Univerzita Karlova v Praze

1.Lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

Úskalí chirurgické léčby chronické tromboembolické plicní hypertenze z pohledu anesteziologa

MUDr. Jan Kunstýř

Praha 2008

Postgraduální doktorské studium v biomedicíně

Univerzita Karlova v Praze

a Akademie věd České republiky

Obor: Experimentální chirurgie

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.

Školící pracoviště: II.chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie

Autor: MUDr. Jan Kunstýř

Školitel: Doc. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.

Oponenti: Prof. MUDr. Tomáš Vaněk, CSc.

Doc. MUDr. Alena Černá, CSc.

MUDr. Pavel Michálek, Ph.D.

Obhajoba se koná dne: 10.září 2008 ve 14.00 hodin v sekretariátu Gynekologicko-porodnické kliniky VFN v Praze

S disertací je možno se seznámit na děkanátě 1.Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

Obsah

1. Úvod **str.3**

2. Cíle práce **str.6**

3. Materiál a metody **str.7**

4. Výsledky **str.9**

5. Diskuse **str.16**

6. Závěr **str.19**

7. Publikace autora k disertační práci **str.20**

8. Reference **str.22**

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 emboli-

zací 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 cytokiny 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. Zahrnuje především antikoagulaci, dlouhodobou oxygenoterapii a léky užívané v léčbě chronického srdečního selhání – diuretika, pozitivně inotropní látky a ACE-inhibitory. Mezi specifická léčiva, aplikovaná v poslední době u tohoto onemocnění, patří analoga prostacyklinů. Perkutánní balónková 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).

Endarterektomie 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. Jamieso-nem. 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). 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.

Základním předpokladem pro úspěch celého programu PEA je multidisciplinární spolupráce celé řady specialistů. 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.

Nedílnou součástí týmové spolupráce je rovněž úloha anesteziologa, ať již v přípravě před operací, či během výkonu samotného. Na rozdíl od jiných kardiochirurgických operací, 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.

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 mo-

hou nemocným nabídnout komplexní diagnostickou a terapeutickou péči (1,2).

2. Cíle práce

Cíl I: 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.

Cíl II: 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 také umožnil časnější rehabilitaci a mobilizaci našich pacientů, snížil spotřebu sedativní medikace a riziko vzniku plicních infekčních komplikací.

Cíl III: 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 prolongované 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. Materiál a metody:

Cíl I: V počáteční fázi rozvoje programu chirurgické léčby CTEPH v Kardiocentru VFN a 1.LF UK (6,7) byly indikace jednotlivých nemocných k operaci konzultovány s prof. Mayerem z Kliniky hrudní a srdeční chirurgie Johanna Gutenberga v Mainzu, přičemž u prvních dvou operací provedených na Klinice kardiovaskulární chirurgie VFN, byl prof. Mayer přítomen jako asistující chirurg. Součástí přípravy byla stáž členů týmu (chirurg, anesteziolog, perfuzionista) přímo v Německu. Použili jsme standardní chirurgickou techniku, kterou vypracovali Daily a Jamieson ze San Diega. V indikovaných případech byl proveden, vedle PEA, též další operační výkon (koronární revaskularizace, sutura defektu septa síní, kryoablace). Anestezie byla nejčastěji vedena totálním intravenozním způsobem (8-10). K ochraně mozku při operaci bylo použito celkového chlazení mimotělním oběhem, lokálního chlazení hlavy a farmakologické protekce barbituráty, fenytoinem a kortikoidy. Snížení metabolické aktivity mozku jsme monitorovali bispektrální analýzou a sledováním saturace krve odebrané z jugulárního bulbu na straně dominantní hemisféry. K ochraně srdce při ischemické zástavě byla použita krystaloidní kardioplegie a lokální chlazení. V průběhu mimotělního oběhu byla udržována hodnota ACT nad 480 s.

Cíl II: Na základě vlastních zkušeností s epidurální anestezií u jiných kardiochirurgických operací (11) jsme se rozhodli porovnat vliv dvou rozdílných anesteziologických technik. Zvolili jsme prospektivní sledování nemocných indikovaných k elektivní PEA, do kterého jsme zařadili 32 konsekutivních pacientů podstupujících prostou PEA (12,13). A srovnávali jsme u nich hemodynamické parametry po úvodu do anestezie, spotřebu anestetik, pooperační bolest, délku intubace, dobu strávenou na pooperačním oddělení, morbiditu a mortalitu. Nemocní byli během přípravy převedeni z chronického užívání kumadinu na enoxaparin a až po normalizaci koagulačních parametrů elektivně

operováni. Poslední subkutánní dávka nízkomolekulárního heparinu jim byla aplikována 12 hodin před plánovaným začátkem operace. V průběhu operace byli nemocní kompletně invazivně monitorováni včetně arteriálního a centrálního žilního tlaku. Byl jim též zaveden Swan-Ganzův plovoucí katetr a katetr do bulbu jugulární žíly. Byli randomizováni do jedné ze dvou následujících skupin:

Skupina vysoká hrudní epidurální+celková anestézie (HTEA+CA): Zahrnovala 16 pacientů, kterým byl před úvodem do celkové anestezie a zhruba 1 hodinu před systémovou heparinizací zaveden epidurální katetr v oblasti horní hrudní páteře. Do katétru byla kontinuálně aplikována směs bupivacainu a sufentanilu. Celková anestezie byla vedena infuzí propofolu v takové dávce, aby byla dosažena dostatečná hloubka anestezie hodnocená bispektrální analýzou (BIS 40-50). Nemocní byli relaxováni a uměle ventilováni. Standardním způsobem byl po celkové heparinizaci zaveden a spuštěn mimotělní oběh a provedena endarterektomie v hluboké hypotermické cirkulační zástavě. Poté byli nemocní ohříváni a po dosažení normotermie odpojeni od mimotělního oběhu. Na konci operace byli převezeni na pooperační oddělení, kde epidurální analgezie pokračovala. Epidurální katetr byl odstraněn 2.den po extubaci – po kontrole koagulačních parametrů.

Skupina totální intravenózní anestézie (TIVA): Zahrnovala také 16 nemocných. Kanylace byla identická s předchozí skupinou a celková anestezie byla vedena kontinuální infuzí propofolu a sufentanilu tak, aby se, jako v předchozí skupině, hodnota BIS pohybovala mezi 40 a 50. V ostatních parametrech se vedení anestezie i operace nelišily od první skupiny. Pooperační analgezie byla zajištěna balancovaně kontinuální infuzí sufentanilu a paracetamolem 1 g i.v.po 6 hod. Statistická analýza hemodynamických i ostatních sledovaných dat byla provedena pomocí programu Statistica 6.0 standardními testy a rozdíly mezi hodnotami byly shledány jako statisticky významné, když pravděpodobnost dosáhla < 0.05.

Cíl III: Problém vazoparalýzy po mimotělním oběhu jsme řešili u všech našich pacientů v průběhu PEA. U tohoto typu operace je mimotělní oběh vždy protrahovaný, díky postupnému zchlazování až na úroveň hluboké hypotermie a následnému ohřívání. Na jeho konci nemocní vyžadují pro udržení dostatečného perfuzního tlaku vazopresorickou podporu norepinephrinem. Vyšší dávky však nemocné ohrožují arytmiemi a plicní hypertenzí a proto k norepinephrinu přidáváme jako aditivní vazopresor terlipressin. Bezpečnost a účinnost této off-label indikace jsme si ověřili na retrospektivní studii skupiny 751 pacientů operovaných s použitím mimotělním oběhu na našem pracovišti (14). Zhodnotili jsme data z jejich zdravotnické dokumentace a z Národního kardiochirurgického registru a vyčlenili jsme podskupinu 27 nemocných, kterým jsme z důvodu refrakterního vazodilatačního šoku podali terlipressin. Kromě demografických dat jsme analyzovali jejich anamnestické údaje, hemodynamická data, typ a průběh operace, výskyt pooperačních komplikací a orgánových dysfunkcí. Statistická analýza byl provedena pomocí programů BMDP a MedCalc standardními testy a rozdíly mezi hodnotami byly shledány jako statisticky významné, když pravděpodobnost dosáhla < 0.05.

4. Výsledky

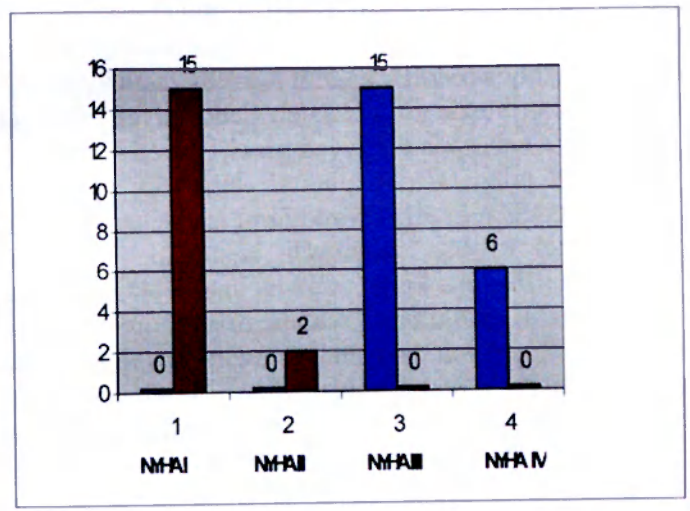
Cíl I: Mezi zářím 2004 a lednem 2006 jsme operovali 21 nemocných, jejichž střední tlak v plicnici (MPAP) před operací byl průměrně 54.8 mm Hg a plicní vaskulární rezistence (PVR) byla 970 $dyn \cdot s \cdot cm^{-5}$. Z operovaných pacientů mělo 7 v anamnéze prokoagulační stav, 15 mělo dušnost III a 6 dušnost IV podle NYHA klasifikace. Po operaci došlo u všech k signifikantnímu poklesu MPAP i PVR a zároveň ke zvýšení srdečního výdeje (Tab. 1). Funkční klasifikace obtíží dle NYHA poklesla po operaci na stupně II a I a zlepšily se výsledky šestiminutového testu chůze (Obr. 1+2, citováno z autorovy práce č.6 – viz kapitola 7). Z pooperačních komplikací jsme zaznamenali: 4 x reperfuzní edém, 7 x perikardiální

výpotek, 2 x delirium, 2 x krvácení do plic, 1x povrchovou rannou infekci, 4 x bronchopneumonii a 3 x renální insuficienci vyžadující eliminační metodu. Celková mortalita v souboru činila 4.7 %.

Tab1.Srovnání hemodynamických parametrů

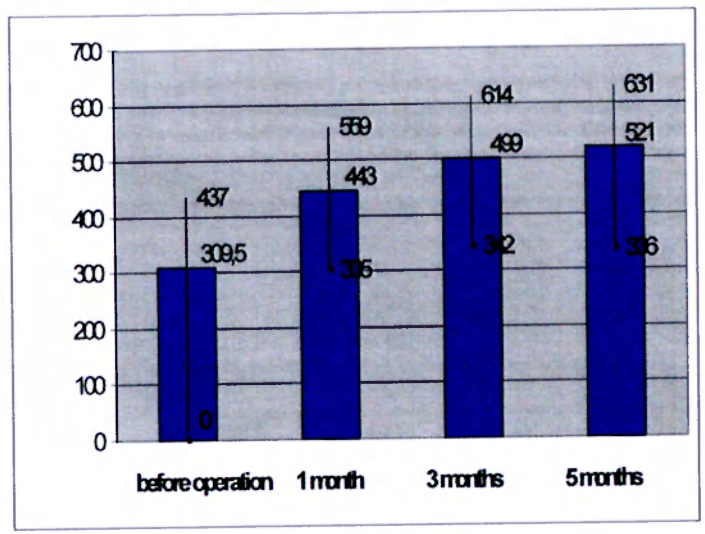
	Před operací	Po operaci (24 hod)	P value (t-test)
MPAP (mmHg)	54.88 ± 9.42	22.28 ± 6.69	< 0.001
CI ($l.min^{-1}m^{-2}$)	1.9 ± 0.47	2.96 ± 0.42	< 0.001
PVR ($dynes.s.cm^{-5}$)	970.2 ± 302.35	150.6 ± 86.47	< 0.001
MPAP-střední tlak v plicnici, CI-srdečné index, PVR-plicní vaskulární rezistence			

Obr.1. Funkční klasifikace dle NYHA



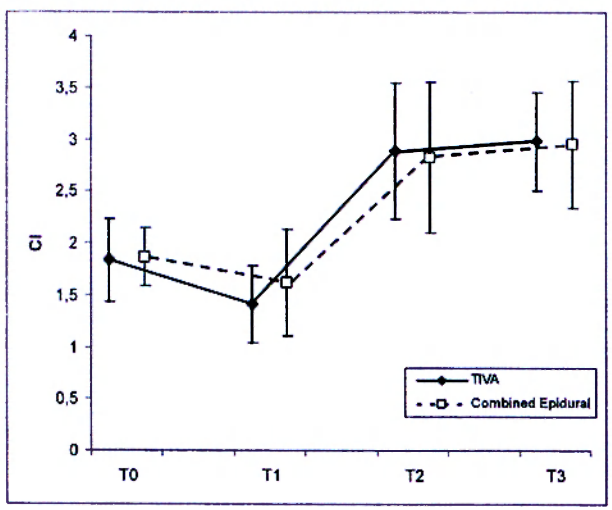
před operací, po operaci

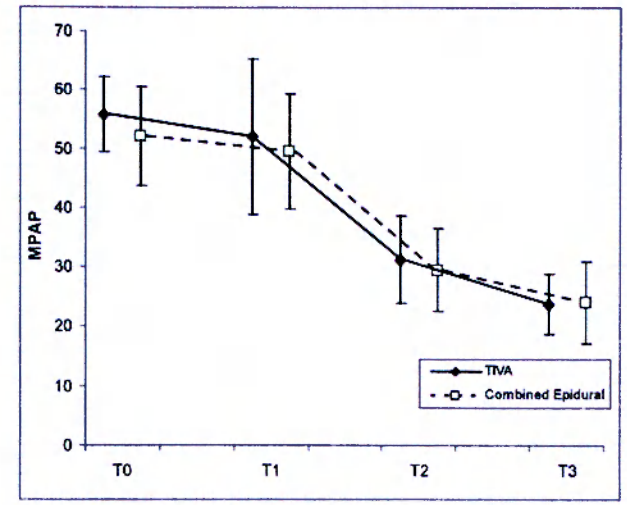
Obr. 2. Výsledky šestiminutového testu chůze (v metrech)

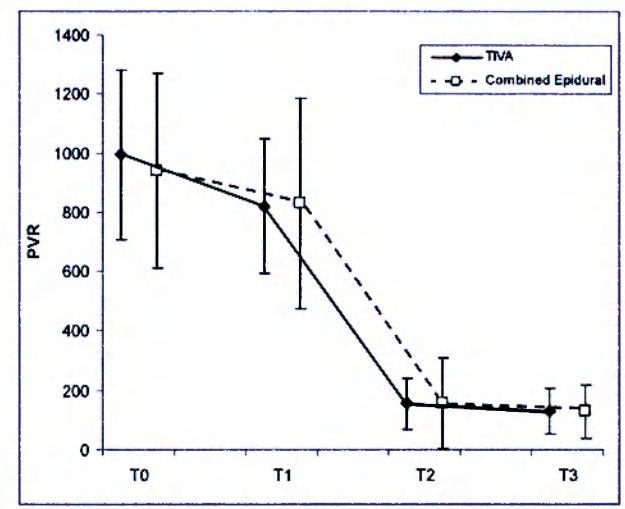


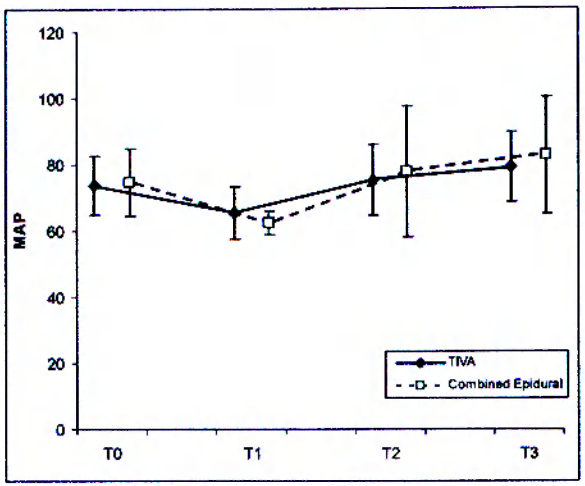
Cíl II: Srovnání obou metod anestezie (HTEA+CA vs. TIVA) ukázalo, že skupiny pacientů se nelišily v demografických datech, předoperačních klinických obtížích ani v peroperačně sledovaných parametrech. Mezi oběma skupinami nebyly statisticky významné rozdíly středních hodnot hemodynamických ukazatelů po úvodu do anestezie ani v dalších sledovaných časových obdobích (Obr. 3, citováno z autorových prací 12 a 13 – viz kapitola 7). V průběhu pooperačního období statisticky významně klesly tlaky v malém oběhu i plicní vaskulární rezistence a naopak stoupl srdeční výdej v obou skupinách. Nemocní ve skupině HTEA+CA byli signifikantně kratší dobu na umělé plicní ventilaci, měli menší spotřebu opioidů a významně nižší skore bolesti ve všech sledovaných časových bodech. V každé skupině zemřel jeden pacient a nezaznamenali jsme rozdíly v četnosti výskytu pooperačních komplikací (Tab. 2). Punkce epidurálního prostoru byla ve všech případech úspěšná a v souvislosti s ní nedošlo k žádné neurologické komplikaci.

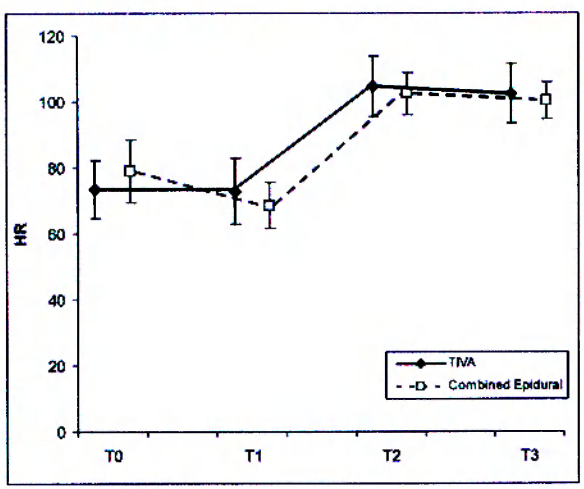
Obr 3. Vývoj sledovaných hemodynamických parametrů











TIVA-totální intravenozní anestezie, CI-srdeční index, MPAP-střední tlak v plicnici, PVR-plicní vaskulární rezistence, MAP-střední arteriální tlak, HR-srdeční frekvence

Tab. 2. Pooperační data

Parametr	HTEA + GA (n=16)	TIVA (n=16)
Norepinephrin ($\mu g\ kg^{-1}min^{-1}$)	0.22 ± 0.13	0.55 ± 0.68
Propofol ($mg \cdot kg^{-1}$)	22 ± 5	23.4 ± 7
Sufentanil ($\mu g \cdot kg^{-1}$)	2.1 ± 0.7 *	9.1 ± 3.1
AV (hod)	34 ± 35 †	52 ± 49
Bolest 3 (VAS)	0.10 ± 0.26 ¶	0.93 ± 1.38
ICU (dny)	8.1 ± 1.9	7.2 ± 2.3
Bolest 12 (VAS)	0.14 ± 0.53 ‡	0.93 ± 0.79
Bolest 24 (VAS)	0.35 ± 0.49 ‡‡	1.33 ± 1.04
Mortalita (n/%)	1/6.25	1/6.25
Ventilační komplikace (n/%)	3/18.75	3/18.75
Renální komplikace (n/%)	1/6.25	1/6.25
Neurologické komplikace (n/%)	0/0	1/6.25

* $p < 0.001$ versus TIVA
† $p = 0.0318$ versus TIVA
¶ $p = 0.015$ versus TIVA
‡ $p = 0.002$ versus TIVA
‡‡ $p = 0.007$ versus TIVA

Vysvětlivky: Norepinephrin-nejvyšší dávka norepinephrinu, Propofol-nejvyšší dávka propofolu, Sufentanil-peroperačně podaná dávka sufentanilu, AV-doba umělé plicní ventilace, ICU-doba strávená na pooperačním oddělení, HTEA + GA-vysoká hrudní epidurální anestezie, TIVA-úplná intravenozní anestezie, VAS-vizuální analogová škála bolesti. Bolest 3, 12 a 24-časy sledován bolesti v pooperační době.

Cíl III: Výsledky naší retrospektivní analýzy ukázaly, že za sledované období splnilo kriteria vazodilatačního šoku s nutností kombinované vazopresorické terapie 27 ze 751, tj. 3.6 % našich pacientů. U všech 18 pacientů, kteří přežili se refrakterní šok rozvinul během či krátce po mimotělním oběhu a také u 3 z 9 nepřeživších nemocných došlo k rozvoji vazoparalýzy v souvislosti s mimotělním oběhem. Naproti tomu, u zbývajících 6 nepřeživších pacientů vznikl vazodilatační šok v průběhu pooperačního období v souvislosti se septickými komplikacemi. Mezi skupinou přeživších a nepřeživších pacientů nebyly statisticky významné

rozdíly v anamnestických, demografických a peroperačních datech. Ve skupině nepřeživších jsme zaznamenali větší výskyt pooperačních orgánových komplikací. Ze sledovaných parametrů vyplynulo, že po zahájení aditivní léčby terlipressinem došlo u přeživších k zvýšení středního arteriálního tlaku, byla snížena dávka norepinephrinu a tlak v plicnici se nezvýšil. U nepřeživších nemocných došlo k zvýšení středního arteriálního tlaku pouze v počátečních měřeních a zjistili jsme u nich vyšší tlaky v plicním řečišti i tlaky v zaklínění a vyšší hladiny laktátu. Dávka norepinephrinu se u nich zvyšovala.

5. Diskuse

Cíl I: Z literatury vyplývá, že mortalita po PEA je 5 až 24 % a centra s většími zkušenostmi a s dobrou interdisciplinární spoluprací dosahují lepších výsledků. Pooperační komplikace jsou časté a mají zásadní vliv na mortalitu. Mezi nejzávažnější z nich patří perzistující plicní hypertenze a reperfuzní plicní edém v původně okludovaném řečišti. Perzistující plicní hypertenze může být zapříčiněna příliš periferním, chirurgicky nedosažitelným postižením či podílem též jiné než tromboembolické etiologie na zvýšeném tlaku v plicním řečišti. Léčba spočívá v podávání specifických plicních vazodilatancií a oxygenoterapii. Reperfuznímu edému plic předcházíme protektivní ventilací a udržováním negativní tekutinové bilance a pokud možno omezením aplikace inotropních látek. Prevencí retrombózy je časná heparinizace kontinuálním heparinem, kterou zahajujeme již časně po operaci. U pacientů zvlášť ohrožených pokračující embolizací zavádíme kavální filtr. K předcházení časté tvorbě perikardiálního výpotku podáváme pacientům pooperačně indometacin.

Cíl II: U nemocných s chronickým pravostranným srdečním selháním se uplatňují některé specifické patofyziologické mechanizmy, se kterými musí anesteziolog počítat. Srdeční výdej je nízký a relativně fixovaný. Je zvýšeno předtížení a dotížení pravé komory, která hypertrofuje a dilatuje. Zvýšená PVR omezuje objem vyvrhovaný pravou komorou, plnící komoru levou, která

je navíc komprimována paradoxním pohybem mezikomorového septa. Systémová hypotenze může zhoršit krevní zásobení obou komor a tím i jejich 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 organizmu.

V literatuře popsané typy anestezie nejčastěji spočívají v kontinuálním podávání hypnotik a opioidů metodou úplné nitrožilní anestézie (TIVA), či v balancované anestezii sestávající z aplikace hypnotik, opioidů a volatilních anestetik. Zvolený typ anestézie je vždy doplněn o tlakově řízenou umělou plicní ventilaci s přetlakem na konci exspiria (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 mechanizmy 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. Umělá plicní ventilace navíc v pooperačním období zvyšuje potřebu sedace pacientů a přináší riziko vzniku plicních infekčních komplikací.

Vysoká hrudní epidurální anestézie je akceptovaná metoda v kardiochirurgii a my jsme v naší práci jsme ověřili, že je rovněž použitelná u pacientů indikovaných k PEA. Přináší výhody kratší umělé plicní ventilace a tím snížené riziko plicních infekčních komplikací a menší spotřebu opioidů při lepší kontrole pooperační bolesti. Právě pacienti s pravostranným srdečním selháním mohou těžit ze zkrácení doby umělé plicní ventilace. Hemodynamické změny po úvodu do anestézie byly u obou skupin shodné a byly spíše důsledkem samotného úvodu a zahájení umělé plicní ventilace s pozitivním tlakem na konci exspiria než zvoleného způsobu anestézie. Na zásadní parametry výsledků, jakými

je mortalita, morbidita a délka pobytu na pooperačním oddělení však volba typu anestézie nemá zásadní vliv. Vzhledem k malému počtu zařazených pacientů nebylo možné prokázat bezpečnost vysoké hrudní epidurální anestezie u pacientů podstupujících operační výkon na mimotělním oběhu.

Cíl III: Hlavní úloha vasopresinu spočívá především v osmoregulaci a udržování normovolemie. Jeho účast na kontrole krevního tlaku je za normálních podmínek minimální, ale je prokázáno, že jeho nedostatek je jedním z patofyziologických mechanizmů, podílejících se na rozvoji vazodilatačního šoku. Nejčastější příčinou takového stavu je sepse, ale může se rozvinout například po závažném krvácení či u pacientů po dlouhém mimotělním oběhu. Exogenní podání tohoto hormonu se ukázalo být účinným nástrojem v léčbě patologické vazodilatace. Terlipressin je proléčivo vasopresinu s delším poločasem a naše studie je první, hodnotící retrospektivně jeho účinek na pacienty s refrakterní hypotenzí. Ukázala, že u všech přeživších pacientů došlo k rozvoji vazodilatačního šoku během či krátce po mimotělním oběhu. V takových případech umožnila substituce terlipressinem obnovení cévního tonu a rychlé snížení dávek norepinephrinu bez významného efektu na tlak v plicním řečišti. Na druhou stranu, u většiny nepřeživších pacientů z našeho souboru se vazodilatační šok rozvinul v souvislosti se septickým stavem v pooperačním období. U nich se nám nepodařilo prokázat oprávněnost podávání terlipressinu. Pravděpodobným důvodem bylo jeho kontinuální podávání až v terminální fázi septického šoku, kdy se již nepodařilo obnovit fyziologický cévní tonus. I když jsme u našich pacientů nepozorovali negativní účinky terlipressinu na prokrvení kůže, svalstva, střev či na koronární perfuzi, toto riziko existuje a je třeba s ním počítat. Patřičné dávkování a optimální načasování podání terlipressinu by mělo být předmětem dalšího výzkumu.

6. 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 operací platí, že lepší výsledky jsou dosahovány 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 anestezií. Kromě hemodynamické stability plně srovnatelné s TIVA, umožní časnější extubaci, sníží spotřebu opioidů a zlepší 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 takovéhoto náročného a komplexního programu znamená nejen rozšíření spektra operací a zvyšování prestiže celého Kardiocentra, ale v neposlední řadě přináší i možnost pre-

zentovat výsledky naší práce na odborných akcích a publikovat v odborném tisku.

7.Publikace autora k disertační práci

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, Škavřilová 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, Linhart 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, **Kunstyr J**, Mayer E, Blaha J, Palecek 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 Cardiov 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, 16, 2005, 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 method. 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 Stříteský. ***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.**

8. Reference

1) 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.

16) Moser KM, Auger WR. Fedullo PF. Chronic major-vesel tromboembolic pulmonary hypertension.Circulation 1990;81:1735-43.

2) Lewczuk J, Pisyko P, Jagas J, et al. Prognostic factor in medically treatment patiens with chronic pulmonary embolism.Chest 2001;119:818-23.

3) 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.

4) Pengo V, Lensing A, Prins M, et al. Incidence of chronic tromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary emboliím.N Engl J Med 2004; 350,2257-64

5) Manecke GR, Anesthesia for Pulmonary endarterectomy. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2006; Vol 18, No.3: 236-242.

6) Demeyere R, Delcroix M, Daenen W, Anaesthesia management for pulmonary endarterectomy. Curr Opin Anaesth 2005, 18: 63-76.

7) 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.

8) 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.

9) 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.

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

10) Stříteský 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.

11) Landry DW, Oliver JAO: The Pathogenesis of Vasodilatory Shock. NEJM 2001; 345: 588-595.

12) 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 Surg1998; 116: 973-980.

13) 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.

14) Holmes CL, Patel BM, Russel JA, Walley KR: Physiology of Vasopressin Relevant to Management of Septic Shock. Chest 2001; 120: 989-1002.

15) 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. Anest Analg 1999; 88: 980-4.

A Doctoral Thesis Summary

The inceptor:

Jan Kunstyr, M.D.

The name of the thesis:

Anesthesiological difficulties arising in the surgical treatment of chronic thromboembolic 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. 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 program 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.