba nemocných s CTEPH je prováděna celou řadou specifických komplikací, které jsme zaznamenali. Pět nemocných mělo významný perikardiální výpotek, který ustoupil u čtyř pacientů po léčbě kortikoidy. U jedné nemocné byla punkce perikardu pro hemoperikard komplikována poraněním pravé komory s tamponádou a šokem a s nutností kardiopulmonální resuscitace a urgentní chirurgické revize. Nemocná je nyní po dvouměsíční intenzivní péči a plastice trachey pro stenózu po tracheostomii v dobrém stavu. U dvou nemocných se rozvinul pooperační reperfuze edém plic, který si u jedné nemocné vyžádal umělou plicní ventilaci (UVP) v délce 212 hodin s agresivním ventilačním režimem včetně pronáči polohy. Dva nemocní měli přechodné delirium, které odeznělo do 24 hodin. Dva nemocní měli krvácení z plic, z toho jeden časné 12 hodin po operaci, u druhé pacientky se objevila hemoptýza 6 týdnů po operaci. Obojí jsme řešili konzervativně – v prvním případě postačilo přechodné hěhem UPV zvýšit PEEP (pozitivní tlak na konci výdechu) a snížit dávku heparinu, ve druhém případě bylo nutno dočasně vysadit antikoagulační léčbu.

U jednoho nemocného jsme pro rannou infekci s pístělem ke klíčkám sternotomie za 2 měsíce po operaci museli klíčky časné odstranit. Nemocní jsou po operaci předáváni zpět do další péče a kontinuálního sledování na indikující pracoviště. Časné výsledky ukazují významné zlepšení subjektivních obtíží, kdy dochází ke zlepšení hodnocení v klasifikaci dle NYHA i zlepšení funkční zdatnosti hodnocené testem šestiminutové chůze (graf 4).

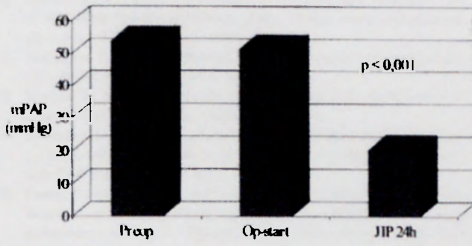
## DISKUZE

Léčba nemocných s CTEPH má být zásadně soustředěna do specializovaných center, která mají dostatečné zkušenosti s katetrizací a vyšetřováním a disponují možností farmakologické i nefarmakologické léčby. Pouze tato centra jim mohou poskytnout komplexní péči. Chronická tromboembolická plicní hypertenze představuje jeden z mála typů chronické plicní hypertenze, který lze úspěšně vyléčit chirurgicky. Nemocným, u kterých není chirurgická léčba indikována, můžeme nabídnout v rámci komplexní péče v našem Centru léčbu farmakologickou. Centralizace nemocných s tímto onemocněním je racionální nutností umožňující získat maximum zkušeností s komplikovanou diagnostikou a léčbou tohoto onemocnění (15). Centralizace rovněž umožňuje lepší využití přístrojového vybavení a nejmodernější monitorovací techniky, a tak zefektivňuje tuto náročnou léčbu.

Ze zahraničních zkušeností a odhadů počtu nemocných vhodných k chirurgické léčbě, předpokládáme desítky až stovky nemocných v České republice vhodných k PEA ročně.

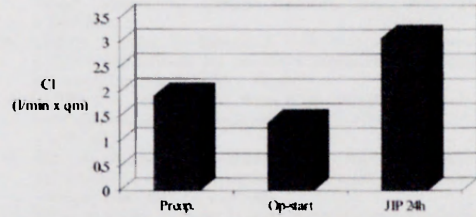
## ZÁVĚRY

PEA je efektivní a potenciálně kurativní metoda pro pacienty s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí, kteří mají bez této operace velmi špatnou prognózu.



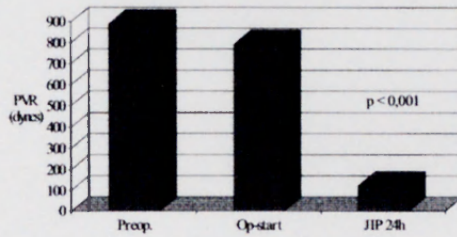
Graf 1. Průměrné hodnoty středního tlaku v plicnici u souboru nemocných operovaných pro chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi

1. předoperační  
2. na začátku operace  
3. 24 hodin po operaci na JIP  
Rozdíl předoperačního a pooperačního tlaku je statisticky významný.  
mPAP – střední tlak v plicnici



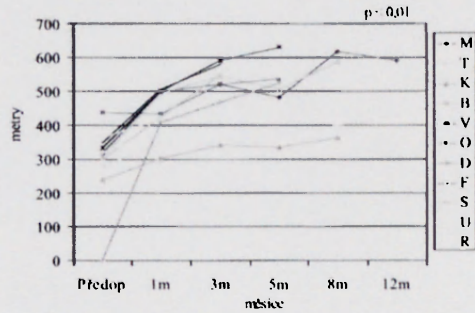
Graf 3. Porovnání hodnot srdečního indexu u nemocných s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi před a po PEA

1. předoperační  
2. na začátku operace  
3. 24 hodin po operaci na JIP  
Rozdíl předoperačního a pooperačního tlaku je statisticky významný.  
CI – srdeční index



Graf 2. Rozdíl hodnot PVR u nemocných před a po PEA

1. předoperační  
2. na začátku operace  
3. 24 hodin po operaci na JIP  
Rozdíl předoperačního a pooperačního tlaku je statisticky významný.  
PVR – plicní vaskulární rezistence



Graf 4. Vzdálenosti dosažené při testu šestiminutové chůze (6MWT) u nemocných po PEA

Ačkoliv nejsou a asi ani nebudou provedeny kontrolní studie, výsledky PEA jsou velmi přesvědčivé, jak ve zlepšení hemodynamiky a funkce pravé komory, tak hlavně ve zlepšení funkční zdatnosti a zlepšení kvality života. Je prokázán dlouhodobý pokles tlaku v plicnici, významné snížení PVR (16). Srdeční výdej a saturace se normalizují, trikuspidální insuficience se také významně zlepšuje již několik dní po úspěšné operaci.

Dlouhodobé výsledky po endarterektomii jsou dobré, s pětiletým přežíváním 75-80 % a jsou výrazně lepší než při léčbě medikamentózní nebo transplantací plic (11, 17). Navíc 60-65 % předoperačně invalidních nemocných se po PEA vrací do aktivního pracovního života. To je také jeden z důvodů, proč je i z ekonomického hlediska PEA včetně nákladné pooperační péče dlouhodobě výhodnější než jiné alternativy. Racionálním požadavkem a nutností je jednoznačně centralizace těchto nemocných.

**Zkratky**

- CTEPH – chronická tromboembolická plicní hypertenze
- CIOPN – chronická obstrukční plicní nemoc
- EEG – elektroencefalograf

- MO – minutělní oběh
- PEA – endarterektomie arteria pulmonalis
- PVR – plícní vaskulární rezistence
- TTE – transtorakální echokardiografické vyšetření
- TTI – transtorakální echokardiografické vyšetření
- UVV – umělá plícní ventilace

**LITERATURA**

1. Jamieson, S. W., Kapelanski, D. P., Sakakibara, N. et al.: Pulmonary Endarterectomy: Experience and Lesson Learned in 1,500 Cases. *Ann Thorac. Surg.*, 2003, 76, s. 1457-1464.
2. Moser, K. M., Auger, W. R., Cudulku, P. F.: Chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 1990, 81, s. 1735-1743.
3. Lewczuk, J., Pisyku, P., Jagus, J. et al.: Prognostic factor in medically treatment patients with chronic pulmonary embolism. *Chest*, 2001, 119, s. 818-823.
4. Riedel, M., Staněk, V., Widimský, J., Přerovský, I.: Long term follow-up of patients with pulmonary embolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*, 1982, 81, s. 151-158.
5. Pengo, V., Lensing, A., Prins, M. et al.: Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, s. 2257-2264.

6. Synder, W. A., Kent D. C., Baisch, B. F.: Successful endarterectomy of chronically occluded pulmonary artery. clinical report and physiologic studies. *J. Thorac. Surg.*, 1964, 45, s. 482.
7. Jamieson, S. W., Kapelanski, D. P.: Pulmonary endarterectomy. *Curr. Probl. Surg.*, 2000, 37, s. 165-252.
8. Mayer, E., Krauss, T., Guth, S. et al.: Pulmonary thromboendarterectomy. *Eur. Respir. Mon.*, 2003, 26, s. 47-61.
9. Klepetko, W., Mayer, E., Sandoval, J. et al.: Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43, s. 735-805.
10. Fadel, E., Michel, R. P., Eddaqhbi, S. et al.: Regression of postobstructive vasculopathy after revascularization of chronically obstructed pulmonary artery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2004, 127, s. 1009-1017.
11. Dally, P. O., Dembitsky, W. P., Peterson, K. L., Moser, K. M.: Modification of techniques and early results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1987, 93, s. 221-233.
12. Thistlethwaite, P. A., Mo, M., Madani, M. M. et al.: Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2002, 124, s. 1203-1211.
13. Lindsner, J., Jansa, P., Kunstovf, J. et al.: Naše první zkušenosti s plícní endarterektomií pro chronickou tromboembolickou plícní hypertenzi. *Cor Vasa*, 2004, 46, s. 522-555.
14. Fedullo, P. F., Auger, W. R., Kerr, K. M., Rubin, I. J.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, s. 1465-1472.
15. Jansa, P., Lindsner, J., Aschermann, M. et al.: Zkušenosti s centralizací nemocných s plícní hypertenzi v České republice. Slovensko. 2005. *Lek. Obz.*, 2005, 54, s. 315-321.
16. Mayer, E., Dahm, M., Hake, U. et al.: Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann. Thorac. Surg.*, 1996, 61, s. 1788-1792.
17. Archibald, C. J., Auger, W. R., Fedullo, P. F. et al.: Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 1999, 160, s. 523-528.

**Motlová, L., Koukolík, F.:  
SCHIZOFRENIE NEUROBIOLOGIE,  
KLINICKÝ OBRAZ, TERAPIE**

*Praha, Galén, 2005, 437 s., první vydání.  
155x225 mm, vázané, barevné, cena 690 Kč.  
ISBN 80-7262-277-3.*

Od vydání Libigerovy monografie (Libiger, J.: Schizofrenie. Praha, Psychiatrické centrum 1990, 134 s. - „Zprávy“ č. 109.) trvalo 15 let, než se objevila nová původní publikace věnovaná tomuto tématu. Při prvním srovnání obou monografií je patrné, že psychiatrie za tuto dobu dosáhla v dané oblasti značného pokroku. Schizofrenie představuje v psychiatrii jedno ze základních témat a jeho zpracování patří vždy k těm nejobtížnějším úkolům. Čtenáři se nyní dostávají do rukou dílo podávající současné názory na schizofrenii, přičemž pozornost autorů věnují hledisku neurobiologickému, klinickému obrazu a terapii. Autorská dvojice je známa svými odbornými kvalitami. MUDr. Lucie Motlová

**KNĚHY**

je psychiatrickou, věnuje se klinické problematice, mimo jiné například zavádění psychoedukačních programů do praxe. V monografii je autorkou kapitol 1. *Klinický obraz*, 2. *Epidemiologie: výskyt, průběh, prognóza*, podkapitoly 3.2. *Rizikové vlivy zevního prostředí* z kapitoly Etiologie, dále pak kapitol 4. *Patogeneze: schizofrenie jako neurovývojová porucha*, 6. *Terapie schizofrenie* a kapitoly 7. *Schizofrenie a společnost*.

Druhým autorem této publikace je významný neuropatolog MUDr. František Koukolík, DrSc., který je spoluautorem střední části monografie, jíž je kapitola 5. *Patofyziologie*. Tato kapitola je účtyhodná svým obsahem i rozsahem (představuje v podstatě celou polovinu počtu textových stran). Snad by mohla být spíše místo „patofyziologie“ nazvána „neurobiologií schizofrenie“, aby termín „neurobiologie“ použitý jako část podtitulu knihy byl zastoupen častěji i v jejím textu. Možná, že ještě vhodnější pro tuto kapitolu by bylo zvolit termín „psychobiologie“. Věřím však, že autoři uvedeně řešení náležitě zvážili a že za správné je pokládají i recenzenti. F. Koukolík

v publikaci ještě zpracoval podkapitolu 3.1. *Genetické vlivy* (v kapitole o etiologii schizofrenie).

Ačkoli těžiště knihy je v jiných kapitolách, zejména ve zmiňované kapitole 5. *Patofyziologie*, potěší zařazení poslední kapitoly, která je věnovaná širšímu kontextu této duševní poruchy. V souvislosti s výzkumem schizofrenie bych pak očekával uvedení alespoň podkapitoly o zobrazovacích metodách. Ještě v nedávné době bylo této problematice v odborných časopisech věnováno hodně místa. Výběr informací je ale plným právem autorů.

Literární odkazy jsou v přehledu na konci publikace uvedeny zvlášť pro každou kapitolu, a to celkem na 57 stranách!

**Knihu lze doporučit všem, kteří se chtějí o schizofrenii opravdu důkladně poučit. Autoři si zaslouží uznání za tak velký kus dobře vykonané práce. Nakladatelství Galén pak patří dík za péči věnovanou přípravě této publikace.**

*Jití Beran*



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST  
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

2005

№ 9

# Cor et Vasa

Statiny v kardiologii. Využití antilipidemických  
i pleiotropních účinků

Supraventrikulární extrasystolie u nemocných  
po kardioverzi persistující fibrilace síní

Radiofrekvenční ablace typického flutteru síní pomocí  
standardních katetrů a katetrů s chlazeným hrotem.  
Časné a střednědobé výsledky

Paradoxní embolizace do ledvin a sleziny u nemocného  
s plicní embolií, průchozím foramen ovale a zaklíněným  
embolem v pravé síni

Recidivující akutní koronární syndrom u pacientů  
s kumulací rizikových faktorů

SVAZEK  
VOLUME

47

Používání těchto kontrastních katek vyžaduje tedy lakou indikaci, aby výsledek vyšetření měl přínos pro léčbu pacienta.

## ECHOKARDIOGRAFICKÉ ZMĚNY PO PLICNÍ ENDARTEREKTOMII U PRVNÍCH NEMOCNÝCH S CHRONICKOU TROMBOEMBOLICKOU PLICNÍ HYPERTENZÍ OPEROVANÝCH V ČESKÉ REPUBLICE

PALEČEK T., JANSÁ P., LINHART A., LINDNER J., KUNŠTYR J., GRUS T., SKVAŘILOVÁ M., ASCHERMANN M.

Kardiocentrum, VFN a I. LF UK, Praha

**Úvod a cíl sdělení:** Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je spojena s vysokou morbiditou a mortalitou postižených jedinců. Plicní endarterektomie (PEA) představuje léčbu volby pro výrazně symptomatické nemocné s CTEPH. Od září 2004 do dubna 2005 bylo v Kardiocentru Všeobecné fakultní nemocnice v Praze ošoperováno 7 pacientů s CTEPH ve třídě NYHA III a IV. Cílem našeho sdělení je prezentace dynamiky echokardiografických nálezů časné po provedení PEA u těchto nemocných.

**Metody:** Kompletní echokardiografické vyšetření bylo provedeno u všech nemocných před provedením PEA a v odstupu 2 týdnů po výkonu. Hlavními sledovanými echokardiografickými parametry byly maximální gradient trlkuspidální regurgitace (TRg) jako ukazatel systolického tlaku v plicnici, telediastolický rozměr pravé komory (PKd), frakční změna plochy pravé komory (FAC) a Tetúv Index myokardální vykonosti pravé komory (IMV), jakožto ukazatele morfoloických a funkčních vlastností pravé komory a telediastolický rozměr levé komory (LKd) a index eccentricity levé komory (IE LK), jakožto markery morfoloických změn levé komory.

**Výsledky:** Po provedení PEA došlo k významnému snížení TRg z  $94 \pm 46$  mm Hg na  $35 \pm 27$  mm Hg ( $p < 0.001$ ). Zároveň došlo k významnému zmenšení PKd z  $46 \pm 5$  mm na  $31 \pm 6$  mm a zvětšení LKd z  $35 \pm 6$  mm na  $49 \pm 3$  mm ( $p < 0.01$  pro PKd i LKd). IE LK se významně zlepšil z hodnoty  $0.63 \pm 0.06$  na hodnotu  $0.89 \pm 0.10$  ( $p < 0.001$ ). IMV pravé komory významně poklesl z  $0.41 \pm 0.08$  na  $0.25 \pm 0.08$  ( $p < 0.01$ ). FAC pravé komory se nesignifikantně zvýšila z  $0.26 \pm 0.07$  na  $0.35 \pm 0.11$  ( $p = NS$ ).

**Závěry:** Naše první zkušenosti se sledováním nemocných s CTEPH časné po provedení PEA prokazují výrazné zlepšení sledovaných echokardiografických parametrů. Dochází k významnému poklesu, resp. normalizaci systolické tenze v plicnici a k významnému zmenšení, resp. normalizaci velikosti pravé komory a zlepšení její funkce. Ústup tlakového přetížení pravé komory a zlepšení plnění levé komory vedou k normalizaci tvaru levé komory a zvětšení její velikosti.

## ZMĚNY SYSTOLICKÉ FUNKCE LEVÉ KOMORY HODNOCENÉ POMOCÍ TKÁŇOVÉHO DOPPLEROVSKÉHO ZOBRAZENÍ U NEMOCNÝCH S CHRONICKOU ISCHEMICKOU CHOROBU SRDEČNÍ A PRAVIDELNOU FYZICKOU AKTIVITOU

PANOVSKÝ R., JANČÁR R., MIKLÍK R., MELUZÍN J., JANCÍK J\*\*, MÍFKOVÁ I\*\*, KOZANTOVÁ I\*\*, SIEGELOVÁ J\*\*

I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny, \* I. interní kardiologická klinika, FN Brno, \*\*Klinika funkční diagnostiky a rehabilitace, FN u sv. Anny, Brno

**Cíl:** Cílem práce bylo zhodnotit využitelnost dopplerovského tkáňového zobrazení (TDI) pro sledování funkce levé komo-

ry (LK) u pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční (ICHS) provádějících pravidelnou aerobní fyzickou činnost.

**Soubor pacientů a metodika:** Dvacet tři pacientů s chronickou ICHS, kteří absolvovali tříměsíční řízený rehabilitační program, bylo retrospektivně rozděleno do dvou skupin. Ve skupině A ( $n = 9$ , průměrný věk 64.9) byli nemocní, kteří po řízené rehabilitaci pokračovali ve fyzické aktivitě po dobu 12 měsíců. Skupina B ( $n = 14$ , průměrný věk 67.4) byla složena z nemocných, kteří po rehabilitaci nepokračovali ve fyzické aktivitě.

Zátěžové echokardiografické vyšetření bylo provedeno u každého pacienta na počátku studie a po jednom roce sledování. Pomocí TDI byly stanoveny hodnoty systolických rychlostí mitrálního anulu na septu (Sa sept), laterální (Sa lat), přední (Sa ant) a dolní stěně (Sa inf) LK. Celková systolická longitudinální funkce LK (Sa celk) byla hodnocena jako průměr Sa všech hodnocených sten u daného pacienta. Rychlosti byly hodnoceny v klidu a při infuzi dobutaminu ve vzestupné dávce 5, 10, 20, 30, 40  $\mu\text{g/kg/min}$  s případným přidáním 0.5 mg Atropinu. U každého pacienta byly srovnány hodnoty Sa v klidu a při maximální zátěži.

**Výsledky:** Hodnoty Sa lat se při klidovém vyšetření zvýšily o  $0.86 \pm 2.11$  cm/s u skupiny A a snížily o  $0.60 \pm 1.72$  cm/s u skupiny B ( $p = 0.08$ ). Při maximální zátěži se Sa lat u skupiny A zlepšila o  $3.80 \pm 3.08$  cm/s a u skupiny B zhoršila o  $1.57 \pm 3.11$  cm/s ( $p < 0.05$ ). Hodnoty Sa sept se při klidovém vyšetření zlepšily o  $1.66 \pm 2.08$  cm/s u skupiny A a zhoršily o  $0.69 \pm 1.28$  cm/s u skupiny B ( $p < 0.05$ ). Při maximální zátěži se Sa sept u skupiny A zlepšila o  $2.88 \pm 5.55$  cm/s a u skupiny B zhoršila o  $0.76 \pm 3.78$  cm/s ( $p = 0.07$ ). Hodnoty Sa ant se při klidovém vyšetření zvýšily o  $1.00 \pm 3.38$  cm/s u skupiny A a zhoršily o  $0.59 \pm 1.94$  cm/s u skupiny B ( $p = 0.16$ ). Při maximální zátěži se Sa ant u skupiny A zlepšila o  $3.70 \pm 6.40$  cm/s a u skupiny B zhoršila o  $1.63 \pm 4.95$  cm/s ( $p < 0.05$ ). Hodnoty Sa inf se při klidovém vyšetření zvýšily o  $0.91 \pm 2.56$  cm/s u skupiny A a zhoršily o  $0.41 \pm 2.30$  cm/s u skupiny B ( $p = 0.20$ ). Při maximální zátěži se Sa inf u skupiny A zlepšila o  $2.12 \pm 2.69$  cm/s a u skupiny B zhoršila o  $0.67 \pm 3.55$  cm/s ( $p = 0.06$ ).

Sa celk se v klidu zvýšila o  $1.11 \pm 2.16$  cm/s u skupiny A a snížila o  $0.57 \pm 1.78$  cm/s u skupiny B ( $p < 0.05$ ), při maximální zátěži se zvýšila o  $3.13 \pm 4.49$  cm/s u skupiny A a snížila o  $1.16 \pm 3.79$  cm/s u skupiny B ( $p < 0.05$ ).

**Závěry:** Pomocí TDI lze hodnotit změny systolické funkce LK v klidu i při zátěži u nemocných s chronickou ICHS. U nemocných s pravidelnou 12měsíční fyzickou aerobní aktivitou se zlepšila celková i regionální systolická funkce LK.

## TKÁŇOVÁ DOPPLEROVSKÁ ECHOKARDIOGRAFIE PŘEDPOVÍDÁ DLOUHODOBOU PROGNOZU PACIENTŮ PODSTUPUJÍCÍCH RESYNCHRONIZAČNÍ LÉČBU

PENÍČKA M., LINKOVÁ H., HERMAN D., HAVLÍKOVÁ M., BARTUŠEK J\*

III. interní klinika, FN KV a 3. LF UK, Praha, \*Cardiovascular Center, Aalst, Belgie

Cílem studie bylo zjistit, zda analýza srdeční asynchronie před bivenrikulární kardiostimulací (BiP) umožní předpovědět klinické účinky BiP.

**Metodika:** Do studie bylo zařazeno 48 pacientů s těžkým srdečním selháním a širokým komplexem QRS (182  $\pm$  32 ms), kterým byl implantován BiP mezi 12/2000 a 2/2003. Srdeční asynchronie byla hodnocena pulsní tkáňovou dopplerovskou echokardiografií (TDI) v bazálních segmentech levé a pravé komory (Suma asynchronie). Primární endpoint byl definován jako úmrtí a hospitalizace z kardiálních příčin.

**Výsledky:** Průměrná doba sledování byla 934  $\pm$  319 dní. Primární endpoint (9 úmrtí, 15 hospitalizací) se vyskytl u 24

## Implementation of a New Programme for the Surgical Treatment of CTEPH in the Czech Republic – Pulmonary Endarterectomy

J. Lindner<sup>1</sup>, P. Jansa<sup>2</sup>  
 J. Kunstyr<sup>3</sup>, E. Mayer<sup>4</sup>  
 J. Blaha<sup>3</sup>, T. Palecek<sup>2</sup>  
 M. Aschermann<sup>5</sup>, T. Grus<sup>1</sup>  
 D. Ambroz<sup>1</sup>, J. Tosovsky<sup>1</sup>  
 I. Vitkova<sup>1</sup>

### Abstract

**Background:** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in indicated cases can be successfully cured by endarterectomy of pulmonary arteries (PEA). Symptomatic nontreated CTEPH has a very poor prognosis; the five-year survival rate in patients with a medium pressure of over 50 mmHg in the main pulmonary artery is as low as 10%. This kind of operation was previously not available in the Czech Republic. In 2004, a PEA programme was launched at the Cardiocentre of the General Teaching Hospital in Prague in co-operation with the institution of a well known specialist in this field (Prof. Mayer, Johannes Gutenberg University in Mainz, Germany). **Patients:** Between September 2004 and January 2006, 21 patients (14 males and 7 females; average age 48 years) with CTEPH were operated on, after a complex investigation. The mean pressure in the main pulmonary artery in these patients was 54.8 mmHg; 7 patients suffered from coagulopathy. **Method:** The new surgical technique, modifications of which are used at most facilities, was developed by Jamieson and Daily at the University of California in San Diego: an arrest of circulation in deep hypothermia to protect the brain is vital for the visualisation of distal branches of

the pulmonary artery. **Results:** 21 patients were operated on with a mortality of 4.76% (1 patient died). Other surgeries performed were suture of a defect of the atrial septum (three times), aortocoronary bypass (three times), and cryoablation of the right atrium for flutter (once). The average circulatory arrest time was 42 minutes, the average total pumping time was 331 minutes, and the average total duration of an operation was 450 minutes; the average duration of mechanical ventilation was 58 hours. Within one month there was a considerable improvement or normalisation of haemodynamic parameters and an increase in the average walking distance on the six-minute walking test by 132 metres. **Conclusions:** PEA is a curative method for patients with CTEPH with a surgically accessible obstruction of the pulmonary artery. Centralisation of the care of these patients is a rational necessity, as this enables the centre to gain a maximum of experience with this complicated diagnosis and treatment. Multidisciplinary co-operation is a *sine qua non* for success in these programmes.

### Key words

Cardiovascular surgery · thoracic surgery · pulmonary endarterectomy · pulmonary hypertension

### Affiliation

- <sup>1</sup> 2nd Surgical Department, Clinical Department of Cardiovascular Surgery, General Teaching Hospital and the First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic
- <sup>2</sup> 2nd Medical Department, Clinical Department of Cardiology and Angiology, General Teaching Hospital and the First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic
- <sup>3</sup> Department of Anaesthesiology, Resuscitation and Intensive Medicine, General Teaching Hospital and the First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic
- <sup>4</sup> Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany
- <sup>5</sup> Department of Pathology, General Teaching Hospital and the First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

### Correspondence

Prof. Jaroslav Lindner, 2nd Surgical Department – Clinical Department of Cardiovascular Surgery, General Teaching Hospital and the First Faculty of Medicine, Charles University, U nemocnice 2, 128 08 Prague 2, Czech Republic. Phone: +420224962746. Fax: +420224922695. E-mail: lindner@seznam.cz

Received April 22, 2006

### Bibliography

Thorac Cardiovasc Surg 2006; 54: 528–531 © Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York  
 DOI: 10.1055/s-2006-924465  
 ISSN 0171-6425



Fig. 1 Eccentric intimal fibrosis resulting from organisation of a thromboembolus in the muscular pulmonary artery (van Gieson and elastic Van Haterum stain).



Fig. 2 Histological picture of endarterium from the periphery of the pulmonary artery. Regression of the obstructive lesion. Multiple central fibroblasts and fusion of pulmonary collaterals (van Gieson and elastic Van Haterum, 40x).

### Introduction

Endarterectomy of the pulmonary artery (PEA) is a potential curative method of treatment for selected patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). For patients with a mean pressure of over 50 mmHg in the main pulmonary artery, the five-year survival prognosis without this operation is 10% [1].

CTEPH is a relatively rare condition which develops in patients after repeated embolisation, when a complete lysis of the thromboembolus does not occur (most frequently due to inadequate treatment). Through fibrotic re-arrangement of residual thrombi (Fig. 1), it stenoses and obstructs branches of the pulmonary artery, which causes an increase in pressure in the pulmonary artery and an increase in pulmonary vascular resistance (PVR) and gradually develops into right heart failure [2, 3]. The prognosis in patients with CTEPH without surgical treatment is poor, and survival depends on the degree of pulmonary hypertension [4]. The exact incidence of the disease is unknown, but we assume that CTEPH develops in as many as 4% of cases, as reported in Pengo's study [5]. This is ten times higher than earlier estimations [6]. The essential prerequisite for a successful PEA programme is multidisciplinary cooperation, which leads to the establishment of an accurate diagnosis, a correct selection of patients, precise surgical technique, and high-quality, scrupulous intensive post-operative care.

### Method and Patients

The operation consists in restoring pulmonary perfusion in such a way that will prevent secondary arteriopathy of pulmonary arteries. It has been proven [16] that due to improved haemodynamics after an endarterectomy, there was a regression of the changes within the pulmonary arteries. The new surgical technique, used with modifications at most institutions, was developed by Daily and Jamieson from San Diego [7, 10]. Our modifica-

tion is based on our co-operation with Prof. E. Mayer from Johannes Gutenberg University in Mainz and his wealth of experience. In rare cases, the CTEPH is a bilateral condition and bilateral surgery is then required. The operation should not be confused with an embolectomy. A true endarterectomy involves the removal of obstructive fibrous material from the pulmonary arteries (Fig. 2).

Tricuspid insufficiency usually regresses following a successful PEA. Plastic surgery of the tricuspid valve is, therefore, not indicated nor performed. Jamieson [11] has suggested a perioperative classification of CTEPH into three groups according to the location of the obstruction: type I – central obstruction, type II – prevalently lobar and segmental lesion, and type III – peripheral segmental and subsegmental lesion. In our sample we operated on 13 type II patients, 6 type III patients, and 2 type I patients. The accessibility of peripheral lesions depends on the experience of the surgical team.

The average total duration of the hypothermic circulatory arrest during the operation was 42 minutes. The head was cooled topically with ice bags whilst protecting the eyes, ears, and nose against frostbite. Via the extracorporeal circulation (ECC), methylprednisolone (30 mg/kg), thiopentone (20 mg/kg), and phenytoin (15 mg/kg) were administered. Extracorporeal circulation was not stopped until bispectral analysis showed a zero reading and oxygen saturation in the blood taken from the jugular bulb was equal to 95% or higher.

A MEDOS HILITE 700011 oxygenator (Stolberg, Germany) was used for the extracorporeal circulation. Heparin (3 mg/kg) was administered with a target activated clotting time (ACT) of 480 s as described [12]. St. Thomas cardioplegic crystalloid solution was used for protection of the heart. The Cooling Jacket (CardioMed, Ontario, Canada) was used for topical cooling of the heart.



Table 1 Early results of PEA and cardiosurgical procedures done with PEA

	Mean $\pm$ SD
Circulatory arrest time (min)	42.2 $\pm$ 10.89
Extracorporeal circulation time (min)	331.2 $\pm$ 45.73
Total duration of operation (min)	445.6 $\pm$ 47.51
Duration of mechanical ventilation (h)	58.1 $\pm$ 54.92
Additional cardiosurgical procedures	
- Suture of atrial septal defect	3
- CABG	3
- Cryoablation of right atrium	1

Table 2 Haemodynamic results early after operation

	Preoperative	Postoperative (24 h)	p value (t test)
mPAP (mmHg)	54.88 $\pm$ 9.42	22.28 $\pm$ 6.69	< 0.001
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	1.9 $\pm$ 0.47	2.96 $\pm$ 0.42	< 0.001
PVR (dynes $\cdot$ s <sup>-1</sup> $\cdot$ cm <sup>-5</sup> )	970.2 $\pm$ 302.35	150.6 $\pm$ 86.47	< 0.001

mPAP: mean pressure in the main pulmonary artery; CI: cardiac index; PVR: pulmonary vascular resistance

## Results

Between September 2004 and January 2006, we operated on 21 patients (14 males and 7 females; average age, 48 years). Their mean pressure in the main pulmonary artery (mPAP) was 54.8 mmHg, and mean PVR was 970 dynes  $\cdot$  s<sup>-1</sup>  $\cdot$  cm<sup>-5</sup>. Seven patients had coagulopathy. These were highly symptomatic patients; using the NYHA classification, 15 of them classified as NYHA III and 6 as NYHA IV.

Our PEA operation results and other cardiosurgical procedures performed on our group of patients concurrently with PEA are shown in Table 1. The average duration of circulatory arrest was 42 minutes; the duration of artificial lung ventilation was between 16 and 212 hours. There was a significant decrease in mPAP, as well as PVR in all patients, and at times an increase of the cardiac output, as shown in Table 2. The degree of tricuspid regurgitation decreased and the patients' ECHO findings improved, as shown in Table 3. Treatment of these grave conditions is often accompanied by a number of specific complications, which we also encountered and had to overcome, as summarised in Table 4. Early mortality in our set of patients was 4.76%.

Following surgery, patients were transferred back to the respective medical department for further treatment and continual observation. The early results showed a considerable improvement of symptoms; patients preoperatively classified as NYHA III and IV became NYHA II or even I (details given in Fig. 3). Furthermore,

Table 3 Early ECHO results after PEA

	Preoperative	1 month after operation	p value
RVDD (mm)	48 $\pm$ 6	31 $\pm$ 5	< 0.001
LVDD (mm)	36 $\pm$ 6	51 $\pm$ 3	< 0.001
RVEDA (cm <sup>2</sup> )	39 $\pm$ 5	25 $\pm$ 5	< 0.001
RVESA (cm <sup>2</sup> )	30 $\pm$ 6	16 $\pm$ 5	< 0.001
RVFAC (%)	22 $\pm$ 8	34 $\pm$ 12	< 0.001
RVMPI	0.78 $\pm$ 0.36	0.25 $\pm$ 0.06	< 0.001
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	1.99 $\pm$ 0.49	3.43 $\pm$ 0.71	< 0.001
LVEF (%)	64 $\pm$ 6	65 $\pm$ 5	n.s.

RVDD: right ventricular end diastolic diameter, LVDD: left ventricular end-diastolic diameter, RVEDA: right ventricular end-diastolic area, RVESA: right ventricular end-systolic area, RVFAC: right ventricular fractional area change, RVMPI: right ventricular myocardial performance index, CI: cardiac index, LVEF: left ventricular ejection fraction

Table 4 Complications of PEA and mortality (9/2004 - 1/2006)

Mortality (n = 21)	1 (4.76%)
Complications	
- reperfusion oedema	4
- pericardial effusion	7
- delirium	2
- bleeding (into the lungs)	2
- wound infection	1
- hemothorax	4
- renal insufficiency	3

there was an improvement in the six-minute walking test (6MWT), which proved to be a very useful parameter in monitoring these patients (6MWT results are given in Fig. 4).

## Discussion

According to reviews of the literature, mortality rates after PEA range from 5 to 24% [13]. It has been clearly demonstrated that centres with more experience in diagnosis, surgical techniques, and postoperative care, in which there is good interdisciplinary cooperation and where the highest numbers of such operations are undertaken, have better results with lower levels of mortality and morbidity.

The most serious complication following the operation is persistent pulmonary hypertension due to inadequate endarterectomy or significant secondary vasculopathy with a reperfusion oedema in the endarterectomized parts of the lungs [13]. Apart from protective ventilation, prevention of reperfusion damage to the lungs includes maintaining the negative crystalloid balance and avoiding the enhancement of cardiac output with unnecessary

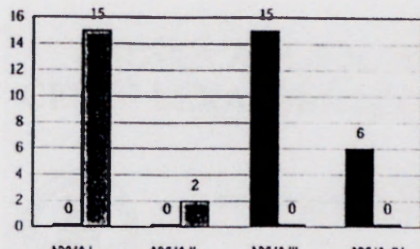


Fig. 3 Early results - NYHA classification. ■ = before operation, ■ = after operation.

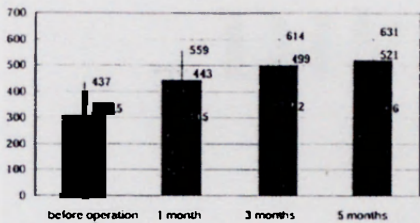


Fig. 4 Results of six-minute walking test (6MWT)

inotrope administration. Reocclusion is prevented with early prophylaxis, i.e. continuous administration of heparin 4–8 hours after the operation. Once the drains are removed on the 5th or 6th postoperative day, the patients are switched to oral anticoagulant treatment with warfarin. Excessive pericardial effusion production is prevented by early (from 1st postoperative day) indometacin administration. A caval filter is not inserted in all patients before PEA, this is only indicated in patients at high risk and with coagulopathy. In three cases, the filter had already been inserted in the patient during the course of the disease, and in one patient we inserted it preoperatively.

#### Conclusions

PEA is an effective and potentially curative method for patients with CTEPH whose prognosis would otherwise be very poor. After its introduction in the Czech Republic, it has become available to scores of patients every year, both from the Czech Republic and other countries of Eastern Europe.

Although control studies have not been performed, the results of PEA are very convincing. As shown by our early results and confirmed in large numbers of patients [14, 15], there is an improvement in the quality of life, the function of the right heart and the NYHA functional class. Other studies also provide evidence of a

long-term decrease in pressure in the pulmonary artery and a considerable decrease in PVR [14]. Cardiac output and saturation return to normal, and tricuspid insufficiency improves considerably within a few days after a successful operation. Long-term results following PEA are good, with a five-year survival rate of 75–80%, which is considerably better than after treatment with medication or a transplant [10]. Moreover, 60–65% of patients who were previously invalids before the operation are able to resume an active, working life. This is another reason why, despite the expensive postoperative care, in the long term PEA is still more favourable from an economic point of view than any other alternative. Concentration of these patients is an obvious requirement.

#### References

- Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Pierovsky I. Long term follow up of patients with pulmonary embolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151–158.
- Jameson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, Channick RN, Fedullo PF, Auger WR. Pulmonary endarterectomy: Experience and lessons learned in 1500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457–1464.
- Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circul* 1990; 81: 1735–1743.
- Lewczuk J, Pisyko P, Jagas J et al. Prognostic factor in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119: 818–823.
- Pengo V, Lensing A, Prins M, Marchiori A, Davidson B, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Illiceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.
- Rich S, Levitsky S, Brundage BII. Pulmonary hypertension from chronic thromboembolism. *Ann Intern Med* 1988; 108: 425–434.
- Jameson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000; 37: 165–252.
- Mayer E, Kramm T, Gulli S, Kleitner KF, Eberle B, Oelert H. Pulmonary thromboendarterectomy. *Eur Respir Mon* 2003; 26: 47–61.
- Kleppeko W, Mayer E, Sandoval J et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 735–805.
- Daily PO, Dembitsky WP, Peterson KI, Moser KM. Modification of techniques and early results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 221–233.
- Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1203–1211.
- Lindner J, Jansa P, Kunstýř J, Mayer E, Crus T, Heller S, Paleček T, Linhart A, Ascherman M, Tošovský J. Naše první zkušenosti s plicní endarterektomií pro chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi (Our first experience of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension). *Cor Vasa* 2004; 46: 522–555.
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465–1472.
- Mayer E, Dalm M, Hake U et al. Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1788–1792.
- Arclubald CJ, Auger WR, Fedullo PF et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 160: 523–528.
- Jadel E, Michel RP, Eddaqhibi S et al. Regression of postobstructive vasculopathy after revascularization of chronically obstructed pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1009–1017.

ČESKÁ ANGIOLOGICKÁ SPOLEČNOST  
ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J.E. PURKYNĚ



UDĚLUJE  
VE SPOLUPRÁCI SE SPOLEČNOSTÍ SERVIER



# DIPLOM

PRO VÍTĚZE

V SOUTĚŽI O CENU SERVIER ZA NEJLEPŠÍ PRÁCI  
S ŽILNÍ PROBLEMATIKOU ZA ROK 2006

AUTORŮM

*Lindner J., Jansa P., Kunstýř J., Mayer E., Bláha J.,  
Paleček T., Aschermann M., Grus T., Ambrož D., Tošovský J., Vítková I.*

ZA PRÁCI

Implementation of a new programme for the surgical treatment of CTEPH in  
the Czech Republic - Pulmonary endarterectomy, Thorac. Cardio. Surg. 2006, 54, 528-531

MUDr. Karel Roztočil, CSc.  
Předseda České angiologické  
společnosti ČI.S.JEP

Frédéric d'Houdain  
ředitel společnosti Servier s.r.o.

MUDr. Jiří Linhart, DrSc.  
Předseda komise pro udělení cen

## Náše první zkušenosti s plicní endarterektomií pro chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí

Jaroslav Lindner, Pavel Jansa\*, Jan Kunstýř\*\*, Eckhard Mayer\*\*\*, Tomáš Grus, Samuel Heller\*, Tomáš Paleček\*, Aleš Linhart\*, Michael Aschermann\*, Jan Tošovský

II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie, \*II. interní klinika kardiologie a angiologie,

\*\*Klinika anesteziologie a resuscitace, Všeobecná fakulní nemocnice a I. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika,

\*\*\*Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Johannes Gutenberg Universität, Mainz, Německo

Lindner J, Jansa P\*, Kunstýř J\*\*, Mayer E\*\*\*, Grus T, Heller S\*, Paleček T\*, Linhart A\*, Aschermann M\*, Tošovský J (II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie, \*II. interní klinika kardiologie a angiologie, \*\*Klinika anesteziologie a resuscitace, Všeobecná fakulní nemocnice a I. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika, \*\*\*Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Johannes Gutenberg Universität, Mainz, Německo). **Náše první zkušenosti s plicní endarterektomií pro chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí.** *Cor Vasa* 2004;46(11):552-555.

Chronická tromboembolická plicní hypertenze je důsledkem opakovaných plicních embolií. Jde o onemocnění relativně vzácné, ale v případě postižení centrálních větví plicnice úspěšně léčitelné plicní endarterektomií (PEA). Operaci je nutno provádět v mimotělním oběhu, v hluboké hypotermii a během vlastní endarterektomie v úplné cirkulační zástavě. Při správné indikaci a úspěšné operaci dochází v důsledku poklesu tlaku v plicnici k výraznému zlepšení funkční zdatnosti, srdečního výdeje a ke zmenšení trikuspidální regurgitace. Nezbytným předpokladem úspěchu je interdisciplinární přístup. Autoři představují kasuistiky prvních dvou úspěšně odoperovaných pacientek. V obou případech došlo po operaci prakticky k normalizaci tlaků v plicnici. V České republice lze očekávat přibližně 10-20 vhodných kandidátů pro PEA ročně.

**Klíčová slova:** Chronická tromboembolická plicní hypertenze - Plicní endarterektomie - Zástava oběhu - Hluboká hypotermie

Lindner J, Jansa P\*, Kunstýř J\*\*, Mayer E\*\*\*, Grus T, Heller S\*, Paleček T\*, Linhart A\*, Aschermann M\*, Tošovský J (Division of Surgery II, Department of Cardiovascular Surgery, \*Department of Internal Medicine, Division of Cardiology and Angiology II, \*\*Department of Anesthesiology and Resuscitation, General University Hospital and Charles University School of Medicine I, Prague, Czech Republic, \*\*\*Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Johannes Gutenberg Universität, Mainz, Germany). **Our initial experience with pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension.** *Cor Vasa* 2004;46(11):552-555.

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is the sequel of multiple pulmonary embolism. A relatively rare condition, it can be treated successfully by pulmonary endarterectomy (PEA) in cases where central branches of the pulmonary artery are involved. The procedure is to be performed "on pump", in deep hypothermia, and in complete circulatory arrest during actual endarterectomy. When properly indicated and successfully operated, the procedure leads to marked improvement of functional fitness, cardiac output and a decrease in tricuspid regurgitation as a result of decreased pulmonary artery pressure. A prerequisite for success is an interdisciplinary approach. The authors present the case reports of the first two patients successfully operated on, with pulmonary artery pressure normalization obtained virtually in either case. It is estimated there may be some 10-20 PEA candidates in the Czech Republic each year.

**Key words:** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension - Pulmonary endarterectomy - Circulatory arrest - Deep hypothermia

**Adresa:** MUDr. Jaroslav Lindner, CSc., II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie, VFN a I. LF UK, U nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika, e-mail: lindner@seznam.cz

### ÚVOD

Endarterektomie arteria pulmonalis (PEA) je operace určená vybraným pacientům s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (CTEPH). Nemocní se středním tlakem v plicnici nad 50 mm Hg mají prognózu pětiletého přežití bez této operace v 10 %.<sup>(1)</sup>

Princip operace je obnovení plicní perfuze tak, aby se zabránilo sekundární arteriopatii plicních tepen. První případ popsali Hurwith a spol.<sup>(2)</sup> v roce 1957. První úspěšnou operaci provedl u pacienta s předoperačně stanovenou diagnózou v roce 1962 Hufnagel.<sup>(3)</sup> Chitwood a spol. v roce 1985 informovali o 85 celosvětově provedených operacích s 22% mortalit-

tom<sup>13</sup> Současnost chirurgickou technikou, která se v modifikacích používá na všech pracovištích, pracovali Daily a spol.<sup>14</sup> a Jamieson a spol.<sup>15</sup> Technika a taktika výkonu je založena na hluboké hypotermii a cirkulační zastavě (DHCA). Bez cirkulační zastavy retrográdní a kolaterální přítok krve znemožní provést bezpečně a kompletní odstranění obstrukčního materiálu (endarterektomií). Ze zkušenosti zahraničních center je známo, že úspěšnost těchto operací je závislá na těsné interdisciplinární spolupráci. Tento program jsme zahájili se spoluprací s profesorem E. Mayerem z Univerzity Johana Gutenberga ve městě Mainz.<sup>16</sup> Nemocné jsme indikovali k operaci na základě klmického vyšetření, plicní angiografie, angio CT a hemodynamického kateizačního a ECHD vyšetření.

### KASUISTIKY

Nemocná (J. M.), 24 let, 8 let s anamnézou tromboembolické nemoci (TEN), hyperhomocysteinémií a heterozygotií pro reduktázu metyltetrahydrofolátu, opakovaně bronchopneumonie, funkční klasifikace NYHA III, střední tlak v plicnici (PAP) 44 mm Hg. Podle angiografie a angio CT měla uzavěr větvi a. pulmonalis pro dolní lalok levé i pravé plicce a významnou stenozu pro lingulu.

Nemocná (L. T.) 44 let s první plicní embolií v roce 1992, jež opakovaně embolizovala do plic i přes zavedený kavalní filtr, funkční klasifikace NYHA III-IV, PAP 175 mm Hg! Na plicní angiografii byl nalezen uzavěr větve pro střední lalok vpravo a pro lingulu, dále stenozy lobárních i segmentárních větví s poststenotickými dilatacemi.

### OPERACE

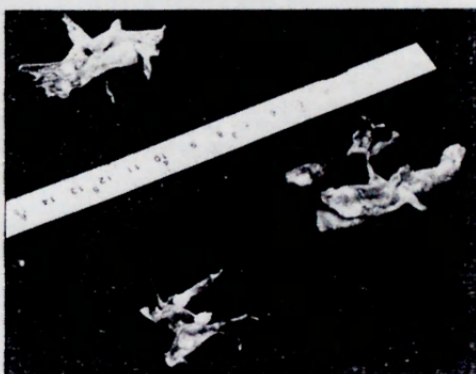
Pro anestezii jsme zvolili totální intravenózní anestezii s kompletní kanylací, včetně monitorace bispektrální analýzy, a kontinuální monitorace srdečního výdeje. Vzhledem k možnosti vzniku reperfučního plicního edému jsme k umělé plicní ventilaci od počátku použili ventilátor pro intenzivní péči (Hamilton Raphael Silver, Bonaduz, Švýcarsko) v režimu PSIMV (10-12 dechů/min, řídicí tlak 1,2-1,5 kPa, PEEP 0,6 kPa, FiO<sub>2</sub> 0,65). Použili jsme tři cidla pro měření teploty (MM – močový měchýř, R – rektální a N – nasopharynx). Pro mimotělní oběh jsme použili oxygenátor MEDOS HILITE 7000 LT (Stolberg, Německo), heparin podán v dávce 3 mg/kg s intervaly ACT > 480 s. Provedli jsme plánovanou hemodiluci k dosažení hematokritu 20. Střední sternotomií byly zavedeny kanyly pro mimotělní oběh se separátní kanylací dutých žil. Po jejich zavedení spouštíme mimotělní oběh a chladíme. V průběhu chlazení zavádíme venty do korone plicnice a do levé síne cestou horní plicní žily, kanylu pro podávání plegie do korone aorty. Následuje uvolnění horní duté žily a preparace pravé větve plicnice. Při teplotě 20 °C jsme naložili pricnou svorku na aortu a podali kardioplegický roztok 1000 ml St. Thomas (Infuzia a. s. Horátev, Sádská, ČR) do korone aorty.

Provedli jsme podélnou tomii pravé větve plicnice. Endarterektomií jsme zahájili na zadní straně tak, abychom získali správnou vrstvu. Po její cirkula-

ční zajištění přecházíme do zastavy cirkulace (teplota MM 18 °C). Pod kontrolou zraku byla provedena postupná endarterektomie pomocí speciálního diskoturu za trvalého odsávání. Postupně odstraňujeme endarterium jednohlavých lobárních a segmentárních větví. Tkane jsou velmi krehké a proto jsou odstraňovány po částech (obrázek 1). Ve druhém případě je vrstva v lobární větvi velmi tenká a maximum změn je až v segmentárních větvích (obrázek 2). Po ukončení endarterektomie pravé větve plicnice jsme zahájili perfuzi a za obnovené cirkulace provedli suturu plicnice. Po 10-15 minutách reperfuze jsme otevřeli levou větev tak, že byla vedena incízi směrem k větvi pro dolní lalok. Při preparaci jsme chránili před poraněním nervus frenicus a kolaterály probíhající pod perikardem. Endarterektomií jsme opět začali provádět na zadní straně tak, abychom neoslabili okraj plicnice a mohli ho následně bezpečně sešít. Po uvolnění vrstvy cirkulačně jsme opět zastavili mimotělní oběh a stejnou technikou postupně odstranili zmíněnou stěnu plicní tepny z jednohlavých větví. Při sutuře plicnice jsme zahájili perfuzi a současně začali ohřívát nemocného. Během ohřívací fáze jsme s pacientkami ventilovali režimem tlakové řízení ventilace. V průběhu ohřívání jsme normalizovali krevní obraz pacientek na předoperační úroveň. Sinusový srdeční rytmus se obnovil spon-



Obř. 1 Odstraněné endarterium – pacientka 1



Obř. 2 Odstraněné endarterium – pacientka 2

načné. Byl zaveden katetr do levé síně k podávání katecholaminů. Založili jsme dvě síňové a dvě komorové elektrody. Při sekvenční stimulaci 110 tepů/min a na PEEP 1 kPa jsme zahájili postupnou reperfuzi plic tak, aby střední tlak v a. pulmonalis nepřesáhl 20 mm Hg. Systémový tlak jsme udržovali infuzí noradrenalinu na hodnotě do 90 mm Hg. Při dosažení těchto hemodynamických parametrů jsme zastavili MO, odstranili kanyly. Funkci pravé srdeční komory a stupeň trikuspidální regurgitace jsme kontrolovali echokardiograficky. Podali jsme vypočtenou dávku protaminu a zavedli dva měkké drény do perikardu, jeden před srdcem a druhý za ním. Standardním způsobem byl zavřen hrudník bez hemodynamické nestability. Po ukončení operace jsme pacientky převzli na pooperační oddělení, aniž bychom odpojili dýchací okruh a způsobili pokles PEEP.

### POOPERAČNÍ PRŮBĚH

Pooperační průběh byl bez zásadních komplikací, pouze u druhé nemocné došlo ke zmožení perikardiálního výpotku, který reagoval na medikamentózní léčbu. Hemodynamické parametry byly příznivé, 12 hodin po operaci byl PAPm 24 mm Hg a 10 mm Hg, jak ukazuje *tabulka I*. První pooperační den ráno, hodinu po ukončení sedace, byly pacientky při vědomí, zcela v kontaktu a neurologický náález byl bez deficitu. Na pooperačních snímcích RTG jsme neshledali známky reperfuzního edému. Také oxyge-

nační parametry byly příznivé a umožnily nemocné převést na spontánní ventilaci a extubovat je do 17 hodin po příjezdu ze sálu.

Prevencí reperfuzního poškození plic byla, kromě protektivní ventilace, také negativní krystaloidní bilance. Při poklesu ztrát z hrudních drénů pod 20 ml/hod. jsme zahájili infuzi heparinu v dávce 100 j./hod., dávku jsme postupně zvyšovali tak, abychom dosáhli cílového APTT 40–45 s. Pacienti po operaci jsou ohroženi častější tvorbou perikardiálního výpotku, proto jsme nemocné každý druhý den transthorakálně echokardiograficky kontrolovali. Ke snížení tvorby výpotku jsme podávali Indometacin 2x 100 mg p. r. Postupně byly odstraněny vstupy a elektrody, retrosternální mediastinální drén byl ponechán do 5. pooperačního dne. Po jeho odstranění přecházíme z heparinu na warfarin. Rány se hojí per primam, u první nemocné 7. den vypouštíme z horního pólu rány serom, kultivace z rány je negativní, sternum je stabilní. Nemocné ihned po extubaci intenzivně dechově rehabilitovaly, 5. den byly přeloženy na standardní oddělení a 6. den již zvládly chůzi do 1. poschodí. Subjektivně pocítovaly výraznou úlevu a kontrolní pooperační transthorakální echokardiografické vyšetření prokázalo významné snížení tlaků v plicnici, zmenšení pravostranných a zvětšení levostranných srdečních oddílů a snížení stupně trikuspidální regurgitace (*tabulka II*).

### DISKUSE

Hlavním úskalím v diagnostice CTEPH je odlišení primární a sekundární plicní hypertenze, a na základě hemodynamických vyšetření, zobrazovacích metod (CT, MRI), a především plicní angiografie, stanovit optimální strategii léčby.

Pro chirurgickou léčbu jsou vhodné CTEPH tehdy, kdy stupeň postižení plicních arterií odpovídá naměřeným hemodynamickým parametrům a nemocní jsou ve stadiu NYHA III–IV. Postižení plicních tepen musí být chirurgicky dostupné. Dostupnost periferních lézí závisí i na zkušenostech chirurga. Chirurgicky nejobtížnější částí operace je endarterektomie plicních tepen, kdy prvním předpokladem úspěšnosti provedení je nalezení správné vrstvy, ve které se endarterektomie provádí a dále pak pečlivost a trpělivost postupného vybavování hmot z jednotlivých větví arteriálního stromu. Kompletnost a úplnost endarterektomie je předpokladem snížení plicní hypertenze a hladkého pooperačního průběhu.

Kvalitní ochrana mozku během operací v DHCA je základním předpokladem dobrého neurologického výsledku. Antegrádní perfuze mozku se neovládá,

Operace	M. J.	L. T.
Délka operace (min)	450	420
Délka MO (min)	310	285
Svorka (min)	112	117
Zástava (min)	40	50
Doba ohřívání (min)	13,5	12,5
Nejnižší teplota		
(nasopharyx) °C	15,5	15,1
(rektum) °C	20,4	18,8
(močový měchýř) °C	18,0	18,0
Hemodynamika		
tlaky před operací/po 12 hod. (PAPm/mm Hg)	45/24	54/10
CI před operací/po operaci (l x min <sup>-1</sup> x m <sup>-2</sup> )	2,2/2,5	1,5/2
Ztráty z drénů [celkem] (ml)	500	625
Doba ventilace/extubace/ (hodiny)	17,5	17
Délka pobytu na JIP (dny)	5	4
Délka hospitalizace - chirurgie (dny)	11	10

		PS/mm	PK/mm	PASP/mm Hg	LKs/mm	LKd/mm	Tri reg.
1. pacientka	Před operací	54	52	70	26	34	2+ - 3+
	Po operací	46	44	41	31	50	1+ - 2+
2. pacientka	Před operací	50	50	175	21	36	3+
	Po operací	38	36	17	36	50	1+

PS - pravá síň, PK - pravá komora, PASP - systolický tlak v plicnici, LKs - rozměr levé komory v systole, LKd - rozměr levé komory v diastole, Tri reg - stupeň trikuspidální regurgitace

neboť nezaručuje bezkrevnost operačního pole.<sup>60</sup> Nemocní jsou po úspěšné PEA nejvíce ohroženi reperfučním poškozením, dříve chronicky neprokrvených partií plic, které se zpravidla projeví již několik hodin po operaci. Proto je kladen důraz na tlakovou ventilaci s PEEP minimálně 0,5 kPa od začátku anestezie, restriktivní tekutinovou politiku, vyrovnání hematokritu na vysoké předoperační hodnoty.

Další obávanou komplikací je častá trombóza endarterektomované plicnice, které bráníme časným zahájením antikoagulační léčby, již 2–6 hodin po operaci. Od 5. dne pokračujeme v perorální antikoagulační léčbě po operaci je všeobecně akceptovaným standardem, některá pracoviště rovněž implantují kavální filtr.<sup>61</sup> Vzhledem k časné a hojně tvorbě perikardálního výpotku ponecháváme mediastinální drén do 4.–5. dne po operaci a po jeho odstranění při doplňování výpotku okamžitě zahajujeme léčbu nesteroidními preparáty, při jejich neúčinnosti přecházíme na steroidy.

#### ZÁVĚR

Endarterektomie arteria pulmonalis je uznávanou metodou léčby plicní hypertenze, vzniklé na podkladě chronické tromboembolické nemoci, která se úspěšně provádí jen v malém počtu center na celém světě. Úspěšně odoperovaní pacienti mají velmi dobrou dlouhodobou prognózu. Zkušenost a multidisciplinární spolupráce snižují riziko této operace na přijatelnou úroveň kolem 8 % a umožňuje nabídnout těmto nemocným zlepšení kvality života. Alternativou PEA pro tyto nemocné, je plicní transplantace s dlouhodobými výsledky podstatně horšími.<sup>(7,8,11)</sup>

#### LITERATURA

1. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long term follow-up of patients with pulmonary embolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151–8.
2. Hurwitt ES, Schein CJ, Rifkin H, Lebendiger A. A surgical approach to the problem of chronic pulmonary artery obstruction due to thrombosis or stenosis. *Ann Surg* 1958;147:157–65.
3. Moser KM, Rhodes FG, Hufnagel CC. Chronic unilateral pulmonary artery thrombosis. *N Engl J Med* 1965;272:1195–9.
4. Chitwood WR Jr, Lysterly HK, Sabiston DC Jr. Surgical management of chronic pulmonary embolism. *Ann Surg* 1985;201:11–26.
5. Daily PO, Dembitsky WP, Peterson KL, Moser KM. Modification of techniques and early results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:221–33.
6. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000;37:165–252.
7. Mayer E, Kramm T, Guth S, Kreitner KF, Eberle B, Oelert H. Pulmonary thromboendarterectomy. *Eur Respir Mon* 2003;26:47–61.
8. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, Channick RN, Fedullo PF, Auger WR. Pulmonary endarterectomy: Experience and lesson learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1457–64.
9. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:73S–80S.
10. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, et al. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004;126:63S–71S.

Došlo do redakce 5. 10. 2004

Přijato k otiskání 14. 10. 2004

## KAZUISTIKA

## První endarterektomie *arteria pulmonalis* v ČR – kazuistika

Kunstýř J.<sup>1</sup>, Lindner J.<sup>2</sup>, Jansa P.<sup>3</sup>, Mayer E.<sup>4</sup>, Kotulák T.<sup>1</sup>, Lipš M.<sup>1</sup>, Bláha J.<sup>1</sup>, Rubeš D.<sup>1</sup>, Matias M.<sup>1</sup>, Stříteský M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup>Klinika kardiovaskulární chirurgie, 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>3</sup>II. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>4</sup>Klinik für Herz, Thorax und Gefäßchirurgie, Johannes Gutenberg Universität Mainz, Německo

### Souhrn

Endarterektomie *arteria pulmonalis* (PEA) je uznávanou metodou léčby plicní hypertenze vzniklé na podkladě chronické tromboembolické nemoci, která se provádí jen v malém počtu center na celém světě. Úspěšně odoperovaní pacienti mají velmi dobrou dlouhodobou prognózu a výrazně zlepšenou kvalitu života. Autoři předkládají z pohledu anesteziologů-intenzivistů kazuistiku prvních dvou českých pacientek, které PEA podstoupily v pražské VFN. V diskusi se autoři zmiňují o ochraně mozku během zástavy oběhu v hluboké hypotermii a o reperfučním plicním poškození jako o stěžejních bodech PEA, které mají vliv na volbu anestezie a pooperační péči.

**Klíčová slova:** mimotělní krevní oběh – plicní hypertenze – endarterektomie – indukovaná hypotermie – intravenózní anestezie

### Abstract

#### First Cases of Pulmonary Endarterectomy in the Czech Republic: a Case Report

Pulmonary endarterectomy (PEA) is a well-respected method of therapy of the pulmonary hypertension caused by chronic thromboembolic disease. It is performed only at a small number of world-wide centres. Successfully operated patients have a good long-lasting prognosis and highly improved quality of their lives. The authors present two case reports of the first patients on whom the PEA was performed in the General University Hospital in Prague. In the discussion the authors mention the cerebral protection during a deep hypothermic cardiac arrest and prevention of reperfusion lung injury as a key points of PEA influencing the choice of an anaesthesia technique and postoperative care.

**Key words:** extracorporeal circulation – pulmonary hypertension – endarterectomy – induced hypothermia – intravenous anaesthesia

*Anest. intenziv. Med.*, 16, 2005, č. 2, s. 101–104

### Úvod

Plicní hypertenze jako následek chronické tromboembolické nemoci (CTEPH) je závažnou příčinou morbidity a mortality často u mladých a ekonomicky aktivních jedinců. Prognóza nemocných s plicní hypertenzí jakéhokoliv původu je špatná a dá se odhadnout podle výše středního tlaku v plicnici. Nemocní s tlakem nad 50 mm Hg mají 10% šanci dožít se 5 let [1]. Umírají na pravostranné srdeční selhání či arytmie. Endarterektomii *arteria pulmonalis* (PEA) jako metodu léčby u CTEPH poprvé úspěšně použil v roce 1962 Hufnagel u pacienta s předoperačně stanovenou diagnózou [2]. Dokázal, že organizované tromby mohou být odstraněny, což vede k obnově průtoku plicním řečištěm a ke snížení plicní hypertenze. Od 60. let do současnosti bylo na celém

světě odoperováno přibližně 3000 nemocných s touto diagnózou. Mortalita se pohybuje mezi 4,5 a 20 % a je nepřímou úměrná počtu provedených výkonů. Nemocní dlouhodobě sledovaní po PEA přežívají v 75 % 6 let, přes 90 % udává dušnost I.–II. stupně a více než 60 % dříve invalidních se opět vrací do práce [3]. Největší zkušenosti mají na pracovištích prof. Jamiesona na Kalifornské univerzitě v San Diegu [4] a prof. Mayera na Univerzitě Johana Gutenberga v Mainzu [5].

V roce 2003 bylo při 2. interní klinice 1. LF UK v Praze založeno Centrum pro plicní hypertenzi. V součinnosti s klinikou kardiovaskulární chirurgie vznikla myšlenka začít operovat pacienty s touto diagnózou ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze. A díky úsilí kolegů z obou klinik i z kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny byly v září 2004 odoperovány za asistence profesora E. Mayera první dvě české pacientky. Uspokojivý výsledek těchto



to operací – kromě zručnosti chirurga – do velké míry závisí na kvalitní diagnostice a také na anestezii a pooperační péči. V následujících kazuistikách předkládáme pohled na tuto problematiku především očima anesteziologů-intenzivistů.

#### Popisy případů

U 25leté pacientky s anamnézou flebotrombózy při užívání perorálních kontraceptiv před 8 lety byla zjištěna hyperhomocysteinémie a heterozygocie v genu pro metylentetrahydrofolátreduktázu. Po prodělaném zánětu žil udávala námažovou dušnost s progresivním zhoršováním, od podzimu 2003 až do stupně III podle NYHA (New York Heart Association). Byla u ní diagnostikována těžká prekapilární plicní hypertenze se středním tlakem v plicnici 44 mm Hg a na plicní angiografii se potvrdil uzávěr větvi *arteria pulmonalis* pro dolní lalok levé i pravé plicce a významná stenóza pro lingulu. Od roku 1996 se nemocná léčila pro hyperandrogenní syndrom.

Druhá 44letá nemocná prodělala první plicní embolie v roce 1992. Nebyla u ní nalezena příčina trombofilního stavu. Nadále opakovaně embolizovala do plic i přes zavedený kavální filtr. Udávala dušnost III.–IV. stupně podle NYHA. Systolický tlak v plicnici dosahoval průměrně 175 mm Hg, střední 77 mm Hg! Na plicní angiografii byl nalezen uzávěr větve pro střední lalok vpravo i pro lingulu a stenózy lobárních i segmentárních větvi s postsstenotickými dilatacemi.

#### Anestezie a operace

Pacientky byly premedikovány večer před operací perorálně diazepamem (0,15 mg/kg). Ráno v den operace jsme tuto premedikaci zopakovali a 30 minut před převozem na operační sál jsme aplikovali intramuskulárně morfin (0,1 mg/kg) s atropinem (0,3 mg). Po příjezdu na operační sál jsme pacientky uložili na stůl s tepelně regulovatelnou podložkou a podávali jim lehkou obličejovou maskou kyslík. Druhá pacientka netolerovala pro dušnost horizontální polohu, proto jsme horní polovinu stolu zvýšili o 30 stupňů. Do 2 periferních kanyl jsme začali aplikovat antibiotika (amoxicilin/kys. klavulonová 1,2 g) a aprotinin (2.10<sup>6</sup> UI jako bolus + stejný bolus do náplně mimotělního oběhu + 50.10<sup>3</sup> UI/hod kontinuálně i. v. po celou dobu operace). Kanylovali jsme *arteria radialis* na nedominantní straně a do pravé vnitřní jugulární žíly jsme zavedli trojcestný katétr a plovoucí katétr pro kontinuální monitorování srdečního výdeje. Na palec ruky jsme připevnili čidlo pulsního oxymetru a na čelo čidlo monitoru pro bispektrální analýzu. Hemodynamické parametry uvádí tabulka 1.

Použili jsme totální intravenózní anestezii (TIVA). Na úvod jsme podali midazolam 0,1 mg/kg, sufentanil 0,15 µg/kg, thiopental 1,5 mg/kg a pipekuronium 0,15 mg/kg. Anestezii jsme dále vedli kontinuálně podávaným sufentanilem (0,5–1,0 µg/kg/hod) s propofolem (5–7 mg/kg/hod) a bolusovými dávkami pipekuronia (0,06 mg/kg asi po 90 minut). Jako prevenci vzniku reperfučního plicního edému jsme

Tabulka 1. Vybrané hemodynamické parametry

	PAPm (mm Hg)	PVR (dyn . s . cm <sup>2</sup> )	CI (l . min <sup>-1</sup> . m <sup>-2</sup> )
T0/1.p	45	715	2,2
T1/1.p	36	640	1,8
T2/1.p	26	390	2,2
T3/1.p	30	186	2,6
T4/1.p	24	133	2,5
T0/2.p	54	1318	1,5
T1/2.p	35	735	1,6
T2/2.p	30	289	2,5
T3/2.p	25	262	3,1
T4/2.p	10	45	2,0
T5/2.p	9	53	3,4

Použité zkratky s normálními hodnotami bez rozměrů v závorkách:

PAPm – střední tlak v plicnici (6–20), PVR – plicní vaskulární rezistence (150–250), CI – srdeční index (2,8–4,2), T0 – před úvodem do anestezie, T1 – před mimotělním oběhem, T2 – po mimotělním oběhu, T3 – po příjezdu ze sálu, T4 – 12 hodin po operaci, T5 – 24 hodin po operaci.

k umělé plicní ventilaci od počátku použili ventilátor Hamilton Raphael Silver v režimu PCV (10–15 dechů/min; řídicí tlak: 1,2–1,5 kPa; PEEP: 0,6 kPa; FiO<sub>2</sub>: 0,65) tak, aby vrcholové inspirační tlaky nepřesáhly 2 kPa a pCO<sub>2</sub> se pohybovalo v normě. Po úvodu do celkové anestezie jsme vzhledem k plánované hluboké hypotermické zástavě (DHCA) a z ní plynoucímu spasmu periferních tepen zavedli katétr také do *a. femoralis*. Močový měchýř jsme zacévkovali katétrelem s teplotním čidlem a umístili i teploměry do nosohltanu a rekta a jícnovou echokardiografickou sondu. Dolní polovinu těla jsme přikryli termorouškou, kterou jsme později použili k zevnímu ohřívání.

Přechod na mimotělní oběh (MO) proběhl bez komplikací a trval v obou případech přibližně 45 minut. Nemocné jsme systémově heparinizovali na cílové ACT > 480 s. Těsně před spuštěním MO odebral perfuzionista 500–1000 ml heparinizované krve. Účelem plánované hemodiluace bylo dosáhnout pro hypotermii optimálního hematokritu 0,2. K navození vazodilatace urychlující tepelnou výměnu jsme podali bolus milrinonu 25 µg/kg. Kromě vazodilatačního účinku má také účinek inotropní a snižuje tlak v malém oběhu. Při teplotě 25 °C v močovém měchýři jsme k ochraně mozku podali thiopental (20 mg/kg), methylprednisolon (30 mg/kg) a phenytoin (15 mg/kg) a započali jsme s lokálním chlazením hlavy ledem. Oči, nos a uši jsme kryli gázovými čtverci na ochranu před poškozením chladem. Při teplotě 20 °C, po zasvorkování vzestupné aorty, jsme antegrádně podali do koronárních tepen krystaloidní kardioplegii. Již při této teplotě klesla hodnota BIS na 0. V průběhu MO jsme udržovali perfuzní tlaky v rozmezí 40–60 mm Hg.

K zastavení MO jsme přistoupili při teplotě 15,1 °C respektive 15,5 °C v nosohltanu, 18 °C v močovém měchýři a 21 °C v rektu. Mezi endarterektomií jednotlivých větvi plicnice byla vždy dočasně obnovena činnost mimotělního oběhu. Již během sutury druhé

Tabulka 2. Vybrané penoperační údaje

Pacientka	Délka operace [min]	Délka DHCA [min]	Nejnižší teplota NP/MM/R [°C]	Doba ohřívání [min]	Celkové ztráty z drénů na JIP [ml]	Extubace po příjezdu [hod]	Dosažení předoperační hmotnosti [den]
1	450	40	15,5/18/20,4	135	500	17,5	4. den
2	420	50	15,1/18/18,8	125	625	17	3. den

Použité zkratky: DHCA – zástava cirkulace v hluboké hypotermii, JIP – jednotka intenzivní péče, NP – nazofarynx, MM – močový měchýř, R – rektum

v pořadí, tj. levé větve, byl spuštěn MO; nejprve na třetinový a po došiti tepny opět na plný výkon. Zároveň jsme začali nemocné ohřívát, a to jak MO, tak i zevně podložkou, termorouškou a regulací klimatizace operačního sálu. Během ohřívací fáze jsme s pacientkami ventilovali režimem tlakově řízené ventilace s PEEP 0,6–0,8 kPa. V průběhu ohřívání jsme normalizovali krevní obraz na předoperační úroveň diuretiky, eliminaci tekutiny přes hemofiltraci kapsli a podáním erytrocytárních náplavů. Sinusový srdeční rytmus se obnovil spontánně. Do levé síně jsme zavedli katétr pro aplikaci noradrenalinu. Po úpravě krevního obrazu a našiti epikardiálních elektrod začala fáze odpojování od MO.

Při sekvenční stimulaci 110 tepů/min a při PEEP 1 kPa jsme pomalu zvýšili náplň srdce tak, aby střední tlak v plicnici nepřesáhl 20 mm Hg. Relativní tachykardie snižuje tepový objem a tím přispívá k nižšímu tlaku v malém oběhu. Systolický systémový tlak jsme udržovali infúzí noradrenalinu na hodnotě do 90 mm Hg. Při dosažení těchto hemodynamických parametrů jsme zastavili MO, odstranili žilní kanyly a vrátili obsah rezervoáru do ascendentní aorty. Anti-Trendelenburgovou polohou stolu jsme předešli případnému objemovému přetížení. Funkci pravé srdeční komory a stupeň trikuspidální regurgitace jsme kontrolovali echokardiograficky. Po podání protaminu jsme zbylý objem rezervoáru zpracovali v cell-saveru. Sutura hrudníku byla provedena standardním způsobem a obešla se bez hemodynamické nestability. Po ukončení operace jsme pacientky převezli na pooperační oddělení, aniž bychom rozpojili dýchací okruh a způsobili pokles PEEP Vybrané perioperační údaje jsou v tabulce 2.

#### Pooperační průběh

Na RTG snímcích nebyly patrné známky obávaného reperfučního edému. Také oxygenační parametry

byly příznivé a umožnily do rána prvního dne snížit inspirační frakci kyslíku na 0,4, PEEP na 0,6 kPa a nemocné převést na spontánní ventilaci. Hodinu po ukončení sedace propofolem, byly pacientky při vědomí, zcela v kontaktu a neurologicky orientačně bez deficitu. Mohli jsme je extubovat zhruba do 17 hodin po příjezdu ze sálu. Sufentanil jsme ponechali v analgetické dávce 0,1 µg/kg/hod až do chvíle, kdy nemocné přijímaly *per os*.

Prevenčí reperfučního poškození plic byla kromě protektivní ventilace také negativní krystaloidní bilance, kterou jsme dosáhli již během několika prvních pooperačních hodin. Udržovali jsme ji s pomocí intermitentních dávek furosemidu a za denní kontroly renálních funkcí až do překlady na interní oddělení.

Při poklesu ztrát z hrudních drénů pod 20 ml/hod jsme zahájili infúzi heparinu, kterou jsme postupně zrychlovali tak, abychom dosáhli cílového APTT 40–45 s. Pacienti po úspěšné operaci jsou – díky výraznému snížení tlaku v plicnici a náhlému zmenšení pravostranných srdečních oddílů – ohroženi častější tvorbou perikardiálního výpotku. Nemocné jsme proto ob den kontrolovali transthorakální echokardiografií a hrudní dreny jsme odstranili při nulových ztrátách 4., resp. 5. pooperační den. Až poté jsme aplikovali první dávku warfarinu. Ke snížení tvorby výpotku jsme podávali indomethacin 2krát 100 mg p. r. Invasivní vstupy jsme při stabilní hemodynamice odstranili do 3. dne. Ponechali jsme pouze periferní žilní kanyly pro podávání heparinu.

Nemocné ihned po extubaci intenzivně dechově rehabilitovaly, od 2. pooperačního dne seděly v křesle, 3. pooperační den chodily a 5. den byly přeloženy na standardní oddělení. Subjektivně pociťovaly výraznou úlevu a kontrolní pooperační transthorakální echokardiografické vyšetření před překladem na interní oddělení prokázalo snížení tlaku v a. *pulmo-*

Tabulka 3. Vybrané echokardiografické parametry

Pacientka	Období	PS [mm]	PK [mm]	PAPs [mm Hg]	LKs [mm]	LKd [mm]	TRI REG.
1	předoperační	54	52	70	26	34	2+ - 3+
	pooperační	46	44	41	31	50	1+ - 2+
2	předoperační	50	50	175	21	36	3+
	pooperační	38	36	17	36	50	1+

Použité zkratky s normálními hodnotami bez rozměrů v závorkách:

PS – pravá síň (<45), PK – pravá komora (<42), PAPs – systolický tlak v plicnici (15–30), LKs – rozměr levé komory v systole (33 ± 3,4), LKd – rozměr levé komory v diastole (51 ± 3,6), TRI REG – stupeň trikuspidální regurgitace.

nalis, zmenšení pravostranných a zvětšení levostranných srdečních oddílů a snížení stupně trikuspidální regurgitace (tab. 3).

## Diskuse

Metody monitorování, vedení anestezie a ochrany mozku jsou techniky používané také u jiných operací v DHCA. Protektivní ventilace a restriktivní tekutinová politika jsou zase standardně aplikované u pacientů s hrozícím nebo rozvinutým akutním plicním selháním (ALI, ARDS). Dohromady tyto postupy tvoří součást anesteziologicko-intenzivistického protokolu používaného u PEA na pracovištích s největšími zkušenostmi [4, 5].

Opioidy a propofol minimálně ovlivňují plicní cirkulaci [6]. Z tohoto důvodu a také proto, že jsme pacientky ventilovali přístrojem bez vráženého odpařovače, jsme zvolili TIVA. Kvalitní ochrana mozku během operací v DHCA je základním předpokladem dobrého neurologického výsledku. Z dostatečně dokumentovaných metod, které k tomu mohou přispět, se při PEA používá pomalé systémové zchlazování a ohřívání, lokální ledování hlavy, zástava cirkulace při dosažení nulové elektrické aktivity mozku, udržování normoglykémie, alfa-stat strategie vedení MO a anti-edematózní farmakologická podpora. Na některých pracovištích sledují také desaturace krve odebrané z jugulárního bulbu [5]. Antegrádní perfuze mozku se neosvědčila, neboť nezaručuje bezkrevnost operačního pole [7]. Podstatné také je, že celková doba DHCA při PEA je rozdělena na 2 periody zřídka překračující 25 minut, mezi kterými se MO spouští. S délkou DHCA koreluje také frekvence vzniku pooperačního deliria.

Nemocní jsou po úspěšné PEA nejvíce ohroženi reperfučním poškozením dříve chronicky neprokrvených partií plic, které se zpravidla projeví již několik hodin po operaci a zcela se vyvine do 48–72 hodin. Komplikace je charakterizována kapilárním únikem s průnikem proteinů a neutrofilů do alveolů. Na RTG vidíme nález typický pro plicní edém, lokalizovaný v oblastech s provedenou endarterektomií. Klinickým korelátom je závažná globální respirační insuficience a hojná produkce edémové tekutiny s krvavým zabarvením. Pozor – čerstvá krev je známkou peroperační technické chyby! Situaci může ještě zhoršit rozvoj tzv steal fenomenu, který prohlubuje hypoxii. Důraz se proto klade na tlakovou ventilaci s PEEP minimálně 0,5 kPa od začátku anestezie, restriktivní tekutinovou politiku s aplikací diuretik a vyrovnáním hematokritu na vysoké předoperační hodnoty. Součástí prevence této komplikace může být i použití látek blokujících selektiny, které primárně zprostředkují adhezi leukocytů a tím následně umožňují reperfuční poškození [8]. Rovněž se nedoporučuje inotropní podpora, kte-

rá zvyšuje výdej a tím i průtok plicní cirkulaci. Dojde-li k rozvoji této komplikace, uplatní se v léčbě všechny postupy užívané u nemocných s těžkým ARDS (včetně inhalace NO, pronační polohy, případně mimotělové membránové oxygenace atd.).

## Závěr

Předpokládaný počet kandidátů vhodných pro PEA se ročně pohybuje v ČR mezi 10–20 pacienty. I když musíme počítat s „learning curve“, na které se jistě mortalita našich nemocných bude pohybovat, domníváme se, že kardiocentrum ve VFN v Praze disponuje dostatečným personálem i technickým vybavením, aby mohlo těmto velmi nemocným pacientům nabídnout operaci zlepšení kvality života. Jinou alternativou pro ně – po vstupu ČR do EU – je operace v jiné členské zemi, kde se její cena pohybuje mezi 40–50 000 eury, nebo transplantace plic, jejíž výsledky jsou horší.

## Literatura

1. Riedel, M., Stanek, V., Widimsky, J., Prerovsky, I. Long term follow-up of patients with pulmonary embolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982; 81, p. 151–158
2. Moser, K. M., Rhodes, P. G., Hufnagel, C. C. Chronic unilateral pulmonary artery thrombosis. *N. Engl. J. Med.*. 1965. 272, p. 1195–1199.
3. Archibald, C. J., Auger, W. R., Fedullo, P. F. et al. Long-Term Outcome after Pulmonary Thromboendarterectomy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 160, p. 523–528.
4. Jamieson, S. W., Kapetanaki, D. P., Sakakibara, N. et al. Pulmonary Endarterectomy. Experience and Lesson Learned in 1,500 Cases. *Ann. Thorac. Surg.*, 2003, 76, p. 1457–1464.
5. Mayer, E., Kramm, T., Guth, S., Kreitner, K. F., Eberle, B., Oelert, H. Pulmonary thromboendarterectomy. *Eur. Respir. Mon.*, 2003, 26, p. 47–61.
6. Sykes, M. K. Effects of anesthetics and drugs used during anesthesia on the pulmonary circulation. In Altura, B., Halvey, S., eds. *Cardiovascular actions of anesthetics and drugs used in anesthesia*. Basel: Karger 1986, p. 92–125.
7. Jamieson, S. W., Kapetanaki, D. P. Pulmonary Endarterectomy. *Current Problems in Surgery*, 2000, 37, 3, p. 165–252
8. Kerr, K. M., Auger, W. R., Marsch, J. J. et al. The Use of Cylex (CY-1503) in Prevention of Reperfusion Lung Injury in Patients Undergoing Pulmonary Thromboendarterectomy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, 162, p. 14–20

Došlo 4. 11. 2004

Přijato 24. 11. 2004.

Adresa pro korespondenci:  
MUDr. Jan Kunstýř  
Milešovská 7  
130 00 Praha 3





# 10<sup>th</sup> International Congress of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia with Industrial Exhibits

Theme: The changing face of cardiothoracic and vascular anesthesiology



## BOOK OF ABSTRACTS



Society of Cardiovascular  
Anesthesiologists

August 27 – 30, 2006  
Hilton Hotel  
Prague, Czech Republic



Czech Society of Anaesthesiology  
and Intensive Care Medicine

IV - 9 (064)

**REDUCTION OF MYOCARDIAL INJURY BY APRO-TININ DURING OFF-PUMP CORONARY SURGERY**

P. Girardet<sup>1</sup>, M.C. Berthet<sup>1</sup>, A. Timmermans<sup>1</sup>, M. Rossi<sup>1</sup>,  
B. Bouleau<sup>1</sup>, M. Durand<sup>1</sup>, V. Bach<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Anesthesia; <sup>2</sup>Cardiac Surgery, CHU de Grenoble 38043 France

**Introduction:** Aprotinin (A) is a serine protease inhibitor that is being used widely in cardiac surgery in order to reduce blood loss. In a recent study, use of A was associated with a significant increase in the risk of myocardial infarction or heart failure probably because of intravascular thrombosis (1). The effect of A during Off pump coronary surgery (OPCAB) is still not widely described. OPCAB is associated with postoperative hypercoagulability which may compromise the patency of bypass grafts (2). Then, the aim of this study was to evaluate the risk of myocardial infarction in patients undergoing OPCAB with or without A.

**Methods:** 78 consecutive patients undergoing OPCAB with preoperative use of A (GrA) were retrospectively compared to 160 patients operated without A (GrT). Patients in group A received a bolus of 2 x 10(6) KIU during 30 minutes, followed by a continuous infusion of 0.5 x 10(6) KIU per hour until the end of surgery. Troponin I and CKMB levels were assessed at arrival in ICU (H0), 6 & 18 hours later (H6, H18). Statistical analysis was performed with t test, chi-2 test and anova.

**Results:** The 2 groups were similar for age, weight, ejection fraction and EuroSCORE. Significant inter-group differences were found in troponin I levels (p=0.023, fig), in CKMB values and cumulative blood loss within 24h.

	Gr A	Gr T	p
Blood loss ml	499 (248)	853 (368)	<0.0001
CK MB H6 µg/l	14 (13)	22 (25)	0.07
CK MB H18 µg/l	18 (20)	22 (45)	0.44
Troponin I H0 µg/l	0.6 (1.1)	1.2 (1.8)	0.06
Troponin I H6 µg/l	1.5 (1.8)	3.7 (5.3)	0.006
Troponin I H18 µg/l	2.1 (2.7)	3.3 (5.7)	0.14

**Conclusion:** During OPCAB, A reduces myocardial injury after OPCAB surgery as describe in experimental study (3).

**References:**

1. Mangano DT. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2006;26:354-353-65.
2. Kim KB. Off-pump coronary artery bypass may decrease the patency of saphenous vein grafts. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:51033-7.
3. Khan TA. Reduction of myocardial reperfusion injury by aprotinin after regional ischemia and cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128:602-8.

IV - 10 (075)

**PULMONARY ENDARTERECTOMY IN CZECH REPUBLIC**

J. Kurstýř<sup>1</sup>, J. Blaha<sup>1</sup>, J. Lindner<sup>2</sup>, P. Jansa<sup>1</sup>, T. Kotulák<sup>1</sup>, M. Lípš<sup>1</sup>,  
D. Rubes<sup>1</sup>, M. Matias<sup>1</sup>, T. Cermák<sup>1</sup>, J. Kubatová<sup>1</sup>, P. Kopecký<sup>1</sup>,  
M. Střiteský<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Anesthesia Resuscitation and Intensive Medicine; <sup>2</sup>Clinic of Cardiovascular Surgery; <sup>3</sup>The Second Clinic of Internal Medicine General Faculty Hospital and 4th Medical Faculty of Charles University, Prague, Czech Republic

Pulmonary Endarterectomy (PEA) is the only curative method of the chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Since September 2004 it is also available in one center in Czech Republic - General Faculty Hospital Prague. We have operated 28 patients with diagnosis of CTEPH within period of 21 months. There were 19 men and 9 women in our group. Before operation there were following mean values of selected parameters in our patients: mPAP 55,7 mmHg, PVR 978 dyn x sec x cm<sup>-5</sup>, Six Minute Walking Test (6MWT) 290 meters and the NYHA class was mainly III and IV. We used TIVA or combined general and HTE anesthesia with pressure control mandatory ventilation and PEEP. During DHCA we used local head cooling, solu medrol, thiopental and epanutin for the brain protection. The extracorporeal circulation was not stopped until the blood saturation in jugular bulb did not reach 95% or more. The early mortality was 10,7% (3 pts.). The average duration of DHCA was 41 min. Artificial ventilation lasted 54,1 hours in average. Reperfusion oedema developed in 6 patients, persistent pulmonary hypertension was the cause of one death. Two patients were temporarily delirant and 6 patients had renal failure requiring CRRT. Postoperatively there were significant decrease in mPAP (22,4) and PVR (151) and increase in 6MWT comparing the preoperative values. None of our patients has dyspnoea more than NYHA class II now. PEA is effective method for the patients with CTEPH. Successfully operated patients have good prognosis and highly improved quality of life.

## **VIII. Kardioanesteziologické vědecké dny s mezinárodní účastí**

**4. – 6. května 2006  
Dům hudby, Pardubice**

**ECC servis, s.r.o.**

VIII. Kardioanesteziologické vědecké dny s mezinárodní účastí

Dům hudby, Pardubice

4. – 6. května 2006

Příspěvky byly předneseny na VIII. Kardioanesteziologické vědecké dny s mezinárodní účastí

Nakladatel: ECC servis, s.r.o., Hradec Králové

**První vydání.**

Určeno pro zdravotnické pracovníky a odbornou veřejnost

*Publikace neprošla jazykovou a redakční úpravou ani autorskými korekturami. Redakce a nakladatel nenesou odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých příspěvků.*

Sazba byla provedena z disket dodaných autory jednotlivých příspěvků.

Copyright @ jednotliví autoři, 2005 @ ECC servis, s.r.o.

**ISBN 80-86857-06-9**

Plicni hypertenze – 17 měsíců zkušeností s PEA

Kunstýř J., Bláha J., \*Lindner J., Kotulák T., Lipš M., Rubeš D., Matias M.

KARIM UK v Praze – 1.LF a VFN v Praze,\* Klinika kardiovaskulární chirurgie UK v Praze 1.LF a VFN v Praze

Úvod:

Endarterectomie arterie pulmonalis (PEA) se stala dostupnou metodou léčby CTEPH i pro pacienty v České republice. Autoři předkládají soubor 23 pacientů, kteří PEA podstoupili ve VFN Praha v posledních 17 měsících a zabývají se výsledky, specifiky vedení anestezie, ochranou mozku během hluboké hypotermické zástavy oběhu (DHCA) a případnými perioperačními komplikacemi, včetně možností jejich léčby.

Soubor a metody :

Od září 2004 do ledna 2006 jsme na našem pracovišti operovali 23 pacienty s touto diagnózou. U 9 z nich byl příčinou TEN chronický protrombofilní stav. V našem souboru bylo 16 mužů a 7 žen. Předoperačně pacienti trpěli převážně dušností III.-IV.stupně, střední tlak v plicnici dosahoval průměrně 55 mmHg. Při testu šestiminutové chůze (6MWT) dosáhli hodnoty průměrně 309m. Operace byla vedena v TIVA či v kombinované anestezii s PCV a hodnotou PEEP 0,6-1,5 kPa.

Výsledky :

Časná mortalita činila 13% (3). Perioda DHCA trvala průměrně 42 min. Doba umělé plicni ventilace byla průměrně 60 hod. U pacientů došlo k signifikantnímu poklesu tlaků v plicnici i PVR a zároveň se zlepšil jejich klinický stav charakterizovaný poklesem dušnosti a prodloužením 6MWT. PEA byla v několika případech kombinována s dalšími kardiochirurgickými výkony. Z komplikací jsme zaznamenali reperfuční edém (6), perikardiální výpotek (7), přechodné delirium (2), krvácení do plic (2), rannou infekci (1), bronchopneumonii (4) a renální insuficienci vyžadující CERRT (5).

Diskuze:

PEA je efektivní a potenciálně kurativní metoda pro pacienty s CTEPH. Pacienti jsou ohroženi vyšší mortalitou a morbiditou než populace běžných kardiochirurgických nemocných. Riziko je však pro pacienty se špatnou prognózou přijatelné a výsledek závisí na interdisciplinární spolupráci. Úspěšně odoperovaní pacienti mají velmi dobrou dlouhodobou prognózu a výrazně zlepšenou kvalitu života.

Literatura:

1. Jamieson SW, Kapelanski DP, Pulmonary Endarterectomy in : Current Problems in Surgery 2000; 37 (3):165-252.

2. Mayer E,Kramm T,Guth S,Kreitner KF,Eberle B,Oelert H. Pulmonary thromboendarterectomy. Eur Respir Mon 2003;26:47-61.



## CLINICAL STUDY

**On-pump cardiac surgery in a conscious patient using a thoracic epidural anesthesia – an ultra fast track method**

Stritesky M, Semrad M, Kunstýr J, Hajek T, Demes R, Tosovsky J

*Department of Anesthesiology, General Teaching Hospital, Charles University, 1st Medical Faculty, Prague, Czech Republic; martin.stritesky@fn.cuni.cz***Abstract**

**Objective:** To demonstrate the applicability and efficacy of spontaneous ventilation during cardiac surgery.  
**Methods:** From March 1999 through December 2002, 129 awake patients were operated on: 90 on-pump and 39 off-pump. A thoracic epidural space blockage was performed one hour prior to an incision being made at the Th 2-Th 4 level. Medial approach was used and the hanging drop method was routinely employed for epidural space detection.

**Results:** There were 82 male and 47 female patients with a mean age of 64.5 years. Forty two cases were aortic valve replacement, 32 patients underwent on-pump coronary artery bypass grafting (CABG), 12 underwent mitral valve replacement, 27 patients were indicated for sternal wound reexploration, 12 for off-pump CABG, one for aortic valve replacement with aortic arch reconstruction and aortic valve replacement together with CABG was performed three times. There were ten conversions to general anesthesia and there was no death. Mean duration of the stay in the intensive care unit was 7.2 hours and in the hospital 5.1 days. We did not observe low cardiac output syndrome, stroke, renal insufficiency or pulmonary dysfunction in patients who sufficiently underwent thoracic epidural anesthesia. Less pain at assessments was demonstrated (Visual Analgetic Score = 3,3).

**Conclusion:** The recent interest in rapid recovery and early out-patient care of patients after cardiac surgery has prompted investigations into the use of neuraxial analgesia for these procedures. The above mentioned technique would be beneficial for patients with preoperative pulmonary dysfunction and may be particularly useful in endoscopic cardiac surgery. (*Tab. 1, Fig. 2, Ref. 18.*)

**Key words:** conscious patient, thoracic epidural anesthesia.

Thoracic epidural anesthesia in cardiac surgery has a relatively short history. Blomberg et al in 1988 described how thoracic epidural anesthesia decreases the incidence of ventricular arrhythmias during acute myocardial ischaemia in the anesthetized rat (1), results presented by Joachimsson (2), Liem (3) and Blomberg (4) were from the 1990's. Those comparative studies outlined the advantages of thoracic epidural anesthesia when comparing with classic balanced anesthesia. The characteristic features were lower heart rate and diastolic blood pressure, sufficient cardiac index maintenance and adequate arterial blood and tissue oxygenation parameters. Prompt extubation, excellent analgesia, less respiratory and infectious complications and less atrial arrhythmias were observed.

A history of cardiac surgeries under combined anesthesia has begun in our institution in 1994 and after two thousand of such surgeries and four years of experience gaining, first cardiac sur-

gery in a conscious patient was performed. Aortic valve replacement with patient's spontaneous ventilation was realized in March 1999 and was presented at the Czech Congress of Cardio-Anesthesiology in April 1999. This approach used in 25 patients was presented at the 17th Annual Symposium in Acapulco, Mexico in January 2000 (5). An experience with five off-pump coronary

Department of Anesthesiology, General Teaching Hospital, Charles University, 1st Medical Faculty, Prague, Czech Republic, 2nd Surgical Department of Cardiovascular Surgery, General Teaching Hospital, Charles University, 1st Medical Faculty, Prague, Czech Republic, Department of Cardiac Surgery, Faculty Hospital Plzeň, Czech Republic, and 1st Surgical Department, General Teaching Hospital, Charles University, 1st Medical Faculty, Prague, Czech Republic

**Address for correspondence:** M. Stritesky, MD, PhD, Dept of Anesthesiology, General Teaching Hospital, Charles University, 1st Medical Faculty, U nemocnice 2, CZ-128 08 Prague 2, Czech Republic

artery bypass (OPCAB) procedures using thoracic epidural anesthesia without endotracheal intubation published by Karagoz in 2000 (6) was followed by Vanek, who has shown 10 such cases in 2001 (7). Last year, we have introduced a cohort of 100 patients who underwent thoracic epidural anesthesia in cardiac surgery including heart valve replacement, on-pump as well as off-pump revascularisation, combined procedures, aortic arch surgery and delayed sternal closure (8). High thoracic epidural anesthesia (HTEA) was used as an adjunct to general anesthesia during coronary artery revascularisation. If the result of a less invasive method, such as HTEA is equivalent to it can prove to be a good alternative technique for patients with multiple systemic involvement. There are other added benefits of epidural anesthesia such as coronary vasodilatation, preservation of fibrinolytic system, and reduction of the stress response (9–11). Postoperative pain relief is an automatic additional benefit when epidural anesthesia is used (12). A single I1 graft using a piece of saphenous vein without opening the pleura (6) This was the first case employing HTEA as the sole anesthetic for MIDCAB in a spontaneously breathing patient. The first intrapleural approach (where the pleural integrity was breached) was reported in the year 2001 by Anderson and to a large extent alleviated the fear of pneumothorax in a spontaneously breathing patient. Anderson in his report (13) allowed the lungs to remain collapsed throughout the LIMA dissection as well as during the anastomosis, without encountering problems. Although the standard procedure in anesthesia is to ventilate the patient whenever there is a pneumothorax, some are now accepting the tolerance of the condition. Other problems that may be encountered are hypercarbia and hypoxia, if the surgery is prolonged due to un-

Tab. 1. Demographic and preoperative clinical data.

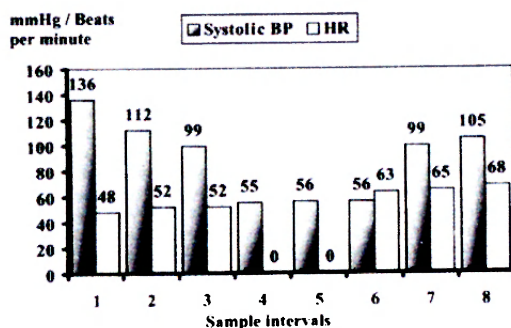
n = 129	n	%
Mean age	64.5 (23–83)	SD 2.4
Mean EF	55.8 (18–68)	SD 21.7
EF < 35%	27	21
Female	47	34.5
Diabetes	15	27
COPD	58	45
Previous CABG	2	1.5
Previous MI	53	41
LM stenosis	15	12
Emergent cases	3	2.3

EF = ejection fraction, CABG = coronary artery bypass grafting, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, LM = left main, MI = myocardial infarction

foreseen reasons. Careful monitoring of arterial blood gases case can help to diagnose and correct such problems. Use of epidural anesthesia in a heparinized patient has been shown to be safe (14). An experience with 137 patients operated on without general anesthesia was reviewed by Karagoz (15) and the paper confirms the feasibility and safety of performing coronary artery bypass grafting in conscious patient without general anesthesia.

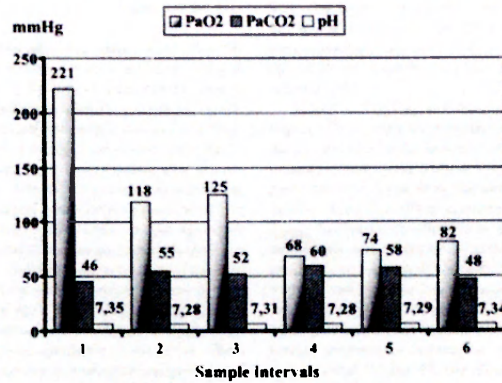
#### Material and methods

Our recent cohort includes 129 cases and consists of 82 male and 47 female patients with a mean age of 64.5 years, 90 on-pump, 39 off-pump. Fortytwo of them underwent aortic valve replacement, 32 patients underwent myocardial revascularization, 12 mitral valve replacement, 27 patients were indicated for sternal wound reexploration, 12 for off-pump coronary artery by-



Legend. Sample intervals: 1 — Baseline, 2 — Sternotomy, 3, 4, 5 — On-pump, 6 — After ECC, 7 — Sternal closure, 8 — ICU. BP — Blood pressure, HR — Heart rate, ECC — Extracorporeal circuit, ICU — Intensive care unit

Fig. 1. Systolic blood pressure and heart rate changes in conscious patients undergoing on-pump cardiac surgery.



Legend: Sample intervals: 1 — Baseline, 2 — Sternotomy, 3 — On pump, 4 — After ECC, 5 — Sternal closure, 6 — ICU. ECC = Extracorporeal circuit, ICU = Intensive care unit.

Fig. 2. Blood gas changes in conscious patients undergoing on-pump cardiac surgery.

pass (OPCAB), one for aortic valve replacement with aortic arch reconstruction and aortic valve replacement together with coronary artery bypass grafting (CABG) was performed three times. All CABG were performed under normothermia. Preoperative evaluation included a personal interview and physical examination (Tab. 1). Routine hemodynamic parameters were recorded and arterial blood gas samples were analyzed for PaO<sub>2</sub> and PCO<sub>2</sub> and bicarbonate prior, during and after the surgery and in ICU. The severity of pain was assessed by the Visual Analog Scale (VAS 0–10) score of pain. Patients received 0.1–0.2 mg/kg of Midazolam the night prior to surgery and the same dose of Midazolam was given orally two hours prior to surgery together with the chronic oral medication (i.e. nitrates, beta blockers, Ca blockers and ACE inhibitors). Antiaggregation drugs were discontinued before operation. One hour prior to anesthesia induction doses of 1 mg/kg of Morphine and 0.25–0.5 mg of Atropine were i.m. administered. Radial artery and cubital vein cannulations were performed prior to epidural needle puncture. A thoracic epidural space blockage was performed in a patient's right lateral decubital position one hour prior to incision. The epidural infiltration of a local anesthetic agent (trimecaine 1%) at the Th 2–Th 4 level was performed and an 18 gauge Tuohy needle (B Braun) was inserted in the target area. Medial approach was used and the hanging drop method was routinely employed for epidural space detection. In case an adequate effect was not obtained, a "loss of resistance" method was adopted. After ensuring the correct positioning, a solution of 10 ml of 0.25% bupivacaine (Marcain, Astra) together with 100 µg of fentanyl was prepared. 5 ml from

the above mentioned solution were then injected via the needle. A catheter was then advanced through the needle 2–4 cm cephalad and additional 5 ml were deposited into the epidural space. Epidural catheter was then checked for any possible kinking and fixed to patient's skin. The subsequent the patient adopted supine position and a CVP and pulmonary artery catheter were inserted. Intermittent aspirations from the epidural catheter were done to control contingent blood or cerebrospinal fluid leak. Close neurological monitoring was performed in the presence of the catheter and after its withdrawal. Sedation was established by 100 µg of fentanyl together with 3 mg of midazolam. The epidural block efficacy was checked before induction using "hot-cold" method. During cardiopulmonary bypass (CPB) a bolus of 2 mg midazolam was administered. Whenever a CPB time exceeded 50 minutes or signs of low sedation occurred, supplemental boluses of midazolam were repeated. Analgesia was maintained with continual injection of 0.25% bupivacaine in combination with sufentanil in concentration 1 µg/ml and an infusion rate of 8–12 ml/hour matched with the patient's weight.

**Results**

Prior to the surgery the average ejection fraction (EF) was 56%. A mean procedural time was 197 minutes, mean cardiopulmonary bypass (CPB) time in those 90 cases was 74 minutes and an average cross-clamp time was 49 minutes. In this study we sought to demonstrate hemodynamic and blood gas changes prior, during and after operation in patients, undergoing on-

pump surgery. Our results in off-pump surgery will be published soon.

The blood pressure and heart rate values show relatively high stability but seem to be of lower rate when compared with balanced anesthesia (Fig. 1). Oxygen parameters are of utmost importance and we have to keep in mind that patients are breathing normally with a facemask and oxygen delivery of 8 liters per minute. The procedure's most critical period, when the recording of blood gas changes, is on the instant after discontinuing cardiopulmonary bypass. CO<sub>2</sub> values resembled the mirror image and their highest levels did not exceed 60 mmHg (Fig. 2). We did not observe low cardiac output syndrome (LCOS), strokes, renal insufficiency or pulmonary dysfunction in those who sufficiently underwent thoracic epidural anesthesia as well as no death. Less pain at assessments was demonstrated (VAS=3.3), an average ICU length of stay was 7.2 hours and an overall hospitalisation time was 5.1 days. Ten patients were converted to combined anesthesia in our series. Those patients required intubation due to inadequate analgesia in one case, 1 patient developed transient neurological deficit after heart deairing and weak collaboration, one patient was converted due to hemodynamic instability and the other patients were intubated because of respiratory depression (following pneumothorax). Pneumothorax (PNO) was the most common complication and bilateral PNO has occurred four times in our group.

#### Discussion

With the aim of progressing towards "fast-tracking" to reduce the length of ICU stay, our anesthetic protocol for cardiac surgery has been modified. This brings a lot of questions and problems, and only few of them were solved. Yet we have implemented the methodological principles and the way of sedation, particularly in cases of greater saphenous vein harvesting in CABG surgery. In those circumstances we have adopted, in addition to a standard sedation with Midazolam, a Ketamin augmentation at the beginning of the surgery in a dose that does not exceed 1 mg/kg. We have never recorded a whole body sympathetic reaction, as described after Ketamin administration. A possible mechanism for our observations is a thoracic sympathetic ganglion blockage caused by spinal ( $\kappa$ ) receptors occupation. Furthermore, we succeeded in creating a relatively easy technique that treated a pneumothorax existing due to mammary artery harvesting. A negative pressure – suction drain is inserted through a separate skin incision towards the pleural tear to the thoracic cavity and fixed by a purse-string stitch. Vacuum drainage continues upon normal chest X-ray image. This method was used even in patients with low pulmonary vital capacity and serious obstruction. In our series, cardiac surgery was performed in four such cases (with vital capacity < 1.3 liters) with no major complications or need of intubation. Many anesthesiologists are reluctant to use neuraxial route of administration in patient who will be fully anticoagulated due to awareness of possible peridural hematoma forma-

tion. Our study is compatible with others that have shown that this is an extremely remote possibility, and that systemic anticoagulation, initiated 1–2 hours after insertion of the spinal needle does not increase the incidence of peridural hematoma (16).

Effective coughing and deep breathing are major factors required for weaning from mechanical ventilation, extubation, the prevention of atelectasis, and the possibility of pneumonia in patients undergoing thoracic surgical procedures. Adequate pain control is essential to this process. Epidural infusion of opioids along with dilute concentrations of local anesthetic agents has been very effective in decreasing the post-thoracotomy pain and related complications. The recent interest in rapid recovery and early out-patient care for patients ("fast-tracking") after cardiac surgery has prompted investigations into the use of neuraxial analgesia for these procedures (17). This technique may be beneficial for patients with preoperative pulmonary dysfunction and may be particularly useful in endoscopic cardiac surgery. The use of opioids in patients with obese hypoventilation syndrome is known to carry a significant risk of respiratory depression and cardiorespiratory arrest (18). Providing postoperative analgesia with epidural local anesthesia avoids the use of opioids postoperatively. By use of this combination of ultra short-acting opioid and high thoracic epidural anesthesia, it has been possible to anaesthetize this high-risk group of patients safely with no increase in duration of intensive care or hospital stay.

#### References

1. Blomberg S, Ricksten SE. Thoracic epidural anesthesia decreases the incidence of ventricular arrhythmias during acute myocardial ischemia in the anaesthetized rat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32 (3): 173–178.
2. Jauchimsson PO, Nystrom SO, Tiden H. Early extubation after coronary artery surgery in efficiently rewarmed patients: A postoperative comparison of opioid anesthesia versus Inhalation Anesthesia and Thoracic epidural Analgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1989; 3 (4): 444–454.
3. Ljem TH, Hasenbos MA, Bnolj JH, Gleen MJ. Coronary artery bypass grafting using two different techniques. Part 2: Postoperative outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6 (2): 156–161.
4. Blomberg S, Emanuelsson H, Rickstela SE. Thoracic epidural anesthesia and central hemodynamics in patient with unstable angina pectoris. *Anesth Analg* 1989; 69: 558–565.
5. Steffeny M, Skroviná B, Vaněk I, Kaustýř J. Heart valve replacement without intubation — techniques of thoracic epidural anesthesia with spontaneous ventilation. Suppl. 18th Annual Symposium. *Clinical Update in Anesthesiology*. 2000. Acapulco, Mexico.
6. Karagoz Ily, Sonmez B, Bakkalgina B et al. Coronary artery bypass grafting in the conscious patient without endotracheal general anesthesia. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 91–96.
7. Vanek T, Straka Z, Brucek P, Widimsky P. Thoracic epidural anesthesia for off-pump coronary artery bypass without intubation. *Europ J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 858–860.

8. Střiteský M., Vaněk J., Semrád M., Kanstýř J. One hundred consecutive cases of heart operation without intubation — technique of thoracic epidural anesthesia with spontaneous ventilation. *Anesteziologija intenzivna terapija* 2002; 14: 86–87.
9. Liem TH, Williams JP, Henseus AG, Singh SK. Minimally invasive direct coronary artery bypass using a high thoracic epidural plus general anaesthetic technique. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12: 668–672.
10. Blomberg S, Emanuelsson H, Kvist H et al. Effect of thoracic epidural anaesthesia on coronary arteries and arterioles in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1990; 71: 840–847.
11. Paullissian R, Salem MR, Joseph NJ et al. Hemodynamic responses to endotracheal extubation after coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1994; 79: 1165–1177.
12. Dhole S, Mehta Y, Sasenu H et al. Comparison of continuous thoracic epidural and paravertebral blocks for postoperative analgesia after minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 288–292.
13. Anderson MB, Kwong KE, Rurst AJ, Salerno TA. Thoracic epidural anaesthesia for coronary bypass via left anterior thoracotomy in the conscious patient. *Europ J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 415–417.
14. Vandermeulen EP, Van Aken HV, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79: 1165–1177.
15. Karagoz HY, Kurtoglu M, Bakkaloglu B et al. Coronary artery bypass grafting in the awake patient: three years' experience in 137 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125 (6): 1401–1404.
16. Sanchez R, Nygard F. Epidural anesthesia in cardiac surgery: is there an increased risk? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12 (2): 170–173.
17. Chakravarthy M, Jawali V, Patil TA et al. High thoracic epidural anesthesia as the sole anesthetic for performing multiple grafts in off-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17 (2): 160–164.
18. Charvat J, Stritesky M, Semrad M et al. Comparison of short-term and long-term results after aortocoronary bypass in ischemic heart disease in diabetics and non-diabetics. *Vnitr Lek* 2002; 48 (4): 279–284.

Received November 20, 2003  
Accepted January 31, 2004

September - October 2007 ■ Volume 32, Number 5, Supplement 1

Supplement to

# REGIONAL ANESTHESIA 'AND PAIN MEDICINE

XXVI Annual ESRA Congress ■ Valencia, Spain, 2007



**THE EUROPEAN SOCIETY OF  
REGIONAL ANAESTHESIA  
& PAIN THERAPY**

*Official Publication of the American, European, Asian and Oceanic,  
and Latin American Societies of Regional Anesthesia*



*Published for the Societies by W.B. Saunders*

### 67. High thoracic epidural anaesthesia in pulmonary endarterectomy

J. Kunstýr<sup>1</sup>, D. Rubes<sup>1</sup>, J. Lindner<sup>2</sup>, J. Blaha<sup>1</sup>, M. Matias<sup>1</sup>, T. Kotulak<sup>1</sup>, M. Lips<sup>1</sup>, M. Stritesky<sup>1</sup>, T. Grus<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Dept. of Anaesthesia and intensive Care, General Teaching Hospital, 1st Medical Faculty Charles University, Prague, Czech Republic, <sup>2</sup>Dept. of Cardiovascular Surgery, General Teaching Hospital, 1st Medical Faculty Charles University, Prague, Czech Republic

**Background and Aims:** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in indicated cases can be successfully treated by the endarterectomy of pulmonary arteries (PEA). Until now the supposed optimal anaesthetic management for patients undergoing PEA was general anaesthesia. According to many studies high thoracic epidural anaesthesia (HTEA) in combination with general anaesthesia (GA) offers many advantages over GA alone in patients undergoing cardiac surgery. The aim of our study was to compare the effect of these anaesthetic methods in patients undergoing PEA (hemodynamic data, length of artificial ventilation, length of ICU stay, morbidity and mortality).

**Methods:** A consecutive series of 32 patients undergoing PEA done by a single surgeon was managed either using HTEA and general anaesthesia with propofol or total intravenous anaesthesia (TIVA) with propofol and sufentanil. There were 16 patients in the group of HTEA+GA and 16 patients in the group of TIVA. Coagulation times were checked and the operation was postponed in case of coagulopathy. In the group of HTEA+GA a thoracic epidural space blockage was performed one hour prior to an incision being made at the Th 2-Th 4 level. The bispectral index monitoring on sedation was used to control the infusion of propofol in both groups.

**Results:** There was no statistical difference between the groups in patient characteristic (age, sex, NYHA, six minutes walk test, incidence of tricuspid regurgitation and body mass index), in hemodynamic data and the length of extracorporeal circulation and deep hypothermic cardiac arrest. The only statistically different postoperative parameter was the shorter length of artificial ventilation in HTEA+GA group.

**Conclusions:** GA combined with HTEA in PEA allows earlier extubation than general anaesthesia. In our study we have not noticed any neurological complication in association with HTEA.

With the support of the grant of MH CR NR/9224-3

### 71. Subdural accidental blockage: clinical evaluation and imagiological study

S.G Pereira, L.G Ribeiro, E.A Justo, C.A Lobo, C.M Correia  
Centro Hospitalar Alto Ave, Guimaraes, Portugal

**Introduction:** The accidental subdural block is a known complication of the neuroaxial block. The variety of clinical appearance makes it a diagnosis of exclusion, needing the confirmation with radiological studies

**Clinical Case:** Male, ASA II, 76 years old, submitted to a total gastrectomy under combined anaesthesia (general/lumbar epidural block).

The epidural space (L2-L3) was identified using the lost of resistance technique with air, midline approach, without needle rotation, 10 cm of a multi-hole catheter was advanced. Epidural analgesia began during the intervention with local anaesthetic and opioid, without complications.

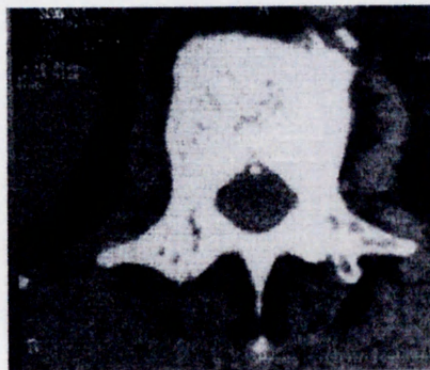
The patient awoke agitated, in severe pain. Patient Controlled Epidural Analgesia (PCEA) was placed with ropivacaine 0.1% and fentanyl 1 ug/ml. 2h30min later, the patient presented bilateral motor block (L1-L5 segments) and T12 sensitive blockade. PCEA was suspended.

Radiological investigation proceeded with: Lumbar CT and Rx with contrast, evidencing the subdural position of the catheter. The catheter was removed and an intravenous PCA was placed. Motor block reverted completely after 3h. The patient was discharged without neurological deficits.

**Discussion and Conclusion:** Placing a longer length of catheter in the epidural space increases the risk that it will enter an epidural vein, puncture the spinal meninges, exit an intervertebral foramen, wrap around a nerve root, or wind up in some other disadvantageous location.

The clinical presentation of this subdural block is unusual and could be explained by the anterior position of the catheter (Figure).

No strategy has been proved to effectively prevent subdural catheterization. So it is mandatory to keep close observation for any atypical block pattern so an adequate investigation and solution is done.



Česko-slovenský kongres  
intenzivní medicíny  
dospělých a dětí

XIV.  
národní kongres ČSARIM

Praha, 19.–21. září 2007  
Sborník abstrakt



## MOŽNOSTI ANESTEZIE U ENDARTEREKTOMIE ARTERIA PULMONALIS

**J. Kunstýř<sup>1</sup>, J. Lindner<sup>2</sup>, D. Rubeš<sup>1</sup>, J. Bláha<sup>1</sup>, P. Jansa<sup>3</sup>, M. Lipš<sup>1</sup>,  
T. Kotulák<sup>1</sup>, D. Ambrož<sup>3</sup>, M. Strítěský<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup>Klinika kardiiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>3</sup>2. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

**Cíl:** Srovnání peroperačních hemodynamických dat, délky trvání umělé plicní ventilace, doby strávené na pooperačním oddělení a vlivu anestezie na pooperační morbiditu/mortalitu mezi dvěma skupinami pacientů indikovaných k elektivní endarterektomii arteria pulmonalis (PEA) na podkladě chronické tromboembolické plicní nemoci (CTEPH): operovaných ve vysoké hrudní epidurální kombinované s celkovou anestézií (HTEA+GA) nebo v úplné nitrožilní anestézii (TIVA).

**Metodika:** Prospektivní randomizovaná studie, provedená ve fakultní nemocnici, zahrnující 32 nemocných. Studijní skupina zahrnovala 16 nemocných operovaných v HTEA+GA, do kontrolní skupiny bylo zařazeno také 16 nemocných, operovaných v TIVA.

**Výsledky:** Oba soubory byly srovnatelné a nebyly mezi nimi statisticky významné rozdíly v demografických ani peroperačních datech. V hemodynamických datech byl zaznamenán jediný signifikantní rozdíl středních hodnot mezi skupinami: po úvodu do anestezie klesla významně srdeční frekvence u pacientů ve studijní skupině bez odpovídající změny srdečního výdeje. Pooperační data ukazují, že nemocní ve studijní skupině byli signifikantně dříve extubováni a měli nižší spotřebu opiátů. V každé skupině zemřel jeden pacient a ve výskytu komplikací nebyl mezi oběma skupinami rozdíl. Ve studijní skupině jsme nezaznamenali neurologické komplikace související se zavedením epidurálního katétru a v žádné skupině jsme nezaznamenali těžké neurologické komplikace.

**Závěr:** Studie prokázala, že kombinovaná HTEA+GA je jako i u jiných skupin pacientů vhodná také u nemocných s chronickým pravostranným srdečním selháním na podkladě CTEPH, indikovaných k PEA. Během úvodu do GA zajistí stejnou hemodynamickou stabilitu jako TIVA s menším poklesem CI, ale především ve srovnání s ní přispěje k časnější extubaci nemocných, a tím sníží potenciální riziko vzniku komplikací spojených s umělou plicní ventilací.

*Podpořeno grantem MZ ČR číslo NR/9224-3.*

**A retrospective analysis of Terlipressin infusion in patients with refractory hypotension after cardiac surgery**

[v tisku - *The Journal of Cardiovascular surgery* 2008; 49(3), 381-387]

Kunstyr J, Lincova D, Mourad M, M Lips, T Cermak, T Kotulak, J Blaha, D Rubes, M Matias, M Stritesky

**Abstract:**

*Aim:* The aim of this study was to evaluate the effectiveness of Terlipressin in the treatment of severe hypotension in cardiosurgical patients and to assess the differences between the groups of survivors and nonsurvivors.

*Methods:* Retrospective study of 27 patients who developed hypotension after cardiac surgery.

*Results:* All surviving patients suffered a refractory hypotension early after extracorporeal circulation. Of 9 nonsurvivors, 3 also suffered postcardiotomy hypotension, while the remaining 6 developed severe hypotension during sepsis. Terlipressin given continuously significantly increased mean arterial pressure and reduced heart rate in both groups. Norepinephrine requirements decreased significantly in survivors only. The mean pulmonary artery pressure and pulmonary capillary wedge pressure levels remained unchanged or increased insignificantly while some liver markers in survivors group had significantly increased.

*Conclusion:* Terlipressin given continuously is a potent vasopressor in patients with Norepinephrine-resistant postcardiotomy hypotension. However, Terlipressin treatment failed in patients who developed refractory hypotension during sepsis. We cannot recommend this therapy in such patients as it proved to be haemodynamically ineffective and may even worsen the circulatory situation.

**Key word:** Cardiac surgery; Terlipressin; Vasodilatation; Extracorporeal circulation.

Refractory hypotension refers to a haemodynamic profile with normal or supranormal values of cardiac output, inadequately low systemic vascular resistance and hypotension, both of which remain unchanged after adequate volume therapy. Sepsis is a major cause of this status, but it may be seen in the terminal stages of all types of shock [1]. Severe hypotension develops in about 8% of the cardiac surgery patients during and after weaning from extracorporeal circulation (ECC) or during the first postoperative hours [2]. In addition to adequate volume replacement and other supportive therapy, we usually resolve this circulation dysregulation by administering of Norepinephrine (Noradrenalin®, Leciva, Czech Republic) (NOR) until the abnormal vascular dilatation normalizes [3]. In some patients, despite increasing the dose of NOR, vasodilatation, loss of sensitivity to NOR and finally death may occur due to multi-organ failure [4]. In these cases, arginin vasopressin (AVP) and Terlipressin (TP) have both been proven to be useful [5-10]. As AVP was not commercially available at our institution, we used TP (Remestyp®, Ferring-Leciva, Czech Republic), a prodrug which is rapidly converted by endopeptidases into lysine vasopressin, which, in turn, binds to specific receptors on the vascular smooth muscle. TP is used to treat acute episodes of variceal bleeding in cirrhotic patients [11]. Unlike AVP, its synthetic analogue, TP has a much longer duration of action with a half life of 6 hours (half life of VP is 24 minutes).

We administer TP to our cardiac surgery patients whenever they developed NOR-resistant hypotension. The goal of this retrospective study was to evaluate the effectiveness of TP in the treatment of severe hypotension in cardiac surgery patients and to assess the differences between the groups of surviving and non-surviving patients.

## Methods:

The clinical charts of 751 consecutive patients, who underwent cardiac surgery with ECC at our institution between January and December 2003 were evaluated. We administered TP to 27 of these patients when NOR-resistant hypotension developed. Their medical records were retrospectively evaluated and the data were processed. Several perioperative statistics were obtained from the national registry of cardiac surgery.

Our retrospective survey includes the patients with postcardiotomy refractory hypotension or hypotension during sepsis which evolved later during postoperative course. Patients in cardiogenic shock were not assessed. The criteria for administration of TP were: hypotension with mean arterial pressure (MAP) < 70 mmHg, refractory to adequate fluid and inotropic therapy, non-responsiveness to an increasing dose of NOR and a cardiac index (CI) > 2, 5 L min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>. In such patient, the infusion of TP 0, 4 mg in 50 cc of normal saline solution was initiated at a rate of 10 cc/hr (total dose < 2 mg/24 hrs). No bolus of this drug was given. After initiating TP infusion, NOR therapy was targeted to maintain MAP >70 mm Hg in all patients. When the MAP exceeded the level of 70 mmHg, the NOR infusion was tapered to approximately 0.2 µg/kg/min. At this point, the infusion of added vasopressor was also gradually reduced and finally stopped. All patients were invasively monitored with a Swan-Ganz catheter.

Patient data included: age, sex, body mass index (BMI), hypertension and diabetes mellitus (DM), chronic ACE inhibitor therapy, left ventricular ejection fraction (EF), ECC and cross clamp time (CCT), type of surgical procedure. Clinical data were: frequency of acute lung injury (ALI) or adult respi-

ratory distress syndrome (ARDS); perioperative myocardial infarction (demonstrated by new ECG changes, echo or laboratory signs); sepsis and acute renal failure requiring continuous renal replacement therapy (CRRT). Several hemodynamic and vasopressor therapy measurements were recorded before and at 3-, 6-, 12- and 24 hours after the start of TP therapy, namely: MAP; mean pulmonary artery pressure (MPAP); pulmonary artery wedge pressure (PAWP); heart rate (HR); stroke volume index (SVI); CI and systemic vascular resistance (SVR). NOR doses were also noted at the same time-points. Lactic acid concentration was monitored every 6 h of therapy, aspartat aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT), bilirubin and creatinine levels were monitored at the start and at the end of TP therapy.

Statistical analysis:

We used BMDP statistical software and MedCalc for Windows. Descriptive statistics for continuous variables were performed by calculating the mean and the standard deviation ( $\pm$ SD). Variables with non-Gaussian distribution (lactate, AST, ALT, bilirubin, creatinine) were analyzed by calculating the median and range. For discrete data, description was done by calculating the frequencies and the percents. Repeated measurements were analyzed using analysis of variance with repeated measures and grouping factor. The quantitative data between both groups were compared using the Mann-Whitney test. For two related variables within the same group, we used the paired Wilcoxon rank test. Analysis for qualitative data was done using the chi-square test and Fisher's exact test. Results were considered significant at  $P < 0,05$ .

Results:

Of the 751 patients operated using ECC in the 1-year period, 27 (3.6 %) fulfilled the criteria for refractory hypotension requiring additive vasopressor therapy. The overall mortality in our institution during the specified period was 2.26 %. Mortality among patients with vasodilatory shock was 33 %. During TP infusion, no side effects directly related to the TP therapy (e.g. gut, skin or newly emerged myocardial ischemia) were observed.

All 18 surviving patients developed severe hypotension during or early after ECC. Of the 9 nonsurvivors, 3 experienced postcardiotomy refractory hypotension, while TP infusion was started in the remaining 6 nonsurvivors because of refractory hypotension associated with sepsis in the postoperative care unit. The demographic characteristics of surviving and non-surviving patients are shown in Table No.1. There were no significant differences in age, sex, left ventricular function, ECC and CCT duration, surgery type and hypertension between the two groups, nor was there any difference in chronic ACE inhibitor therapy. Nonsurvivors presented with higher BMI and more often suffered from diabetes mellitus as well.

Table No.2 compares the postoperative complication rates between survivors and nonsurvivors. ALI/ARDS, acute renal failure demanding CRRT and –not surprisingly- sepsis were more frequent in the nonsurviving group. There was no significant difference in the frequency of perioperative myocardial infarction between the groups.

Table No. 3 presents serial hemodynamic variables and changes in NOR requirements and lactate levels during continuous infusion of TP in survivors and nonsurvivors. No statistically significant differences in the baseline values of the parameters were observed between the groups. Parameters meas-

ured at consecutive timepoints after the baseline were statistically different in some cases: survivors had higher MAP (after 3hrs) while nonsurvivors had higher MPAP (all time intervals), PAWP (after 6, 12 and 24 hrs) a higher dose of NOR (after 6hrs) and higher lactate acid levels (after 6 and 12hrs) as well.

Compared to baseline values other significant differences in hemodynamic parameters were noted: a significant increase in MAP in survivors after starting TP therapy in all the timepoints, a similar increase in MAP in nonsurvivors (after 3, 6 and 12 hrs), and a significant drop in heart rate in both groups (all timepoints). The CI decrease observed again in both groups was not statistically significant. No significant differences compared to baseline values were found in any other parameters (including lactic acid levels), though SVR levels seemed to show an increasing trend. MPAP and PAWP levels remained unchanged or increased nonsignificantly. A significant decrease in NOR doses in survivors (at all timepoints) was noted, while the opposite trend (statistically not significant) was observed in nonsurvivors.

Liver enzymes, bilirubin and creatinine levels in survivors and nonsurvivors at baseline and during TP infusion are presented in Table No.4. The serum creatinine levels at the baseline and final timepoints were significantly higher among nonsurvivors. The ALAT and bilirubin levels in survivors showed a significant increase during the treatment. No other parameter change was significant, even if all values showed a trend towards increased levels, thus indicating a worsening of organ functions.

#### Discussion:

Refractory hypotension is usually caused by inappropriate activation of vasodilatory mechanisms and failure of vasoconstrictor mechanisms. Although

it is likely that different pathogenetic mechanisms are activated, there may be common mechanisms for the vasodilatation and resistance to vasopressors that occur in most types of refractory hypotension. Three such mechanisms of pathological vasodilatation have been implicated in this syndrome: activation of ATP-sensitive potassium channels ( $K_{ATP}$  channels) in the plasma membrane of vascular smooth muscle, activation of the inducible form of nitric oxide synthase, and deficiency of the hormone AVP [1]. The most common origin of this pathological vasodilatation is sepsis, but it can follow volume resuscitation in patients who have prolonged and severe hypotension due to hemorrhage. It can also occur in patients who undergo cardiopulmonary bypass.

AVP, a direct systemic vasoconstrictor, is important for osmoregulation and maintenance of normovolemia. It also maintains homeostasis, plays a role in temperature regulation, memory and sleep and promotes ACTH release. Under normal conditions, AVP's main physiological role is to regulate water balance. It plays a minor part in arterial pressure regulation and it has little vasopressor effect [9]. Release of AVP is mainly triggered by high plasma osmolarity and severe hypovolemia, but can also occur through the action of other nonosmotic stimuli, including histamine, acetylcholine, nicotine, prostaglandins, angiotensin II, dopamine, and other catecholamines [6]. Vasodilatory shock is characterised by a defect in the baroreflex-mediated secretion of VP and by a deficiency of this hormone [6]. The substitution of AVP both mediate vasoconstriction via their vascular  $v_1$  receptors, coupled to phospholipase C, and liberation of  $Ca^{2+}$  ions from intracellular stores [12]. Both vasopressors also have the potential to directly block  $K_{ATP}$  channels, thereby antagonizing smooth muscle cell relaxation. AVP enhances the sensitivity of the vasculature



to other pressor agents. It potentiates the contractile effect of NOR [6]. Exogenous AVP, as well as its prodrug TP, has been repeatedly reported to be an effective vasopressor in vasodilatory shocks of different origin.

To our knowledge, this is the first retrospective human study to investigate the effect of continuous TP administration in patients with refractory hypotension. All the surviving patients developed severe hypotension soon after an ECC. In these cases, TP proved to be an effective therapeutic tool as referred by other studies [7]. Substitution of the hormone deficiency seems to be sufficient to help to restore pressure control balance. TP administration enabled us to reduce the NOR requirement significantly from a relatively high to a very safe, low dose within a few hours in patients with this circulatory situation. These patients were noted to significantly increase their MAP during the therapy. Simultaneously the SVR levels increased at all time points, but the increase was not statistically significant. Like other investigators who used AVP to treat such patients, we observed a significant decrease in HR but nonsignificant decrease in the CI [5]. We did not notice decrease in MPAP found in a study by Dunser et al. They reported a significant decrease in MPAP after AVP infusion, which has been previously described in experimental studies but never in humans [5]. A study by Leather et al. in dogs, however, showed that AVP had a vasoconstrictive effect in the lungs, leading to pulmonary hypertension [13]. So, although *in vitro* studies seem to show that AVP causes vasodilatation, this *in vivo* study shows possible pulmonary hypertension.

Unlike other investigators [10, 14, 15] we were unsuccessful at using hormone substitution in patients who developed refractory hypotension during sepsis. In these patients, TP proved to be an ineffective therapeutic option. In

small case series [10] O'Brien published 50 % survival rate with use of TP in patients with NOR non-responsive hypotension. Single or double bolus doses of the drug were administered in these human and other experimental trials [16]. Although TP has a higher  $v_1/v_2$  receptor ratio than AVP (2.2 vs.1) [17], the affinity for  $v_1$  receptors itself is much higher for AVP, suggesting that AVP is more effective at increasing blood pressure [18]. However, TP bolus may result not only in uncontrolled hypertension, but also in coronary ischemia [8]. Known potential adverse effects of AVP include compromised hepatosplanchnic perfusion; as well as unknown effects on the microcirculatory blood flow. Current data on the effects of vasopressor hormone replacement therapy on the gastrointestinal circulation are highly controversial. Although animal experiments that used AVP mainly as a single vasopressor at comparably high dosages found neutral and even detrimental effects on mesenteric and mucosal blood flow [19], most clinical studies applying AVP or TP as a supplementary vasopressors reported neutral or beneficial effects on the indirect parameters of gastrointestinal perfusion [14, 15]. However, negative effects have also been observed in human studies [20]. We assume that at the time of commencing TP therapy, the nonsurvivors might have been in such a phase of vasoparalysis unresponsive to continuous dose of TP. By administering of continuous infusion of TP, we attempted to avert the potentially harmful effects of this drug on the systemic, coronary and gastrointestinal circulation. However the avoidance of proven TP bolus dose could be precisely that critical point in the treatment of our nonsurviving patients. Continuous infusion was insufficient to restore vascular reactivity and sensitivity to endogenous and exogenous catecholamine. This may have been due in part to TP's lower affinity for  $v_1$  vascular

receptors. To date, only one experimental study has been performed, demonstrating that TP should not necessarily be given as an intermittent bolus, but may be also administered as a titrated infusion, thereby averting the risk of uncontrolled hypertension [18]. On the other hand, we are not able to explain the difference between a beneficial effect of continuous TP therapy in majority of patients in postcardiotomy refractory hypotension and the poor effect in the septic patients.

Though the laboratory signs of the organ hypoperfusion did not reach a statistical significance during the course of the TP infusion, we would like to underline important issue of TP administration. The signs of hypoperfusion were expressed both in laboratory parameters (increased levels of ASAT, ALAT, bilirubin, creatinine and lactate) and clinically by the significantly increased frequency of organ dysfunction. Serum creatinine levels might have been influenced by a higher prevalence of acute renal dysfunction requiring CRRT. Retrospectively we cannot differentiate between consequences of the natural course of severe hypotension with associated organ hypoperfusion and the effects of added vasopressor. However, considering these results, we cannot exclude that our additive therapy might have contributed to global hypoperfusion, multiorgan failure, pathological oxygen supply dependency and hence final circulatory deterioration in these patients. It has been shown in animals [18] and in patients with severe sepsis [10, 14], that both AVP or TP may be harmful, as infusion of these vasopressors agents may be linked with a decrease in systemic blood flow. As a result, organ blood supply and nutrition could be severely compromised precisely at a time when metabolic demands are elevated.

In conclusion, TP given continuously proved to be a potent vasopressor in patients with catecholamine-resistant postcardiotomy hypotension, which emerged during or within a few hours after the ECC. Substitution of the hormone deficiency seems to be sufficient to help in restoration of a pressure control balance and may lead to a significant increase in MAP and a rapid decrease in NOR requirements in these patients. Additionally we observed no signs of side effects directly related to the TP therapy (e.g. gut, skin or newly emerged myocardial ischemia) apart from a gut atony, which is common sign in patients in severe circulatory status. However, no gut ischemia was found in nonsurvivors during autopsy. Whenever administering TP, we have to take into account the patient's global circulatory status and the possible risk of oxygen supply dependency. It is for this reason that we cannot recommend TP infusion in patients in severe hypotension related to sepsis as it proved to be haemodynamically ineffective and may even worsen the circulatory situation. The appropriate dosage for TP and its timing still remain to be investigated.

Table (1). Comparative data between survivors and non-survivors.

Parameter	Survivors (n=18)	Nonsurvivors (n=9)	P value
Age (x ± sd) years	66.2 ± 9.7	69.2 ± 9.0	NS
BMI (x ± sd) Kg · m <sup>-2</sup>	25.5 ± 4	29 ± 3.4	<0.05
LVEF (x ± sd) %	47.3 ± 16.7	50.0 ± 13.9	NS
ECC (x ± sd) min	110±38	102±23	NS
CCT (x ± sd) min	53±29	55±20	NS
Gender	M 11 F 7	M 7 F 2	NS
Hypert	11	5	NS
DM	2	5	<0.05
CABG	15	7	NS
VR	3	2	NS

NS =nonsignificant, M=male, F=female, BMI=body mass index, LVEF=left ventricle ejection fraction, ECC=Extracorporeal Circulation, CCT=Cross Clamp Time, Hypert=hypertension, DM=diabetes mellitus, CABG=coronary artery bypass graft, VR=valve replacement

Table (2). Frequency of postoperative complications

Parameter	Survivors (n=18)	Nonsurvivors (n=9)	P value
MI	6	3	NS
ALI/ARDS	1	4	<0.05
CRRT	2	5	<0.05
Sepsis	0	6	0.007

NS=nonsignificant, MI=peroperative myocardial infarction, ALI/ARDS=acute lung injury or adult respiratory distress syndrome, CRRT=continuous renal replacement therapy

Table (3). Comparative hemodynamic data and doses of Noradrenalin and Lactate levels between survivors and nonsurvivors during vasodilatory shock

Variable		Baseline	3hrs	6hrs	12hrs	24hrs	Surv vs Nsurv significance	Significance compared with baseline in Surv	Significance compared with baseline in Nsurv
Number of patients		27	27	27	27	23			
MAP (x ±SD) mm Hg	Surv	62±6	90±11 <sup>b1</sup>	86±7 <sup>b2</sup>	83±12 <sup>b3</sup>	81±8 <sup>b4</sup>		<sup>b1-b4</sup> <0,001	
	Nsurv	65±7	81±8 <sup>a c1</sup>	81±5 <sup>c2</sup>	79±10 <sup>c3</sup>	82±8	<sup>a</sup> 0,02		<sup>c1</sup> 0,007 <sup>c2</sup> 0,01 <sup>c3</sup> <0,05
MPAP (x ±SD) mm Hg	Surv	20±5	22±4	22±4	22±5	23±7			
	Nsurv	28±7	29±3 <sup>a1</sup>	29±6 <sup>a2</sup>	28±5 <sup>a3</sup>	32±8 <sup>a4</sup>	<sup>a1</sup> 0,01 <sup>a3</sup> 0,03 <sup>a4</sup> <0,05		
PAWP (x ±SD)	Surv	10±5	11±5	11±4	10±5	11±6			

mmHg	Nsurv	14±7	14±4	18±5 <sup>a1</sup>	17±5 <sup>a2</sup>	19±7 <sup>a3</sup>	<sup>a1</sup> 0,001 <sup>a2</sup> 0,003 <sup>a3</sup> 0,01		
HR (x±SD) beat · min <sup>-1</sup>	Surv	106±14	101±14 <sup>b1</sup>	98±12 <sup>b2</sup>	99±12 <sup>b3</sup>	99±16 <sup>b4</sup>		<sup>b1-b4</sup> <0,05	
	Nsurv	105±12	100±17 <sup>c1</sup>	97±20 <sup>c2</sup>	98±19 <sup>c3</sup>	98±15 <sup>c4</sup>			<sup>c1-c4</sup> <0,05
CI (x±SD) L · min <sup>-1</sup> · m <sup>-2</sup>	Surv	3,8±1	3,6±0,5	3,5±0,5	3,6±0,7	3,6±0,8			
	Nsurv	3,9±1	3,2±0,6	3,2±1,2	3,2±0,4	3,5±0,7			
SVI (x±SD) mL · m <sup>-2</sup>	Surv	36±9	35±5	36±6	37±10	38±9			
	Nsurv	38±7	31±2	33±15	31±10	35±14			
SVR (x±SD) dyne · sec · m <sup>-2</sup> · cm <sup>-5</sup>	Surv	810±308	914±235	876±328	897±179	861±230			
	Nsurv	807±295	910±186	867±187	843±158	838±178			
Noradrenalin (x±SD) µg · kg <sup>-1</sup> · min <sup>-1</sup>	Surv	0,7±0,8	0,3±0,3 <sup>b1</sup>	0,2±0,3 <sup>b2</sup>	0,16±0,2 <sup>b3</sup>	0,08±0,1 <sup>b4</sup>		<sup>b1</sup> 0,006 <sup>b2-b4</sup> <0,001	
	Nsurv	0,8±0,7	1,2±1,6	1,7±3,2 <sup>a1</sup>	1,7±2,9 <sup>a2</sup>	0,4±0,5	<sup>a1-a2</sup> <0,05		
Lactate Median (min-max) mg · dL <sup>-1</sup>	Surv	18,2(9,0-70,9)		20,9(17,3-53,6)	21,8(7,1-41,8)	20(7,3-56,4)			
	Nsurv	27,3(20,9-6,6)		60,9(23,6-128,2) <sup>a1</sup>	36,4(15,4-193,6) <sup>a2</sup>	21,8 (13,6-45,4)	<sup>a1</sup> 0,006 <sup>a2</sup> 0,007		

Surv=survivors, Nsurv=nonsurvivors, MAP=mean arterial pressure, CI=cardiac index, SVR=systemic vascular resistance, HR=heart rate,

SVI=stroke volume index, PAWP=pulmonary artery wedge pressure, MPAP=mean pulmonary artery pressure



<sup>a-a4</sup> significant difference between Survivors and Nonsurvivors

<sup>b1-b4</sup> significant difference compared with baseline in Survivors

<sup>c1-c4</sup> significant difference compared with baseline in Nonsurvivors

Table (4): Liver enzymes, bilirubin and creatinine levels at the baseline and at the end of TP therapy

Variable		Baseline	End of therapy	Surv vs Nsurv significance	Significance compared with baseline in Surv
ASAT Median (min-max) U · L <sup>-1</sup>	Surv	60 (12-474)	84 (48-300)		
	Nsurv	60 (24-288)	126 (24-2315)		
ALAT Median (min-max) U · L <sup>-1</sup>	Surv	42 (12-180)	72 (24-648) <sup>b</sup>		<sup>b</sup> 0,04
	Nsurv	30 (12-66)	66 (12-2183)		
Bilirubin Median (min-max) Mg · dL <sup>-1</sup>	Surv	0,5 (0,36-1,75)	0,9 (0,38-2,4) <sup>b</sup>		<sup>b</sup> 0,04
	Nsurv	0,86 (0,56-3,17)	1,12 (0,37-4,91)		
Creatinine Median (min-max) mg · dL <sup>-1</sup>	Surv	1,2 (0,8-1,7)	1,2 (0,9-2,4)		
	Nsurv	1,6 (1,2-2,8) <sup>a1</sup>	1,9 (0,9-3,7) <sup>a2</sup>	<sup>a1</sup> 0,02 <sup>a2</sup> 0,001	

Surv=survivors,Nsurv=nonsurvivors,

ALAT=alaninaminotransferase,ASAT=aspartataminotransferase

<sup>a1-a2</sup>significant difference between Survivors and Nonsurvivors

<sup>b</sup>significant difference compared with baseline in Survivors

References:

1. Landry DW, Oliver JAO: The Pathogenesis of Vasodilatory Shock. *NEJM* 2001; 345: 588-595.
2. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF et al: Management of Vasodilatory Shock after Cardiac Surgery: Identification of Predisposing Factors and Use of a Novel Pressor Agent. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 973-980.
3. Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, Nightingale P: Reversal of Intractable Septic Shock with Norepinephrine Therapy. *Crit Care Med* 1988; 16: 663-666.
4. Groeneveld ABJ, Nauta JJP, Thijs LG: Peripheral Vascular Resistance in Septic Shock: Its Relation to Outcome. *Intensive Care Med* 1988; 14: 141-147.
5. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H et al: The Effects of Vasopressin on Systemic Hemodynamics in Catecholamine-Resistant Septic and Postcardiotomy Shock: A Retrospective Analysis. *Anesth Analg* 2001; 93: 7-13.
6. Holmes CL, Patel BM, Russel JA, Walley KR: Physiology of Vasopressin Relevant to Management of Septic Shock. *Chest* 2001; 120: 989-1002.
7. Eyraud D, Brabant S, Dieudonne N et al: Treatment of Intraoperative Refractory Hypotension With Terlipressin in Patients Chronically Treated with an Antagonist of the Renin-Angiotensin System. *Anesth Analg* 1999; 88: 980-4.
8. Medel J, Boccara G, V de Steen E, Bertrand M, Godet G, Coriat P. Terlipressin for Treating Intraoperative Hypotension: Can it Unmask Myocardial Ischemia? *Anesth Analg* 2001; 93: 53-55.
9. Kam PCA, Williams S, Yoong FFY: Vasopressin and Terlipressin: Pharmacology and its Clinical Relevance. *Anaesthesia* 2004; 59: 993-1001.

10. O'Brien A, Clapp L, Singer M: Terlipressin for Norepinephrine-resistant Septic Shock. *Lancet* 2002; 359: 1209-10.
11. Ioannou G, Doust J, Rockey DC: Terlipressin for Acute Esophageal Variceal Hemorrhage. *Cochrane Review: Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002147.
12. Nilson G, Lindblom P, Ohlin, et al: Pharmacokinetics of Terlipressin after Single i.v. Doses to Healthy Volunteers. *Drug Exp Clin Res* 1990; 16: 307-314.
13. Leather HA, Segers P, Berends N, Vandermeersch E, Wouters PF. Effects of vasopressin on right ventricular function in an experimental model of acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2002;30(11):2548-52.
14. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H et al: Arginine Vasopressin in Advanced Vasodilatory Shock. A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Circulation* 2003; 107: 2313-2319.
15. Morelli A, Rocco M, Conti G, et al: Effects of Terlipressin on Systemic and Regional Hemodynamics in Catecholamine-treated Hyperkinetic Septic Shock. *Intens Care Med* 2004; 30: 597-604.
16. Scharte M, Meyer J, Van Aken H, Bone HG: Hemodynamic Effects of Terlipressin (a Synthetic Analog of Vasopressin) in Healthy and Endotoxemic Sheep. *Crit Care Med* 2001; 29: 1756-1760.
17. Bernadich C, Bandi JC, Melin P, Bosch J: Effects of F-180, a New Selective Vasoconstrictor Peptide, Compared with Terlipressin and Vasopressin on Systemic Hemodynamics in a Rat Model of Portal Hypertension. *Hepatology* 1998; 27: 351-356.

18. Westphal M, Stubbe H, Sielenkamper A, et al: Terlipressin Dose Response in Healthy and Endotoxemic Sheep: Impact on Cardiopulmonary Performance and Global Oxygen Transport. *Intensive Care Med* 2003; 29: 301-308.
19. Westphal M, Freise H, Kehrel BE, et al: Arginine Vasopressin Compromises Gut Mucosal Microcirculation in Septic Rats. *Crit Care Med* 2004; 32: 194–200.
20. Van Haren FM, Rozendaal FW, van der Hoeven JG: The Effect of Vasopressin on Gastric Perfusion in Catecholamine-dependent Patients in Septic Shock. *Chest* 2003; 124: 2256–2260.

#### 4. Diskuse

Přes pokroky v léčbě jiných druhů plicní hypertenze, kterých bylo v posledních letech dosaženo, zůstávají možnosti farmakoterapie CTEPH omezené. Tato forma plicní hypertenze však představuje jeden z mála typů, který lze úspěšně léčit chirurgicky. Pro vybrané pacienty je tak PEA metodou volby, která je například doporučena i Americkou komorou plicních lékařů.

Samotné operaci předchází komplexní diagnostický proces zahrnující echokardiografické vyšetření, scintigrafii plic, spirální CT, plicní angiografii, pravostrannou srdeční katetrizaci a někdy též magnetickou rezonanci. Indikováni jsou nemocní ve funkčním stadiu NYHA III a IV, výjimečně II. Nejlepší výsledky jsou referovány z center, která mají dostatečné zkušenosti s katetrizačním vyšetřováním a disponují farmakologickými i nefarmakologickými možnostmi léčby. Pouze tento typ center může nemocným poskytnout všestrannou péči. K takovému druhu pracovišť se může od roku 2004 počítat i Kardiocentrum I.I.F UK a VFN Praha. Zde se II.interní klinika tradičně věnuje plicní cirkulaci a na její půdě vzniklo v roce 1998 Centrum pro plicní hypertenzi, které je zaměřené na diagnostiku a léčbu nemocných s různými typy plicní hypertenze. V rámci Kardiocentra - součinností Kliniky kardiovaskulární chirurgie, Centra pro plicní hypertenzi a Kliniky anestezie, resuscitace a intenzivní medicíny - pak byla navázána spolupráce s Klinikou hrudní a srdeční chirurgie na Univerzitě Johanna Gutenberga v německém Mainzu. Vrcholem této spolupráce se stala podpora programu chirurgické léčby CTEPH na Klinice kardiovaskulární chirurgie, který jsme po téměř roční přípravě, jako první v České republice a na Slovensku zahájili v září 2004 (6). První dvě operace

jsme provedli za asistence prof. Eckharda Mayera z Univerzity Johanna Guttenberga (7).

Princip operace spočívá v odstranění fibrózního obstrukčního materiálu z plicních tepen spolu s vnitřní vrstvou stěny cévy. K zajištění přehledného, bezkrevného přístupu do operačního pole je nutné použití mimotělního oběhu a hluboké hypotermické cirkulační zástavy. Součástí protokolu je nepřímá monitorace mozkového metabolismu a jeho fyzikální i farmakologická ochrana před hypoxickým postižením. Důležitým předpokladem úspěšného provedení operace je nalezení správné vrstvy, ve které se endarterektomie provádí a dále pak pečlivost a trpělivost při postupném vybavování hmot z jednotlivých větví plicnicového stromu. Kompletnost a úplnost tohoto postupu záleží na zkušenosti chirurgického týmu a je předpokladem snížení plicní hypertenze. Technicky dosažitelné jsou až subsegmentální větve plicního řečiště.

Echokardiografické vyšetření již v krátké době po úspěšné operaci prokazuje významné zlepšení sledovaných parametrů. Dochází k signifikantnímu poklesu, resp. normalizaci tlaku v plicnici i k normalizaci velikosti pravé komory a k zlepšení její funkce. Snížení tlakového přetížení pravé komory a zlepšení plnění levé komory vedou k normalizaci tvaru levé komory a zvětšení její velikosti.

Na rozdíl od jiných kardiochirurgických výkonů, pracuje anesteziolog při PEA s nemocnými s těžce dysfunkční pravou komorou a s tímto vědomím k nim musí přistupovat. Při výběru anesteziologického postupu i používaných farmak musí počítat s jejich potenciálním vlivem na plicní i systémovou vaskulaturu a funkci myokardu, aby u takto kompromitovaných pacientů nedošlo k dalšímu zhoršení již tak alterované hemodynamiky. U nemocných s chronic-

kým pravostranným srdečním selháním se uplatňují některé specifické patofyziologické mechanismy, se kterými musí anesteziolog počítat. Srdeční výdej je nízký a relativně fixovaný. Je zvýšené předtížení a dotížení pravé komory, která hypertrofuje a dilatuje. Zvýšená PVR omezuje objem vyvrhovaný pravou komorou, plnicí komoru levou. Ta je navíc komprimována paradoxním pohybem mezikomorového septa. Dilatovaná plicnice chronicky utlačuje kmen levé koronární tepny. Průtok pravou koronární tepnou zásobující pravou komoru se za normální hemodynamické situace děje v systole i v diastole. Avšak při plicní hypertenzi a zvýšeném napětí stěny pravé komory může být průtok v obou fázích snížen. Systémová hypotenze tak může zhoršit krevní zásobení pravé komory a tím i její funkci. Kritický okamžikem je především úvod do anestezie, kdy nejen hypoxie s hyperkapnií, ale především hypotenze v důsledku negativně inotropních účinků anestetik může způsobit konečnou hemodynamickou deterioraci organismu.

V literatuře popsané typy anestezie nejčastěji spočívají v kontinuálním podávání hypnotik a opioidů metodou úplné nitrožilní anestezie (TIVA), či v balancované anestezii sestávající z aplikace hypnotik, opioidů a volatilních anestetik (8-10). Zvolený typ anestezie je vždy doplněn o tlakově řízenou umělou plicní ventilaci s přetlakem na konci exspira (PEEP). Režim musí být nastaven tak, abychom se vyvarovali hypoxie a hyperkapnie, které zvyšují plicní vazokonstrikci. Ke zhoršení funkce pravé komory může však přispět i několika mechanismy právě umělá plicní ventilace s PEEP: 1. snížením předtížení pravé komory při nižším žilním návratu s následným omezením levokomorového plnění, 2. dalším zhoršením funkce pravé komory následkem interakce plicní inflace s její laterální stěnou a 3. vzájemnou závislostí mezi levou a dotíženou



pravou komorou, také přispívající k zhoršenému plnění levé komory. Anesteziologické postupy doposud publikované o PEA doporučují TIVA či balancovanou anestezii a jiné způsoby anestezie nebyly dosud referovány. Na našem pracovišti je od roku 1995 zavedenou metodou v kardioanestezii celková anestezie kombinovaná s vysokou hrudní epidurální anestezii - CA+HTEA (11). Nejen podle našich zkušeností jde o techniku bezpečnou, přinášející hemodynamickou stabilitu, výhodu zkrácené doby umělé plicní ventilace, zlepšení pooperační analgezie, plicních funkcí a časnější zahájení mobilizace. Může také zlepšit ochranu myokardu a myokardiální funkci u pacientů se sníženou systolickou funkcí srdečních komor. U PEA nebylo použití epidurální anestezie dosud popsáno. Jedním důvodem může být obava z účinků centrálních axiálních bloků na redukci žilního návratu, systémový tlak a srdeční frekvenci u chronicky pravostraně selhaných pacientů. A dalším důvodem může být riziko rozvoje neurologických komplikací u plně heparinizovaných nemocných podstupujících operaci na mimotělním oběhu. Za deset let jejího rutinního užívání u více než 2500 kardiochirurgických operací na mimotělním oběhu jsme nezaznamenali jedinou neurologickou komplikaci. Předpokládali jsme, že pozitivní vliv této anesteziologické techniky využijeme i u pacientů indikovaných k PEA.

Proto jsme zahájili pilotní projekt, do kterého jsme, po podpisu informovaného souhlasu, zařadili 32 pacientů indikovaných k izolované elektivní PEA. Randomizovali jsme je do dvou skupin podle typu zvolené anestezie – CA+HTEA či TIVA a porovnávali jsme perioperační hemodynamická data, délku trvání umělé plicní ventilace, dobu strávenou na pooperačním oddělení a

vliv anestezie na pooperační morbiditu/mortalitu mezi těmito dvěma skupinami pacientů.

V naší práci jsme prokázali, že CA+HTEA během úvodu do celkové anestezie zajistí stejnou hemodynamickou stabilitu jako TIVA s menším poklesem srdečního výdeje, zlepší kontrolu pooperační bolesti, ale především ve srovnání s TIVA přispěje k časnější extubaci nemocných a tím sníží potenciální riziko vzniku komplikací spojených s umělou plicní ventilací. Na nejdůležitější parametry výsledků, jakými jsou délka pobytu na pooperačním oddělení, mortalita a morbidita, však zvolený typ anestezie vliv nemá, respektive nebyl prokázán na omezeném počtu pacientů (12, 13).

Při průměrné délce mimotělního oběhu 330 minut je u všech nemocných více či méně rozvinuta vazoparalýza vyžadující farmakologickou intervenci. Standartním postupem v takovém případě je kontinuální podávání norepinephrinu k udržení dostatečného cévního tonu a systémového perfuzního tlaku. K snížení jeho přímého účinku na plicní cirkulaci jsme jej, u našich nemocných během PEA, začali podávat peroperačně zavedeným katetrem do levé síně. Jelikož k tomuto stavu přispívá deficit vasopresinu – hormonu neurohypofýzy, který má malý význam v řízení cévního tonu za normálních okolností, ale vyčerpání jeho zásob během či po mimotělním oběhu může přispět k rozvoji refrakterní hypotenze, zahájili jsme při dávkách noradrenalinu nad 0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  aplikaci dalšího vazopresorického léku - terlipresinu. Ten je, jako proléčivo vasopresinu s delším poločasem, indikován především při krvácení z jícnových varixů. V naší analýze zahrnující 751 pacientů podstupujících kardiologické operace jsme prokázali, že za hypotenzních stavů, souvisejících bezprostředně s mimotělním oběhem a nemajících vztah k případným poope-

račně vzniklým septickým komplikacím, je terlipressin vhodným aditivním lékem (14). Nemá významný vliv na plicní či splanchnickou cirkulaci, napomáhá udržení dostatečného perfuzního tlaku až do doby, kdy je obnovena fyziologická vazomotorika a významně přispěje k snížení dávek norepinephrinu, čímž sníží především jeho proarytmogenní vliv.

Plicní endarterektomie je potenciálně kurativní metoda léčby pro vybrané nemocné s CTEPH. Mortalita po této operaci je vyšší než u ostatních plánovaných kardiochirurgických operací a podle současné literatury se pohybuje mezi 5 a 24%. U úspěšně odoperovaných pacientů již velmi časně po výkonu dochází k významnému funkčnímu zlepšení klasifikovanému dle NYHA či šestiminutovým testem chůze. Zlepšuje se funkce pravého srdce, zvyšuje se srdeční výdej a již několik dní po operaci se také signifikantně snižuje stupeň trikuspidální regurgitace. Nemocní, kteří jsou z velké části lidé v produktivním věku a před operací byli pro těžké postižení invalidní, se v 65% vracejí do zaměstnání a žijí plnohodnotný život s významně zvýšenou kvalitou. Zavedení této metody do České republiky dává takovou perspektivu 20 – 30 našim pacientům ročně a díky spolupráci se slovenskými kolegy též několika dalším občanům Slovenské republiky. Dlouhodobé výsledky s desetiletým přežíváním v 75 % případů výrazně favorizují PEA ve srovnání s medikamentózní léčbou nebo s transplantací plic. I přes nákladnou operaci a pooperační péči je PEA i z ekonomického hlediska výhodnější než jiné alternativy.

Diagnostické i léčebné procesy související s CTEPH mají celou řadu úskalí a zahrnují i velmi důležité detaily, mezi které patří především správný výběr pacientů vhodných k chirurgickému řešení, dále přípravu na pooperační období a po kvalitně provedené operaci také precizní rehabilitační péči. Vzhle-

dem k častým komorbiditám, náročné operaci, předchozímu chronickému pravostrannému srdečnímu selhání a specifickým plicní cirkulace dochází u pacientů po PEA relativně často k pooperačním komplikacím. Patří mezi ně především těžký reperfuční plicní edém, vyžadující v některých případech, kromě protektivních ventilačních režimů a komplexní podpůrné léčby, také použití mimotělové oxygenace (ECMO). Další komplikací může být akutní renální selhání vyžadující zahájení některé extrarenální eliminační metody. V případě protražované umělé plicní ventilace je obávanou komplikací ventilátorová pneumonie. Všechny tyto aspekty a problémy je možné zvládnout jen s týmem kvalifikovaných a nadšených odborníků, jehož je anesteziolog – intenzivista nedílnou součástí.

## **5. Závěr**

V naší práci jsme si jako první cíl stanovili zavedení a rozvoj nové, v České republice dosud nedostupné, chirurgické metody léčby CTEPH. U PEA, stejně jako u jiných náročných operací platí, že lepší výsledky jsou dosaženy v centrech s největšími zkušenostmi. V Kardiocentru VFN bylo od září 2004 do dubna 2008 odoperováno 80 pacientů (z toho 9 ze Slovenské republiky) s celkovou mortalitou 5.0 %, což nás řadí mezi jednoznačně nejúspěšnější pracoviště, která se problematikou PEA ve světě systematicky zabývají.

Druhým cílem bylo nalezení způsobu anestezie, který zajistí hemodynamickou stabilitu a umožní zkrácení doby umělé plicní ventilace. Tím se plně ukázala být vysoká hrudní epidurální anestezie kombinovaná s celkovou anestézií. Kromě hemodynamické stability plně srovnatelné s TIVA, umožní

časnější extubaci, sníží spotřebu opioidů a zlepši kontrolu pooperační bolesti. Na celkové výsledky PEA však zvolená anestezie pravděpodobně nemá vliv.

Třetím cílem naší práce bylo řešení problému vazoparalýzy spojené s prolongovaným působením mimotělního oběhu, který u PEA běžně trvá 5-6 hodin. Krátkodobá off-label aplikace terlipressinu, kterou jsme opakovaně použili u PEA a ve větší míře i u jiných operací na mimotělním oběhu, se ukázala být bezpečnou volbou. Umožní významné snížení dávek norepinephrinu, nepůsobí splanchnickou vazokonstrikci a především nezvyšuje tlak v plicnici.

Program PEA se stal přínosný i pro jiné pacienty než ty s CTEPH. Díky němu jsme výrazně prohloubili naše znalosti a zkušenosti s anestezií i pooperační péčí o nemocné s chronickým pravostranným srdečním selháním.

Fungování takového náročného a komplexního programu znamená nejen rozšíření spektra operací a zvýšení prestiže celého Kardiocentra, ale v neposlední řadě přináší i možnost prezentovat výsledky naší práce na odborných akcích a publikovat v odborném tisku.

## 6. Reference

### Přehledný seznam citovaných prací autora:

- 1) Jansa P, Lindner J, Aschermann M, Paleček T, Škvařilová M, Horák J, Bečvář R, Tezová D, Heller S, Kovařík A, Ambrož D, **Kunstýř J**, Linhart A. *Zkušenosti s centralizací pacientů s plicní hypertenzí v České republice*. Lek Obz, 54, 2005, č.7, s 316-322.
- 2) Škvařilová M, Jansa P, Lindner J, **Kunstýř J**, Mayer E, Heller S, Paleček T, Aschermann M, Tošovský J. *Nové možnosti v léčbě chronické tromboembolické plicní nemoci v České republice*. Vnitř Lék 2005; 51 (11), s.1289-1296.
- 3) Lindner J, Jansa P, **Kunstýř J**, Bláha J, Rubeš D, Grus T, Linhart A, Kubzová K, Ambrož D, Tošovský J, Aschermann M. *Chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze*. Kardiol.prax 2007; (2): 85-90.
- 4) Lindner J, Jansa P, **Kunstýř J**, Bláha Jan, Grus T, Mlejnský F, Heller S, Škvařilová M, Ambrož D, Tošovský J, Aschermann M, Linhart A, Křivánek J, Vítková I, Stříteský M. *Plicní endarterektomie – chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze*. Čas.lék.čes. ČR, 0008-7335, 2006, 145, s 307-311.
- 5) Paleček T, Jansa P, Lindner J, **Kunstýř J**, Škvařilová M, Keller S, Grus T, Tošovský J, Linart A, Aschermann M. *Plicní endarterektomie v léčbě chronické tromboembolické plicní hypertenze: Echokardiografické sledování u*

*prvních nemocných operovaných v České republice.* Cor et Vasa, 2005, 47, (4), Suppl, s 78.

6) Lindner J, Jansa P, **Kunstýř J**, Mayer E, Blaha J, Paleček T, Aschermann M, Grus T, Ambroz D, Tosovsky J, Vitkova I. *Implementation of a new programme on surgical treatment of CTEPH in the Czech Republic – pulmonary endarterectomy.* Thorac Cardiovasc Surg (Germany), 2006; 54, 528-31, **IF 0,92.**

7) Lindner J, Jansa P, **Kunstýř J**, Mayer E, Grus T, Heller S, Paleček T, Linhart A, Aschermann M, Tošovský J. *Naše první zkušenosti s plicní endarterektomií u chronické tromboembolické plicní hypertenze.* Cor et Vasa, 2004, 46(11), s 552-555.

8) **Kunstýř J**, Lindner J, Jansa P, Mayer E, Kotulák T, Lipš M, Bláha J, Rubeš D, Matias M, Stříteský M. *První endarterektomie arterie pulmonalis v České republice - Kasuistika.* Anestestezie a Intenzivní péče, 2005, 16, s 101-104.

9) **J Kunstýř**, J Bláha, J Lindner, P Jansa, T Kotulák, M Lipš, D Rubeš, M Matias, T Čermák, J Kubátová, P Kopecký, M Stříteský. *Pulmonary endarterectomy in Czech Republic.* ICCVA Congress, Prague, August 2006.

10) **Kunstýř J**, Bláha J, Lindner J, Kotulák T, Lipš M, Rubeš D, Matias M. *Plicní hypertenze – 17 měsíců zkušeností s PEA.* VIII.kardioanesteziologický

kongres s mezinárodní účastí, Pardubice, duben 2006 (publikováno ve sborníku abstrakt).

11) Stritesky M, Semrád M, **Kunstyr J**, Hajek T, Demes R, Tosovsky J. On-pump cardiac surgery in a conscious patient using a thoracic epidural anesthesia – an ultra fast track Metod. Brat Lek Listy 2004; 105(2): 51-55.

12) **J Kunstyr**, D Rubes, J Lindner, J Blaha, M Matias, T Kotulak, M Lips, M Stritesky, T Grus. *High Thoracic Epidural Anaesthesia in Pulmonary Endarterectomy*. Reg Anest and Pain Med, 2007, 32(5), Supp.1 p 38. **IF 2,056**.

13) **J Kunstýř**, J Lindner, D Rubeš, J Bláha, P Jansa, M Lipš, T Kotulák, D Ambrož, M Střiteský. *Možnosti anestezie u plicní endarterektomie*. XIV.národní kongres České společnosti anestezie a intenzivní medicíny, 20.9-21.9.2007, Top Hotel Praha.

14) **J Kunstyr**, D Lincova, M Mourad, M Lips, T Cermak, T Kotulak, J Blaha, D Rubes, M Matias, M Stritesky. *A retrospective analysis of Terlipressin infusion in patients with refractory hypotension after cardiac surgery*. J Cardiovasc Surg 2008; 49 (3): 381-387 (v tisku), **IF 1,02**.

#### **Ostatní reference:**

1) Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 401S-428S.



- 2) Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary Endarterectomy : Experience and Lesson Learned in 1,500 Cases. *Ann Thorac Surg* 2003, 76 : 1457-64.
- 3) Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vein thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990;81:1735-43.
- 4) Lewczuk J, Pisyko P, Jagas J, et al. Prognostic factor in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001;119:818-23.
- 5) Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Long term follow-up of patients with pulmonary embolism : late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982, 81 : 151-8.
- 6) Pengo V, Lensing A, Prins M, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350:2257-64
- 7) Snyder WA, Kent DC, Baisch BF. Successful endarterectomy of chronically occluded pulmonary artery; clinical report and physiologic studies. *J Thorac Surg* ,45,1963,s.482.
- 8) Rich SD, Alfonso GE, Dantzker et al. Magnitude and implications of spontaneous hemodynamic variability in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1985;55:159-163.
- 9) Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000; 37: 165-252.
- 10) Mayer E, Kramm T, Guth S, et al. Pulmonary thromboendarterectomy. *Eur Respir Mon* 2003; 26: 47-61.
- 11) Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al: Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43: 73S-80S.
- 12) Fadel E, Michel RP, Eddahebi S, et al. Regression of postobstructive vasculopathy after revascularization of chronically obstructed pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:N (4);1009-1017.
- 13) Daily PO, Dembitsky WP, Peterson KL, et al. Modification of techniques and early results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 221-233.

- 14) Madani MM, Jamieson SW. Technical advances of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorac and Cardiovasc Surg*. 2006; 18,3, 243-249.
- 16) Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM, et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1203-11.
- 17) Fedullo PF, Augre WR, Kerr, et al Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465-72.
- 18) Šimková I, Pacák J, Riečanský, et.al. Initial experiences with novel therapy for pulmonary hypertension in Slovakia. *Bratisl Lék listy* 2006; 107 (6-7)s.239-247.
- 19) Mayer E, Dahm M, Hake U, et al. Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1788-92.
- 20) Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 160: 523-8.
- 21) Lindblad B, Eriksson A, Berqvist D: Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg* 1991; 78: 849-852.
- 22) Mayer E, Dahm M, Hake U, et al.: Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1788-92.
- 23) Manecke GR, Anesthesia for Pulmonary endarterectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; Vol 18, No.3: 236-242.
- 24) Demeyere R, Delcroix M, Daenen W, Anaesthesia management for pulmonary endarterectomy. *Curr Opin Anaesth* 2005, 18: 63-76.
- 25) Liem TH, Hasenbos MA, Booij LH, Gielen MJ: Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part 2: Postoperative outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 6:156-161, 1992.
- 26) Stenseth R, Bjella L, Berg EM, et al: Effects of thoracic epidural analgesia on pulmonary function after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 10: 859-865, 1996.

- 27) Scott NB, Turfrey DJ, Ray DAA, et al: A prospective randomized study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 2001; 93: 528-535.
- 28) Marcus JT, Vonk NA, Roeleveld RJ, Postmus PE, Heethaar RM, Van Rossum AC, Boonstra A: Impaired left ventricular filling due to right ventricular pressure overload in primary pulmonary hypertension: Noninvasive monitoring using MRI. *Chest* 2001; 119: 1761-5.
- 29) Blaise G, Langleben D, Hubert B. Pulmonary Arterial Hypertension. *Anesthesiology* 2003; 99, 6: 1415-1432.
- 30) Sykes MK. Effects of anesthetics and drugs used during anesthesia on the pulmonary circulation. In" Altura B, Halevy S, eds. *Cardiovascular actions of anesthetics and drugs used in anesthesia*. Basel, Switzerland: Karger, 1986: 92-125.
- 31) Horibe M, Ogawa K, Sohn JT, Murray PA: Propofol attenuates acetylcholine-induced pulmonary vasorelaxation: Role of nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Anesthesiology* 2000; 93: 447-55.
- 32) Kondo U, Kim SO, Murray PA: Propofol selectively attenuates endothelium-dependent pulmonary vasodilatation in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 2000; 93: 437-46.
- 33) Kondo U, Kim SO, Nakayama M, Murray PA: Pulmonary vascular effects of propofol at baseline, during elevated vasomotor tone, and in response to sympathetic  $\alpha$  and  $\beta$  adrenoreceptor activation. *Anesthesiology* 2001; 94: 815-23.
- 34) Rouby JJ, Andreev A, Leger P, Arthaud M, Landault C, Vincaut E, Maistre G, Eurin J, Gandjbakch I, Viars P: Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. *Anesthesiology* 1991; 75: 32-42.
- 35) Claez MA, Gepts E, Camu F: Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth* 1988; 60: 3-9.
- 36) Martens E, Saldien V, Coppejans H, Bettens K, Vercauteren M: Target controlled infusion of remifentanyl and propofol for cesarean section in a patient with multivariant disease and severe pulmonary hypertension. *Acta Anest Belg* 2001; 52: 207-9.

- 37) Boyd O, Murdoch LJ, Mackay CJ, et al. The cardiovascular changes associated with equipotent anaesthesia with either propofol or isoflurane: particular emphasis on right ventricular function. *Acta Anaesth Scand* 1994; 38: 357-62.
- 38) Kellow NH, Scott AD, White SA, Feneck RO. Comparison of the effects of propofol and isoflurane anaesthesia on right ventricular function and shunt fraction during thoracic surgery. *Br J Anaesth* 1995; 75: 578-82.
- 39) Lennon PF, Murray PA: Attenuated hypoxic pulmonary vasoconstriction during isoflurane anesthesia is abolished by cyclooxygenase inhibition in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1996; 84: 404-14.
- 40) Fujiwara Y, Murray PA: Effects of isoflurane anesthesia on pulmonary vascular response to K<sup>+</sup> channel activation and circulatory hypotension in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1999; 90: 799-811.
- 41) Ewalenko P, Brimiouille S, Delcroix M, et al. Comparison of the effects of isoflurane with those of propofol on pulmonary vascular impedance in experimental embolic pulmonary hypertension. *Br J Anaesth* 1997; 79: 625-30.
- 42) Weiss BM, Maggiorini M, Jenni R, Lauper U, Popov V, Bombeli T, Spahn DR: Pregnant patient with primary pulmonary hypertension: Inhaled pulmonary vasodilators and epidural anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2000; 92: 1191-4.
- 43) Troncy E, Francoeur M, Salazkin I, Yang F, Charbonneau M, Leclerc G, Vinay P, Blaise G: Extra-pulmonary effects of inhaled nitric oxide in swine with and without phenylephrine. *Br J Anaesth* 1997; 79: 631-40.
- 44) Troncy E, Blaise G: Phenylephrine and inhaled nitric oxide. *Anesthesiology* 1998; 89: 538-40.
- 45) Veering BT, Cousins MJ: Cardiovascular and pulmonary effects of epidural anaesthesia. *Anesth Intensive Care* 2000; 28: 620-35.
- 46) Pollard JB: Common mechanisms and strategies for prevention and treatment of cardiac arrest during epidural anesthesia. *J Clin Anesth* 2002; 14: 52-6.
- 47) Liehm TH, Booiij LH, Hasenbos MA, Gielen MJ. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part I: Hemodynamic results. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6(2): 148-55.

- 48) Liehm TH, Booij LH, Hasenbos MA, Gielen MJ. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part II: Postoperative outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6(2): 156-61.
- 49) Von Dossow V, Welte M, Zaune U, et al. Thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia: the preferred anesthetic technique for thoracic surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 848-54.
- 50) Hachenberg T, Holst D, Ebel C, et al. Effect of thoracic epidural anaesthesia on ventilation-perfusion distribution and intrathoracic blood volume before and after induction of general anaesthesia. *Acta Anaesth Scand* 1997; 41: 1142-8.
- 51) Thistlethwaite PA, Madani M, Jamieson SW. Outcomes of Pulmonary Endarterectomy Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; Vol 18, No.3: 257-264.
- 52) Stenseth R, Bjella L, Berg EM, Christensen O, Levang OW, Gisvold SE. Thoracic epidural analgesia in aortocoronary bypass surgery. II: Effects on the endocrine metabolic response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994 Nov; 38(8):834-9.
- 53) Fischer LG, Van Aken H, Burkle H. Management of Pulmonary hypertension: Physiological and Pharmacological Considerations for Anesthesiologist. *Anesth Analg* 2003; 96: 1603-16.
- 54) Kilickan L, Solak M, Bayindir O. Thoracic epidural anesthesia preserves myocardial function during intraoperative and postoperative period in coronary surgery bypass grafting operation. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2005 Dec; 46(6):559-67.
- 55) Fillinger MP, Yeager MP, Dodds TM, Fillinger MF, Whalen PK, Glass DD. Epidural Anesthesia and Analgesia: Effects on Recovery from Cardiac Surgery. *J Cardiothor Vasc Anesth* 2002 Feb, 16 (1): 15-20.
- 56) Knock M, Blomberg SG, Emanuelsson H. Thoracic epidural anesthesia improves global and regional left ventricular function during stress induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1990; 71: 625-630.
- 57) Desborough JP. Thoracic epidural analgesia in cardiac surgery. *Anaesthesia* 1996; 51: 805-7.

- 58) Swensson JD, Hullander RM, Wingler K, Leivers D. Early extubation after cardiac surgery using combined intrathecal sufentanil, and morphine. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994; 8: 509-14.
- 59) Tuman K, McCarthy R, March R, et al: Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 1991; 73: 696-704.
- 60) Liu S, Carpenter R, Mackey D, et al: Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 1995; 83: 757-765.
- 61) Rosenfeld B, Beattie C, Christopherson R, et al: The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. *Anesthesiology* 1993; 79: 435-443.
- 62) Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF, et al: Experience and results with 150 pulmonary tromboendarterectomy operations over a 29 month period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 116-127.
- 63) Adams A, Fedullo PF. Postoperative Management of the Patient Undergoing Pulmonary Endarterectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; Vol 18, No.3: 250-256.
- 64) Martin C, Saux P, Albanese J, Bonneru JJ, Gouin F. Right ventricular function during positive end-expiratory pressure. Thermodilution evaluation and clinical application. *Chest* 1987; 92: 999-1004.
- 65) Rubeš D, Lipš M., Čermák T et al High thoracic epidural anaesthesia and analgesia in cardiac surgery-a retrospective study EJA. *European Journal of Anaesthesiology* 2005; 22 (suppl.35), p.35.
- 66) Striteský M., Lipš M., Rubeš D., Čermák T., Pavlíková M., Lindner J. A retrospective analysis of high thoracic epidural anesthesia and analgesia in cardiac surgery over the 1995-2002 period. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska* 2005; 2 (4): 58-62.
- 67) Ruppen W, Derryl S, McQuay HJ, et al. Incidence of epidural haematoma and neurological injury in cardiovascular patients with epidural analgesia/anaesthesia: systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiology* 2006, 6:10.

68) Brull R, McCartney CJ, Chan VW, El-Beheiry H. Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk. *Anesth Analg* 2007 Apr;104(4):965-74.

69) Roscoe A, Klein A: Pulmonary endarterectomy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008; 21: 16-20.

## **7. Souhrn v angličtině (The summary in English)**

Anesthesiological difficulties arising in the surgical treatment of chronic pulmonary hypertension

Pulmonary hypertension is a serious syndrome with very unfavorable prognosis. It encompasses numerous diseases and the only one which is surgically treatable is chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Pulmonary endarterectomy (PEA) is a curative method for select patients with surgically accessible thrombotic obstruction. It involves not only the operation itself, but also complicated diagnostics, preoperative preparation, and sophisticated postoperative intensive care. According to contemporary world reviews of professional literature, mortality rates following PEA, range from 5 to 24 percent. Better results with lower levels of mortality as well as morbidity are unambiguously proven in the centers with more experience where the highest numbers of such surgeries are undertaken. Good team work is an essential condition for a successful PEA program and the anaesthetist is its indispensable member. Anaesthesia of patients with chronic right ventricle dysfunction undergoing cardiac surgery using extracorporeal circulation brings about several difficulties and we tried to deal with them in our work.

This kind of operation was not available in the Czech Republic and the first goal of our work was to implement this surgical program in its complexity – including anaesthesia and intensive postoperative care. In 2004, a PEA pro-

gram was launched at the Cardiocenter of the General Teaching Hospital in Prague in co-operation with a prominent institution of world renowned doctor in the field (Prof. Mayer, university in Mainz, Germany). Since September 2004 until April 2008 we operated on a total of 80 patients from Czech and Slovak (9 pts) with a mortality of 5 per cent.

Another goal of our work was to develop an anaesthetic method providing the most haemodynamic stability with the shortest duration of artificial ventilation possible. Having previous experience with high thoracic epidural anaesthesia (HTEA) used in other cardiosurgical patients we designed a pilot study comparing two types of anaesthesia in order to find out whether HTEA might be beneficial for such type of patients. Our study has shown that combined epidural + general anesthesia is a safe and potentially beneficial anaesthetic option in patients who are selected for pulmonary endarterectomy. It can provide the same hemodynamic stability as total intravenous anesthesia, and moreover contributes to significant shortening of intubation postoperatively, though this has not been shown to decrease either length of intensive care unit stay or mortality.

The final goal of our work was to solve the problem of profound hypotension occurring in our patients following the extended period of extracorporeal circulation with deep hypothermic cardiac arrest. Sometimes a norepinephrin-resistant vasodilatory shock may evolve. Based on our retrospective study of 27 patients in whom we administered an additive vasopressor – Terlipressin (a prodrug on natural pituitary hormone Vasopressin) in such haemodynamic situation, we started to administer it in PEA patients too. In our survey we proved that short off-label continuous Terlipressin administration may



be beneficial in patients with a pathological vasodilatation which emerged during or early after the extracorporeal circulation. Substitution of the hormone deficiency seems to be sufficient to help to restore pressure control balance. However we were unsuccessful at using hormone substitution in patients who developed refractory hypotension during sepsis. Therefore we cannot recommend TP infusion in patients in severe hypotension related to sepsis as it proved to be haemodynamically ineffective and may even worsen the circulatory situation.

It is our opinion that the PEA program is beneficial not just for this selected group of patients. Thanks to it we improved our skills and knowledge concerning anaesthesia and intensive care of patients in chronic right ventricle failure. Last but not least, functioning of such complicated program requiring coordinated team work not only extends a spectrum of operations, but also enhances a prestige of the whole Cardiocenter, and brings opportunities to present our work at professional events and publish in journals.

## **8. Poděkování**

Poděkování náleží všem kolegyním a kolegům, kteří spolupracují s Kardiocentrem VFN a I.LF UK v Praze a svým spoluautorstvím se podíleli na vzniku publikací, jejichž spojením vznikla tato práce. Největší dík pak patří mému školiteli, doc. Jaroslavu Lindnerovi, CSc., za odborné vedení, pomoc a rady v průběhu mého doktorandského studia.