MASARYKOVA UNIVERZITA

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Vybrané moderní postupy v anestezii a intenzivní medicíně - soubor komentovaných prací

MUDr. Tomáš Vymazal, Ph.D., MHA

Habilitační práce

dle § 72 odst. 3 písmena b zákona o vysokých školách

Masarykova Univerzita , Lékařská fakulta

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY KARLOVY

Brno, 2016

Poděkování

Děkuji svým nejbližším spolupracovníkům a kolegům za cenné rady a věcné připomínky při psaní této práce. Velmi děkuji své rodině za podporu, bez které by tato práce nikdy nevznikla.

Prohlášení:

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

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

V Brně, 5. 9. 2016

MUDr. Tomáš Vymazal, Ph.D., MHA

Podpis

Identifikační záznam:

VYMAZAL, Tomáš. *Vybrané moderní postupy v anestezii a intenzivní medicíně. [New Approaches in Anaesthesia and Intensive Medicine].* Brno, 2016. 60 stran. Habilitační práce. Masarykova Univerzita, Lékařská fakulta, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. LF UK a FN v Motole.

Předmluva

Současná anestezie není vázána pouze na operační sál a vyžaduje mnohem více než pouze znalost základních postupů, farmak a pomůcek. Koncept perioperační medicíny předurčuje anesteziologa k tomu, aby se stal odborníkem, který účelně koordinuje medicínské činnosti před, během a bezprostředně po operačním výkonu prováděném v celkové nebo regionální anestezii. Logickým vyústěním těchto efektivních a erudovaných postupů, které respektují Evidence Based Medicine (EBM), je systém péče, který zajistí pacientovi podstupujícímu rozsáhlý operační výkon, co nejkratší hospitalizaci s minimem nežádoucích komplikací. Cílem je časné zotavení po rozsáhlých chirurgických výkonech změnou v přístupu v přípravě pacienta na výkon, k vlastnímu výkonu, parenterální analgezii, infuzní terapii, perioperační nutrici a efektivní rehabilitaci, za předpokladu stabilního a kompenzovaného kardiovaskulárního systému pacienta.

Vlastní průběh operace a rychlost zotavení lze významně ovlivnit výběrem vhodné perioperační strategie, volbou anesteziologického postupu a bezpečných farmak. K úspěšné terapii lze významně přispět také omezením podání krevních derivátů při důsledném využití vyšetření hemokoagulace. V kardiochirurgii pak především zvolením optimální techniky operace (mimotělní oběh, cell saver, operace off-pump, miniinvazivní přístupy), výběrem vhodných anestetik a dodržením ostatních obecně platných postupů koncepce časného zotavení po anestezii a chirurgickém zákroku.

Obsah

Seznam použitých zkratek

ACT	aktivovaný koagulační čas
aPTT	aktivovaný parciální tromboplastinový čas
ASA	American Society of Anesthesiologists
AVR	aortic valve replacement – náhrada aortální chlopně
BMI	Body Mass Index
CT	Computerized Tomography – počítačová tomografie
DHCA	deep hypotermia cardiac arrest – zástava oběhu v hluboké hypotermii
EBM	Evidence Based Medicine – medicína založená na důkazech
ECMO	extrakorporální membránová oxygenace (vv – venovenózní)
ERAS	Enhenced Recovery After Surgery
E_TCO_2	End-tidal CO_2 – koncentrace oxidu uhličitého na konci výdechu
HRCT	High Resolution CT – CT ve vysokém rozlišení
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
GM-CSF	faktor stimulující růst
KEA	karotická endarterektomie
MO	mimotělní oběh
PAI-1	inhibitor aktivátoru plasminogenu
PAP	plicní alveolární proteinóza
PNO	pneumotorax
POCD	pooperační kognitivní dysfunkce
POD	pooperační delirium
PORC	pooperační reziduální kurarizace
PT	protrombinový čas
ROTEM	rotační tromboelastometrie
SpO_2	saturace periferní krve kyslíkem
TAVI	transaortální implantace aortální chlopně
TEG	tromboelastografie
TF	tkáňový faktor
TIVA	totální intravenózní anestezie
t-PA	tkáňový aktivátor plasminogenu
TU	transfuzní jednotka (cca 280 ml)
WLL	Whole Lung Lavage – laváž celých plic

1. Hemokoagulace

1.1 Teoretický úvod

Hemokoagulace je soubor enzymatických reakcí, jejichž výsledkem je přeměna tekuté krve v nerozpustný gel. Je důležitým procesem hemostázy, tedy zástavy krvácení. Principem srážení krve je tvorba nerozpustné sítě tvořené fibrinem, do které se zachytí červené krvinky a krevní destičky. Vzniklý červený trombus, tedy „krevní sraženina“ ucpe defekt ve stěně cévy a zamezí tak krvácení. Koagulační faktory jsou plazmatické globuliny, glykoproteiny přirozeně přítomné v krevní plazmě. Tvoří se v játrech a jejich syntéza je závislá na vitamínu K. Většina reakcí koagulační kaskády je závislá na iontech vápníku, který se proto někdy označuje jako faktor IV. Srážecích faktorů se popisuje dvanáct; jsou označeny římskými číslicemi v pořadí, v jakém byly objeveny. U aktivovaných faktorů se k číslici připojuje malé „a“. Většina koagulačních faktorů má charakter serinových proteáz. V plazmě ale kolují v neaktivní formě a jejich aktivace spočívá v jejich štěpení enzymem, který byl aktivován v předchozí reakci. Aktivace koagulační kaskády může probíhat dvěma způsoby: v případě, že je spouštěcím impulzem reakce na nějakým způsobem abnormální cévní stěnu nebo omezení toku krve, uplatňuje se tzv. vnitřní systém, je-li to odpověď na poškození tkání, vstupuje do hry tzv. vnější systém koagulace. Oba dva systémy nicméně splývají ve společnou dráhu, která vede k samotné tvorbě fibrinové sraženiny [(1-3)]. Zevní cesta je považována za spouštěč koagulační kaskády, vnitřní cesta je odpovědná za zesílení (amplifikaci) koagulační kaskády [(1,2)].

Zevní systém je spouštěn stykem plné krve s tkáňovým faktorem, tromboplastinem (faktor III), který se vyskytuje na povrchu mnoha extravaskulárních buněk. Tromboplastin je kofaktorem faktoru VII v reakci, při níž je aktivován faktor X. Tkáňový faktor (TF), také nazývaný faktor III nebo znak CD142, je glykoprotein přítomný v subendoteliální tkáni, trombocytech a leukocytech. Je nezbytný pro zahájení přeměny protrombinu na aktivní trombin. Někdy je ještě nepřesně označován jako tromboplastin. Tkáňový faktor je exprimován na buňkách, které nejsou obvykle v kontaktu s cirkulující krví, jako jsou subendoteliální buňky (např. buňky hladké svaloviny) a buňky obklopující krevní cévy (např. fibroblasty). Vnitřní povrch krevních cév tvoří endoteliální buňky, které tkáňový faktor neexprimují s výjimkou případu, kdy na ně působí prozánětlivé molekuly jako je tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha). Další buňky, které exprimují na svém povrchu tkáňový faktor za podmínek zánětu, jsou monocyty a krevní destičky. Tkáňový faktor bývá exprimován také na cirkulujících mikročásticích [1,4].

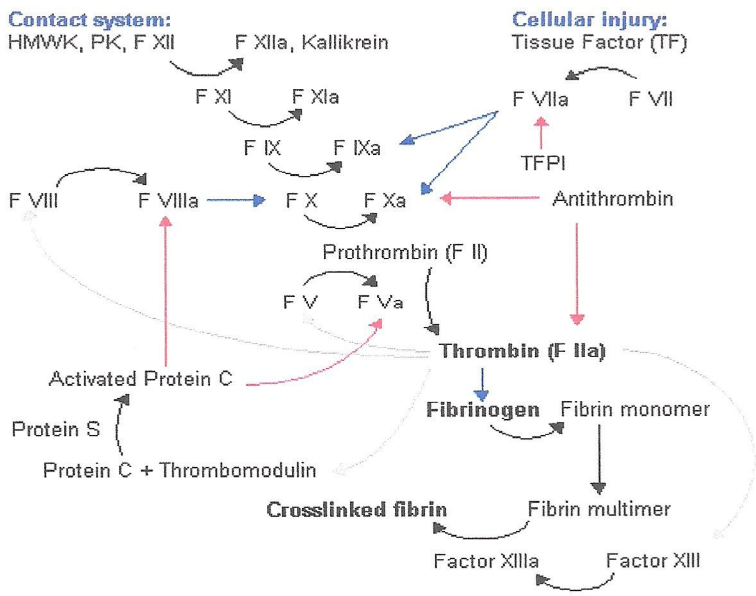
Vnitřní systém je spouštěn stykem plné krve s negativně nabitým "aktivačním" povrchem. *In vivo* jím bývá kolagen, *in vitro* například sklo. Při styku dojde k aktivaci faktoru XII proteolytickým působením kalikreinu. Faktor XIIa dále aktivuje faktor IX. Kromě toho štěpí prekalikrein na další kalikrein (pozitivní zpětná vazba) a z vysokomolekulárního kininogenu uvolňuje bradykinin, látku s výraznými vazodilatačními účinky. Faktor IXa v reakci, ke které jsou nutné ionty vápníku a faktor VIIIa jako kofaktor, štěpí faktor X na Xa [2,3].

Společná dráha - aktivovaný faktor X je serinová proteáza, která štěpí protrombin (faktor II) na aktivní trombin. Aktivace se odehrává na povrchu aktivovaných destiček a vyžaduje vznik protrombinázového komplexu aktivátoru protrombinu, skládající se z destičkových aniontových fosfolipidů, Ca^{2+} faktoru Va a Xa a protrombinu. Trombin štěpí fibrinopeptidy fibrinogenu a uvolňují tak fibrin-monomery, které spontánně polymerují. Kromě toho aktivují faktor XIII, který vzniklou sraženinu stabilizuje vznikem kovalentních vazeb mezi sousedními molekulami fibrin-polymeru [2,3,5]. Výsledkem je nerozpustná fibrinová síť. Celý systém ukazuje obrázek 1.

Proces srážení krve musí být citlivě regulovaný, aby nedošlo ke vzniku nežádoucích krevních sraženin. Trombin sám se váže na trombomodulin na povrchu endotelových buněk, což vede k aktivaci proteinu C. Protein C společně s proteinem S degradují faktory Va a VIIIa (negativní zpětná vazba). Kromě toho se v plazmě vyskytují další látky, působící proti koagulaci: antitrombin III je nejvýznamnějším inhibitorem aktivity trombinu, kromě toho inaktivuje také faktory IXa, Xa, XIa a XIIa. Aktivitu antitrombinu III zvyšuje heparin, což je principem jeho působení proti vzniku krevních sraženin. Plazmin je serinová proteáza, která degraduje fibrinogen a fibrin. Koluje v krvi jako neaktivní plazminogen, který je aktivován tkáňovým aktivátorem plazminogenu nebo urokinázou a naopak rychle degradován

$\alpha_2$antiplazminem. Celý systém tak zůstává v dynamické rovnováze a nedochází ke krvácení nebo ke vzniku trombózy [1,5, 6].

Obrázek 1 Schématické znázornění koagulačních cest



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

1.2 Patofyziologické souvislosti

Tělesné dutiny jsou vystlány mezotelem a tenkou vrstvou vaziva, která přechází i na orgány. Při každém výkonu v tělní dutině nebo na daném orgánu dochází ke styku krve se její serózní výstelkou a incizí uvolněným tkáňovým faktorem a tím k nastartování patofyziologické reakce tkáňového faktoru a hemokoagulačních mechanismů. Může k tomu dojít, když je krevní céva poškozena, např. chirurgickou incizí. Poté se na povrchu buněk vytváří komplexy tkáňového faktoru a faktoru VII za přítomnosti vápenatých iontů na buněčné membráně. Tkáňový faktor aktivuje serinovou proteázou faktor VII, ta následně jako faktor VIIa aktivuje faktor X. Tím dochází k aktivaci koagulace vnitřní cestou. Mezi další faktory, které umocňují a zesilují patologické procesy v hemokoagulační kaskádě, patří hypotermie, hemodiluce, acidóza a eventuální uvolnění obsahu trávicí trubice a uvolnění působků žláz s vnitřní i vnější sekrecí do peritoneální dutiny. V těchto případech však vliv peritoneální dutiny *per se*, nelze *in vivo* specifikovat. Z důvodu přehlednosti operačního pole je krev aktivně odsávána mimo tělo pacienta a v drtivé většině případů není již pacientovi opětovně vracena do oběhu. K masivnímu ovlivnění hemokoagulace tak tedy nedochází. Výjimkou jsou stavy zatížené velkou krevní ztrátou řádově ve stovkách mililitrů krve, při kterých může být použit tzv. cell-saver (rekuperátor krve) nebo mimotělní oběh v kardiochirurgii [7-10].

1.3 Viskoelastometrická vyšetření krve

V současné době provádíme na naší klinice dvě specializovaná vyšetření plné krve, která nám s odstupem několika málo desítek vteřin podají poměrně přesný obrázek o stavu hemokoagulace konkrétního pacienta v reálném čase. Metoda tromboelastografie je užívána od roku 1948, kdy ji poprvé popsal německý hematolog H. Hartert. Teprve koncem 20. století díky pokrokům v technologii a možnosti počítačového zpracování však doznala většího rozšíření v mnoha medicínských oborech. Existují 2 typy technického řešení, klasická tromboelastografie (TEG) a rotační tromboelastometrie (ROTEM). Na základě těchto vyšetření máme možnost intervenovat a terapeuticky zasáhnou přímo do místa patologické reakce [11,12,13].

1.3.1 Metodika tromboelastografie (TEG)

Tromboelastografie měří viskoelastické vlastnosti krve *in vitro*. Jedinečnost této metody, na rozdíl od ostatních vyšetření, která hodnotí pouze jednu část celého procesu hemokoagulace, je, že výsledkem TEG vyšetření dostaneme obraz celé souhry koagulačních, antikoagulačních a fibrinolytických procesů v čase v souvislosti a eventuální anémií, tělesnou teplotou pacienta a stavem acidobazické rovnováhy. TEG také zobrazuje stabilitu výsledného koagula. K dispozici jsou přístroje, které využívají různá technická řešení. Nejrozšířenějším je přístroj TEG® Coagulation Analyzer series 5000 (Haemoscope Corp., Niles, IL, USA), který používáme i na našem pracovišti. Základní součástí přístroje je kyveta ohřátá na 37°C, která obsahuje vzorek vyšetřované krve o přesně daném objemu 0,36 ml. Do kyvety je zanořen měřící trn. Motorek zajišťuje rotaci kyvety se vzorkem krve s úhlovou amplitudou 4°45′. Každá rotace trvá 10 vteřin, interval mezi rotacemi trvá jednu sekundu. Měřící trn je volně ponořen do vyšetřované krve a je snímán jeho pohyb. Vznikající fibrinová vlákna omezují pohyb trnu, který v pohybu zaostává za pohonnou jednotkou. Elektromagnetický snímač zaznamenává tyto změny, které jsou následně počítačově zpracovány a graficky vyjádřeny v podobě tromboelastografické křivky v čase. Ve fázi trombolýzy se pevnost koagula zmenšuje. To je opět zaznamenáno a počítačově zpracováno. Vyšetření pomocí TEG tak zaznamenává počáteční tvorbu fibrinu, rychlost tvorby koagula, reakci trombinu a trombocytů i finální trombolýzu koagula. Vyšetřuje se plná krev, 1 ml se přidá do nádobky s aktivátorem (kaolinem). Objem 0,36ml vzorku (nesmí obsahovat bubliny – netřepat) se pipetou přenese do nativní kyvety. Jinou možností je použití kyvety k heparinázou, která neutralizuje heparin v krvi pacienta nebo tekutině používané k proplachu intravenózně zavedených kanyl. Kyvety s heparinázou jsou modré, kyvety nativní pak průhledné. Vzorek musí být vložen do přístroje do 4 minut po odběru. Kompletní vyšetření TEG (hodnocení koagulace i následné fibrinolýzy) trvá minimálně 30 minut. Je nutné během vyšetření vyloučit mechanické otřesy, které znehodnocují výsledky. Superpozicí více křivek je možné srovnávat křivky mezi sebou (14-16).

1.3.2 Parametry TEG

Grafické znázornění tvorby a rozkladu koagula – křivka TEG – má pět základních částí. Fyziologická křivka je zobrazena na obrázku 2.

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

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

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

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

Čas do dosažení maximální amplitudy - ***TMA***

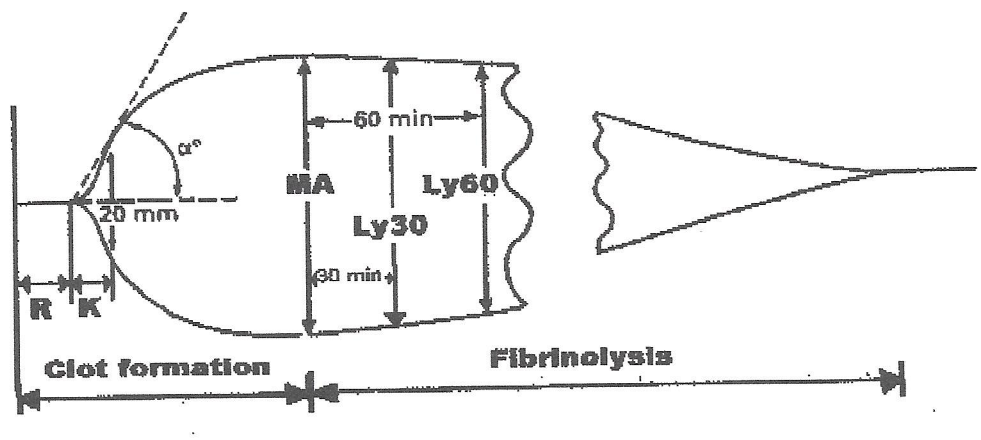
Momentální síla koagula - *G*, někdy také SEMS (shear elastic modulus strenght) – hodnota vypočítaná z MA, měřená v dynech na centimetr čtverečný. G = 5,00 MA/100 – MA. Amplituda o velikosti 50 mm (fyziologická hodnota plné krve) odpovídá SEMS 5,000 dyn/cm^2. Zvýšení MA z 50 m na 67 mm odpovídá dvojnásobku zvýšení SEMS. Tento parametr je ve srovnání s MA měřené v milimetrech proto citlivější k odhalení i malých změn síly koagula nebo jeho postupného rozpadu.

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

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

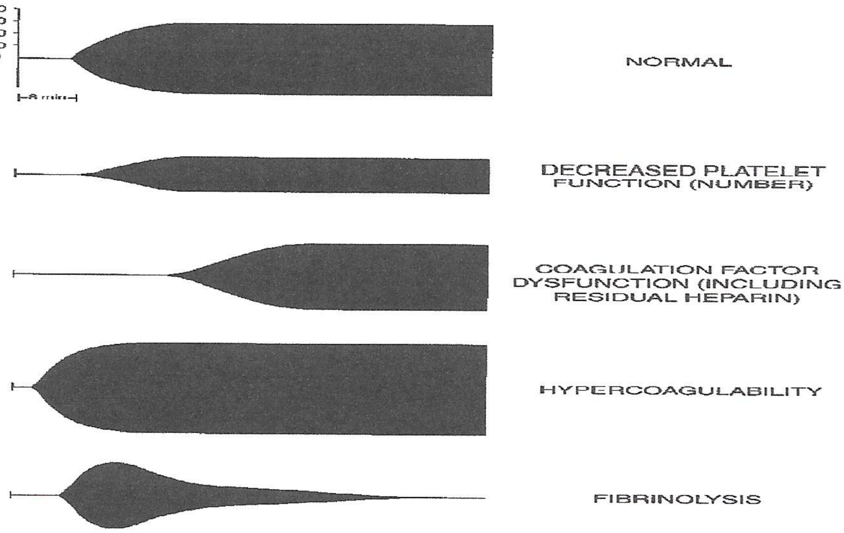
Pro určité typy poruchy koagulace je typický určitý tvar křivky TEG, jak ukazuje obrázek 3.

Obrázek 2 Fyziologická křivka tromboelastogramu



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

Obrázek 3 Tromboelastografické křivky charakteristické pro nejčastější patologii



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

1.3.3. Metodika tromboelastometrie (ROTEM)

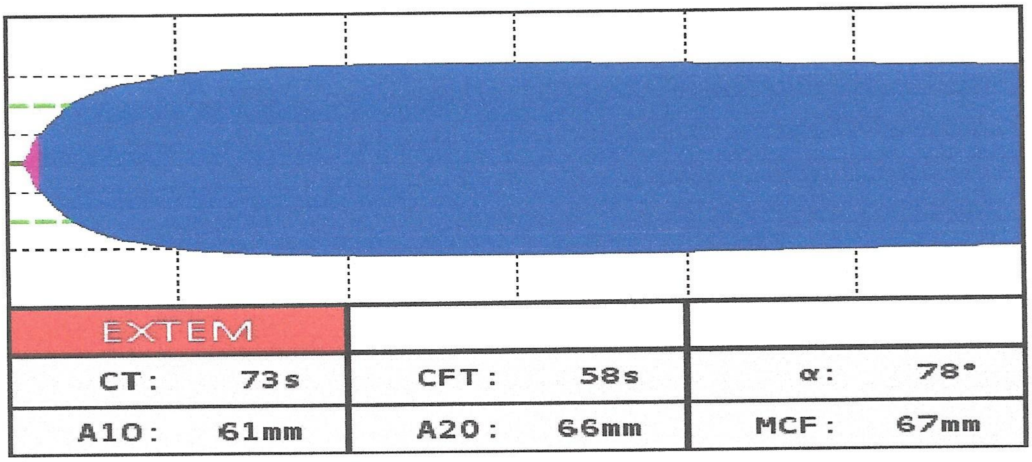
U rotační tromboelastometrie (ROTEM) je princip obdobný. Trn je ponořen do krevního vzorku a provádí rotační pohyby, které jsou brzděny vytvářenými fibrinovými vlákny. Změna odporu představuje změnu elastických vlastností krve, které jsou rovněž zpracovány v podobě tromboelastografické křivky. Během fibrinolýzy dochází k rozpouštění trombu a vazeb mezi fibrinem a trombocyty, a tím i mechanických vlastností krve. Viskoelastické metody ROTEM a TEG hodnotí na rozdíl od běžných testů mechanické vlastnosti plné krve (vzájemnou interakci srážecích faktorů, trombocytů, erytrocytů, fibrinogenu). Tyto vyšetření je možné realizovat přímo u lůžka pacienta a podstatné informace o srážení jsou k dispozici do 10 minut. Jde o vyšetření viskoelastických vlastností krve v čase, což znamená, že získáváme informace o funkčním stavu koagula v průběhu jeho tvorby a lýzy. Řečeno jinými slovy dostáváme informace o mechanických vlastnostech koagula v průběhu iniciační a propagační fáze srážení, dále informace o jeho maximální pevnosti a v poslední řadě i informace o stabilitě koagula, která závisí od nástupu a intenzity fibrinolýzy. Metoda ROTEM je metoda novější a k pipetování používá automatickou pipetu, čím se značně ulehčila práce s přístrojem. Jeho výhodou je, že má 4 kanály a je možné v případě časové tísně provést vyšetření v podstatě celého procesu sekundární hemostázy najednou (INTEM, EXTEM, FIBTEM, APTEM). Nevýhodou ROTEM je, že jednotlivé kanály nelze nastavit na různou teplotu- pokud chceme změnit teplotu měření z nějakého důvodu, musíme změnit teplotu na všech kanálech. Otázka správné teploty měření je v současnosti diskutována (jestli pacientova teplota nebo 37 °C) i když většina pracovišť provádí vyšetření při 37 °C [14,16].

1.3.4 Parametry ROTEM

Křivku a parametry ROTEM můžeme tedy rozdělit do několika částí: čas srážení - clotting time (CT, ROTEM) a reakční čas (R, TEG), představuje čas od iniciace vyšetření do detekce prvních fibrínových vláken a je odrazem iniciační fáze srážení. Bývá prodloužen při nedostatků srážecích faktorů vnější cesty (EXTEM, obsahuje aktivátor vnější cesty), vnitřní cesty (INTEM, obsahuje aktivátor vnitřní cesty) nebo za přítomnosti heparinu (analýza INTEM a HEPTEM-obsahuje heparinázu). Uhel alfa (společný pro obě metody), rychlost tvorby koagula - clot formation time (CFT, ROTEM) a parametr K (TEG) odráží propagační fázi srážení. Jelikož propagační fáze je ovlivněna mnoha faktory (hlavně interakcí trombocytů a fibrinogenu), je těžko jenom na základě patologie tohoto parametru indikovat léčbu. Další parametr maximum clot firmness (MCF, ROTEM) a maximum amplitude (MA, TEG) představuje maximální sílu koagula. I tento parametr je ovlivněn hlavně interakcí trombocytů a fibrinogenu, proto při patologicky nízké hodnotě je potřebné provést další test, který ozřejmí, zda li se jedná o nedostatek/hypofunkce fibrinogenu či trombocytů. K tomuto účelu se provádí test k vyšetření hladiny funkčního fibrinogenu (FIBTEM-ROTEM, FF-TEG). Jelikož reagence tohoto testu obsahuje blokátor trombocytů, získané parametry svědčí o kvalitě koagula bez účasti trombocytů, dané hladinou funkčního fibrinogenu. Hodnotí se především parametr MCF FIBTEM (MA FF). Pokud je hladina patologicky nízká, je na místě podání fibrinogenu do normální hodnoty. V případě, že i po úpravě MCF FIBTEM (MA FF) bude MCF původního testu patologicky nízká, je indikováno podání trombocytů [14,17,18]. Fyziologický tvar křivky zobrazuje obrázek 4.

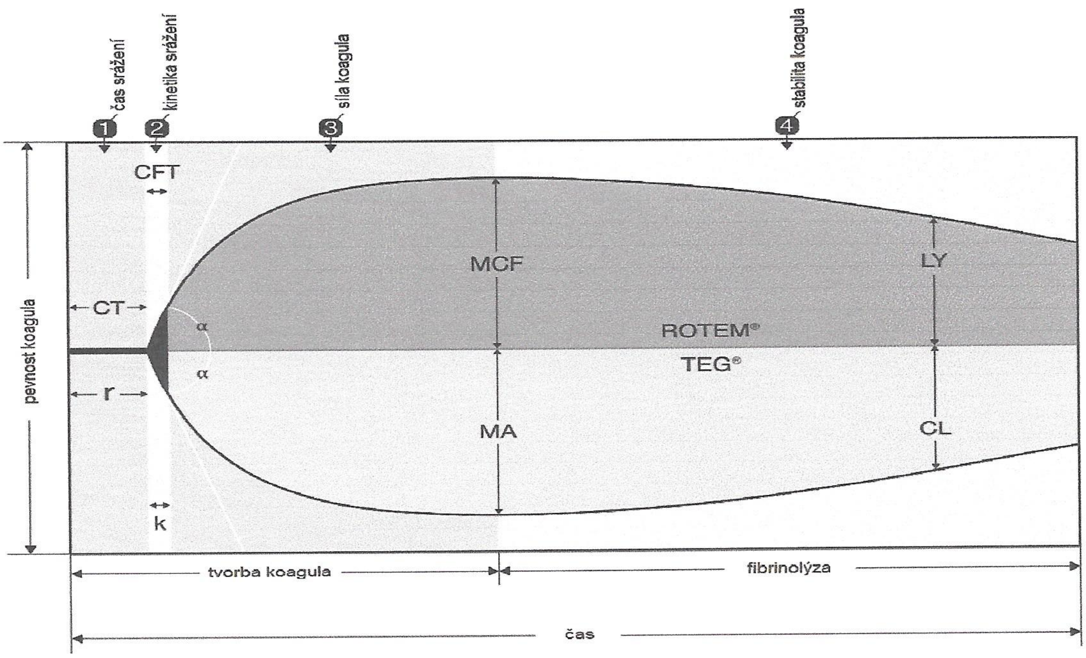
K dalším běžně hodnoceným parametrům, patří parametry fibrinolýzy LI 30 a LI 60 (Lysis index, ROTEM) a LY 30 a LY 60 (TEG), které hodnotí stupeň fibrinolýzy v čase 30 a 60 minut od dosažení maximální síly koagula. Patologické hodnoty svědčí o nadměrné fibrinolýze primární a sekundární. Nicméně tyto hodnoty můžou byt patologické i při nadměrné retrakci koagula. K potvrzení skutečné fibrinlýzy používáme další test APTEM (ROTEM, obsahuje aprotonin-inhibitor fibrinolyzy). V případě přítomnosti skutečné fibrinolýzy získáme normální křivku, která se liší od původní. To znamená, že v terapii má význam uvažovat o podání antifibrinolytik. Společné parametry ukazuje obrázek 5 [14,19].

Obrázek 4 Fyziologická křivka ROTEM



Durila M., Lukáš P., Pelichovská M., Vymazal T., Význam tromboelastografie (TEG) a tromboelastometrie (ROTEM) na jednotke intenzivné starostlivosti., *Anest.Intenziv.Med.*, 25, 2014, č.3, s 216-21.

Obrázek 5 Společné parametry TEG a ROTEM



CT (clotting time) a R (reaction time) představují čas srážení - iniciační fáze; CFT (clot formation time), K parametr a uhel á představují kinetiku srážení - propagační fáze; MCF (maximum clot fitness) a MA (maximum aplitude) představují maximální sílu koagula; CL a LY jsou parametry fibrinolýzy (hodnotí se po určitém čase od dosažení MCF či MA)

Durila M., Lukáš P., Pelichovská M., Vymazal T., Význam tromboelastografie (TEG) a tromboelastometrie (ROTEM) na jednotke intenzivné starostlivosti., *Anest.Intenziv.Med.*, 25, 2014, č.3, s 216-21.

1.4. Vlastní výzkum

Zvládnutí závažného krvácení u plánovaných i akutních výkonů a traumat představuje pro anesteziologa či intenzivistu závažný problém. Ke zhodnocení stavu hemokoagulačního systému standardně používáme laboratorní testy, kterými jsou protrombinový čas (PT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT). Tyto testy nás informují o procesu srážení krve pouze částečně, protože zohledňují aktivitu koagulačních faktorů centrifugované krve, tedy plazmy. Laboratorní vyšetření hladiny fibrinogenu a počtu trombocytů informují o absolutní hodnotě těchto krevních složek, nikoliv o jejich funkčním stavu. Nevýhodou všech těchto vyšetření je také jejich délka - čas od odběru krevního vzorku do získání výsledku se pohybuje od 30 do 50 minut, což je na operačním sále nebo u život ohrožujícího krvácení příliš dlouhá doba [18].

Alternativou standardních laboratorních testů pro hodnocení stavu koagulace u kriticky nemocného pacienta je rotační tromboelastometrie (ROTEM). Hodnotí viskoelastické vlastnosti koagula plné krve se všemi jejími složkami (buněčnémi i nebuněčnými) v reálném čase a reálných podmínkách (teplota, koncentrace komponent, pH), přičemž je možné nastavit teplotu měření na aktuální teplotu pacienta. Výhodou ROTEM je také skutečnost, že poskytuje informace o funkčním stavu všech koagulačních komponent. Dva gramy absolutní hodnoty fibrinogenu na litr krve naměřené v laboratoři nemusí nutně znamenat i 2g/l funkčního fibrinogenu. Porovnáním výsledků dvou měření získaných při dvou různých teplotách, např. standardní 37°C a pacientovy aktuální teploty (např. 33°C), můžeme například také snadno zjistit, zda je příčinou krvácení hypotermická koagulopatie či nikoliv.

V praxi se může stát, že pacient klinicky krvácí i přes normální hodnoty EXTEM či INTEM. Příčinou pak může být porucha primární hemostázy (v kyvetě ROTEMu chybí cévní endotel a střižné síly proudící krve) nebo antiagregační terapie (nutno sáhnout po speciálních testech - Multiplate). Důvodem může být také „chirurgický zdroj" krvácení. Ze zkušeností na KARIM FNM víme, že ROTEM bez aktivačních reagencií (NATEM) je citlivější k některým patologickým procesům - přítomnost endogenních heparinoidů, nízkomolekulárních heparinů, fibrinolýza. Z tohoto důvodu používáme v krajních situacích i tuto metodu. Vzorek krve na NATEM však musí být analyzován ne dříve než 15 minut po jeho odběru [19].

U nových perorálních antikoagulancií doposud nejsou k dispozici data, které by potvrdila spolehlivost metody ROTEM v hodnocení koagulačního systému při jejich používání. Některá pracoviště ji však rutinně provádějí. Na našem pracovišti připravujeme výzkumný projekt, který by se touto problematikou zabýval.

Díky přesné funkční diagnostice koagulopatie pomocí metody ROTEM můžeme v akutních stavech u život ohrožujícího krvácení cíleně podávat koagulační faktory v individuálních dávkách dle konkrétního stavu, v konkrétní situaci a u konkrétního pacienta. Vyhneme se tak neúčelnému a zbytečnému podávání krevní plasmy se všemi jejími nežádoucími účinky na organismus, včetně nezanedbatelné ekonomické náročnosti.

Zabývali jsme se možnostmi využití vyšetření viskoelastických vlastností plné krve v racionalizaci přístupu k použití krevní derivátů u pacientů, kterým byla prováděna tracheotomie na jednotce intenzivní péče. Zjistili jsme, že standardní vyšetření hemokoagulace PT a aPTT nejsou dostatečně citlivé, jejich prodloužené hodnoty neodpovídají stavu hemokoagulačního systému. Prokázali jsme, že vyšetřením ROTEM lze tracheotomii bezpečně provést bez současné potřeby podat krevní deriváty – čerstvě zmraženou plasmu [(19)]. Výjimečnost práce spočívá jejím velmi těsném klinickém využití při provádění menších zákroků u kriticky nemocných pacientů, u kterých až doposud bylo „chirurgickou“ podmínkou fyziologické PT a aPTT.

Porovnáním viskoelastických vlastností plné krve metodami ROTEM jsme prokázali, že u hypotermických pacientů podání koncentrátů protrombinového komplexu nezlepšuje hemokoagulační parametry pacienta. Naopak podáním fibrinogenu lze i u hypotermických pacientů významně korigovat hemokoagulační parametry a přispět tak k lepším medicínským výsledkům [(17)]. V tomto ohledu je práce unikátní neboť částečně bourá zavedenou představu o nemožnosti pozitivně ovlivnit hypotermickou koagulopatii.

Analýzou téměř 5000 pacientů, kteří prošli naším oddělením v letech 2010 – 2015, jsme zjistili, že vyšetření TEG/ROTEM je nejen rychlejší a přesnější, ale že jsme díky adekvátní diagnostice nepodávali nadbytečné deriváty a ušetřili tak desítky milionů korun [(20)]. V rámci ČR se takovou analýzou doposud nikdo nezabýval.

Náš systematický výzkum hemokoagulace v klinických situacich je unikátní nejen hodnocením rozsáhlých kohort demograficky homogenních pacientů v klinicky definovaných situacích, ale také využíváním moderních a v rámci ČR stále spíše výjimečných kombinací vyšetřovacích metod.

2. Postupy v kardioanestezii

2.1 Typy operací

Operace v dospělé kardiochirurgii je možno rozdělit na takové, které se provádějí při spontánní srdeční aktivitě pacienta bez nutnosti podpory životně důležitých funkcí přístrojem (mimotělním oběhem) – tzv. off-pump operace a operace s nutností zástavy srdce, při kterých funkci srdce a plic přebírá mimotělní oběh. Obě techniky mají své výhody i limitace a ne vždy je možno mezi nimi volit. Pokud je volba možná, o konkrétním postupu rozhoduje operatér a anesteziolog vždy s ohledem na výhody pro konkrétního pacienta. Současná dospělá kardiochirurgie využívá při operacích srdce dva přístroje, které významným způsobem zasahují do hemokoagulačního systému pacienta. Tím prvním a základním je mimotělní oběh, tím druhým pak cell-saver, přístroj, který umožňuje zpracovat krev odsátou z operační rány a vrátit ji pacientovi zpět ve formě krevní transfuze [5,21,22].

2.2 Vlastní výzkum

2.2.1 Patofyziologie koagulace při použití přístroje

Mimotělní oběh patří dnes mezi základní přístroje využívané v kardiochirurgii dětí i dospělých. Poprvé byl použit 6. května 1953 v Massachusetts General Hospital v Bostonu v USA profesorem Johnem Gibbonem (ve stejné nemocnici byla 16. 10. 1846 dentistou Williamem T. G. Mortonem podána první éterová narkóza)[23]. Na našem území poprvé s mimotělním oběhem operoval v roce 1958 profesor Navrátil v Brně [24]. Prvotní myšlenka mimotělní oxygenace krve však pochází již z roku 1812, první válečková rotační pumpa pak byla zkonstruována, vyzkoušena a patentována roku 1855. Dnešní přístroje na mimotělní oběh jsou výsledkem dlouhého vývoje a nejmodernějších technologií vycházejících z bohatého výzkumu. Mimotělní oběh zastupuje během operace dva životně důležité orgány – čerpací funkci srdce (pumpa) a výměnu krevních plynů kyslíku (oxygenátor) a oxidu uhličitého jako plíce (heart-lung machine, angl.). Velmi zjednodušeně sestává z žilních kanyl, kterými je odkysličená krev nasycená oxidem uhličitým z těla (většinou drenáží dolní a horní duté žíly) odváděna k oxygenátoru, vlastního oxygenátoru a čerpadla, které již okysličenou krev zbavenou oxidu uhličitého přivádí arteriálními kanylami zpět do těla pacienta (většinou do vzestupné aorty). Plocha oxygenátoru je cca 8 m^2, plocha všech používaných kanyl je cca 4 m^2. Krev se tak na své cestě mimo tělo pacienta a následně zpět do něj setkává s obrovskou plochou cizorodého materiálu, což vede k aktivaci řady patofyziologických mechanismů. Mezi další vlivy, které zasahují do fyziologie hemostázy, patří hemodiluce, hypotermie, heparinizace, konzumpce hemostatických faktorů a v neposlední řadě i chirurgické trauma *per se* [25, 26].

Od roku 1953, kdy byl mimotělní oběh poprvé použit, došlo v chirurgických postupech, anesteziologickém přístupu i pochopení patofyziologických mechanismů k velkému pokroku, který se projevil také významně nižší úmrtností. I jinak velmi úspěšné kardiochirurgické zákroky jsou však stále v některých případech zatíženy velikou krevní ztrátou. Do mechanismu tvorby krevního koagula a tím hemokoagulace je zasahováno i kvůli samotnému mimotělnímu oběhu. Před jeho započetím je nutné zajistit plnou heparinizaci, tzn. podat heparin v dávce 1- 3 mg/kg z důvodu zabránění vzniku koagula v oxygenátoru i uvnitř kanyl. Úroveň antikoagulace se hodnotí podle ACT (Activated Clotting Time). Fyziologická hodnota ACT je 80 – 120 s. Minimální hodnota ACT pro mimotělní oběh se uvádí 300 s, bezpečná pak 480 s. Po ukončení mimotělního oběhu se heparin antagonizuje protaminsulfátem v dávce 1:1-1,5. V praxi to znamená podat 1 – 3 mg/kg protamínsulfátu, který zajistí návrat hodnoty ACT k normě. Velmi často jsme ale svědky tzv. rebound fenoménu, který je dán delším biologickým poločasem heparinu než jeho antidota a také jeho opožděným uvolňováním z tkání. Po zahájení mimotělního oběhu jsou pak všechny komponenty koagulačního systému (plasmatické faktory, krevní destičky, složky fibrinolýzy) vystaveny kontaktu s cizorodým materiálem. Mimotělní oběh je před zahájením naplněn krystaloidním nebo koloidním roztokem, u dětí alogenní krví. Celkový objem této náplně (priming) je u dospělých přibližně 1500 ml, u dětí přibližně 500 ml (menší oxygenátor, kratší systém hadic). V průběhu celé operace je pak dospělému pacientovi podáno až 2500 ml náhradních roztoků. Spuštěním mimotělního oběhu tak dochází k hemodiluci (až na polovinu původních hladin), hypotermii hluboko pod 37°C (standardně 32°C, při speciálních technikách jakými je srdeční zástava v hluboké hypotermii – DHCA - až 24°C), která je sice součástí operačního protokolu, avšak zásadně ovlivňuje koagulační kaskádu. Ta je primárně závislá na sekvenci enzymatických dějů fungujících při na konstantní teplotě, adsorpci a konzumpci koagulačních faktorů na cizorodém materiálu mimotělního oběhu, uvolnění vaskulárního t-PA k již přítomnému tkáňovému t-PA a TF uvolněným kožním řezem (obrázek 8), sternotomii a preparaci v mediastinu. Alterována je i funkce krevních destiček hemodilucí, sekvestrací do jater a produkty fibrinolýzy. Dochází tedy ke spuštění celé řady protichůdných a nekoordinovaných patofyziologických mechanismů, které mají společné původce – uvolněný TF, hemodiluci, hypotermii a cizorodý materiál. Tyto látky na jedné straně cestou TF aktivují vnitřní (chirurgické trauma) i vnější (kontakt s cizorodým materiálem) koagulační kaskádu s tvorbou trombinu a fibrinu (se všemi dalšími důsledky), na straně druhé cestou t-PA aktivují fibrinolýzu a uvolňování dalších působků. Do toho dále zasahují aktivované trombocyty, které tvorbu koagula umocňují a uvolňují PAI-1. Rozjíždí se tak rychlý sled dějů, interakcí a důsledků, které často vedou k masivní pooperační krevní ztrátě s nutností operační revize, která by odhalila a ošetřila zdroj pokračujícího krvácení či zabránila vzniku tamponády perikardu a rozvoji syndromu nízkého srdečního výdeje. Velká krevní ztráta i operační revize s sebou nese i potřebu alogenní krevní transfuze erytrocytů, čerstvě mražené plasmy a krevních destiček se všemi jejich negativními důsledky na hojení rány i vznik pooperačních infekčních komplikací. V některých případech jsme nuceni podat i koncentráty koagulačních faktorů (21, 27, 28).

Při běžné operaci je krev z důvodu přehlednosti operačního pole aktivně odsávána mimo tělo pacienta a v drtivé většině případů není již pacientovi opětovně vracena do oběhu. K masivnímu ovlivnění hemokoagulace tak tedy nedochází. Výjimkou jsou stavy zatížené velkou krevní ztrátou řádově ve stovkách mililitrů krve, při kterých může být použit tzv. cell-saver (rekuperátor krve). Kontraindikacemi jeho užití jsou sepse a maligní onemocnění. Krev z operační rány je odsávána do rezervoáru s objemem cca 2 litry, kde je smíchána s antikoagulantem (nejčastěji heparinem). Speciální filtr odstraní makroskopická koagula a tkáňový detritus. Po naředění sterilním roztokem 0,9 % NaCl je krev nasáta do centrifugy. Erytrocyty, jako největší pevné součásti krve, jsou odstředivou silou vymístěny k zevní stěně rotoru, ostatní součásti – bílé krvinky, krevní destičky, proteiny, koagulační faktory a antikoagulant jsou odvedeny do odpadního vaku. Erytrocyty jsou následně odvedeny do zevního vaku, ze kterého mohou být okamžitě transfundovány zpět do oběhu pacienta. Výtěžnost je přibližně 25 - 30 %, hematokrit retransfuze se pohybuje okolo 45 – 65 % a doba použitelnosti je přibližně 6 hodin. Velkou výhodou je, že erytrocyty neztrácejí 2,3-difosfoglycerát nezbytný pro správný přenos kyslíku. Nevýhodou naopak je, že současné filtry nedokáží odfiltrovat tkáňový faktor a cytokiny (25, 29, 30).

Podobně jako u mimotělního oběhu i u cell saveru mají všechny součásti, kterými teče krev, syntetický povrch, který není heparinizován. Samotná krev obsahuje tkáňový faktor uvolněný chirurgickou incizí, všechny hemokoagulační faktory a cytokiny vyplavené v reakci organismu na trauma. Po styku krve s umělým povrchem příslušenství cell saveru dochází na ploše velikosti cca 1,5 m^2 k vychytání faktoru XII, von Willebrandtova faktoru a fibrinogenu. Krevní destičky adherují vazbou na fibrinogen k umělému povrchu a v průběhu jedné až dvou minut se jejich koncentrace v cirkulující krvi snižuje až o 30 – 50 %. Krevní destičky navíc uvolňují z α-granulí destičkový faktor 4, β-tromboglobulin a destičkový růstový faktor, čímž se zvyšuje jejich koncentrace v cirkulující krvi. Protože fibrinogen prochází strukturálními změnami, ustává následně i další adheze krevních destiček. V té chvíli je již umělý povrch pokryt vrstvou koagula a k dalšímu ovlivňování hemokoagulace nedochází. Filtr cell saveru dokáže odstranit větší koagula a komplexy sloučenin. Tkáňový faktor, cytokiny a uvolněné plasmatické koagulační faktory však odfiltrovat nedokáže. Ty jsou s rekuperovanými erytrocyty podány zpět do systémové cirkulace pacienta, kde následně umocňují hemokoagulační dysbalanci, která ve svém výsledku snižuje pevnost vzniklého koagula a může přispět k pooperačním krvácivým komplikacím (5, 21, 29).

V naší práci jsme porovnávali rychlost vzniku a rozpadu krevního koagula metodikou TEG. Srovnávali jsme tři skupiny pacientů – s mimotělním oběhem, bez mimotělního oběhu se cell-saverem a bez mimotělního oběhu bez cell-saveru. Výjimečnost práce je v tom, že zařazeni byli pacienti demograficky homogenní, definovány byly operační skupiny a jednotné byly i použité přístroje. Zjistili jsme, že mimotělní oběh ovlivní hemokoagulaci pacienta velmi podobně jako samotný cell-saver tím, že statisticky významně akcentuje fibrinolýzu. Tím zvyšuje riziko pooperačního krvácení (29).

2.2.2 Důsledky velké krevní ztráty a podání alogenní krevní transfuze

Od roku 1957 je nejčastěji užívaným přístupem pro operace srdce střední sternotomie 28). Pooperační komplikace způsobené obtížným hojením této rány se pohybují mezi 1 – 5 %. Jejich následkem dochází k delší a nákladnější hospitalizaci, nehledě na utrpení pacienta. Mezi rizikové faktory pro pooperační dehiscenci sterna patří diabetes mellitus, chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), obezita, perioperační odběr obou prsních tepen, akutně prováděné výkony a resternotomie v časném pooperačním období z důvodu krvácení či tamponády perikardu. Z důvodů, které byly již citovány výše, jsou kardiochirurgické výkony zpravidla zatíženy větší krevní ztrátou s nutností podání alogenní krevní transfuze. To je spojeno s řadou nepříznivých důsledků, mezi které patří především imunomodulace a vyšší výskyt infekčních komplikací. Naopak bylo prokázáno, že restriktivní přístup v podávání alogenních krevních transfuzí s sebou nese lepší léčebné výsledky a nižší celkové náklady na hospitalizaci. Akcentovaná fibrinolýza po retransfuzi krve ze cell saveru nebo po použití mimotělního oběhu jsou spolufaktory větší krevní ztráty po kardiochirurgickém výkonu a zvyšují tak rizika spojená z podání většího množství alogenních krevních transfuzí [(29-33)].

V letech 2003-2007 jsme na našem pracovišti provedli rozsáhlou observační studii, do které jsme zařadili 1550 pacientů po operaci srdce s využitím i bez mimotělního oběhu. Všem pacientům byla v průběhu hospitalizace podána alogenní krevní transfuze. Přesto, že skupina byla demograficky poměrně heterogenní, prokázali jsme, že alogenní krev je statisticky významným nezávislým rizikovým faktorem pro rozvoj pooperační dehiscence sternotomie [(34)]. Tato práce je unikátní svým rozsahem i dobou vzniku. Na počátku milénia se poprvé začalo o alogenní krevní transfuzi uvažovat v souvislosti s ovlivněním imunitního systému [(33)]. Přehledový článek pak mapuje dostupné literární údaje o možnostech hrazení velké krevní ztráty právě s ohledem na současné znalosti fyziologie a patofyziologie koagulačního a imunitního systému [(35)].

2.2.3 Miniinvazivní přístup náhrady aortální chlopně – TAVI

Zlatým standardem v léčbě pacientů se symptomatickou stenózou kalcifikované aortální chlopně zůstává i nadále její chirurgická náhrada (AVR – aortic valve replacement) ze sternotomie s mimotělním oběhem a kardioplegií. U pacientů s nízkým perioperačním rizikem je dosahováno výborných dlouhodobých klinických výsledků, nízké mortality i morbidity. Tato metoda je vhodná i pro pacienty starší osmdesát let, kteří netrpí závažnými komorbiditami. Přesto, že doposud nebyla vypracována jednotná doporučení, bývají pacientům starším než šedesát pět let všeobecně doporučovány biologické náhrady, které spolehlivě fungují ve více než 90 % případů po dobu delší než 10 let. Jak současná populace stárne, setkáváme se s kalcifikovanou stenózou aortální chlopně stále častěji. V rozvaze jak postupovat, musíme brát v úvahu věk pacienta, jeho celkový klinický stav, závažnost obtíží, jejich progresi i sociální zázemí, podle kterých zvolíme optimální postup. Jako alternativu k AVR může dnes invazivní kardiologie a kardiochirurgie nabídnout i náhradu aortální chlopně miniinvazivně, katetrizačně – transkatetrální implantace aortální chlopně (TAVI – transcatheter aortic valve implantation). Tato metoda je stále častěji používána u pacientů, kteří splňují kardiocentrem či odbornými společnostmi zvolená indikační kritéria. Jednou z nich bývá kontraindikace ke klasické AVR. Všeobecně tedy bývají k TAVI indikováni vysoce rizikoví pacienti ASA III - IV. Míra rizika a predikovaná mortalita může být kalkulována různými skórovacími systémy – v kardiochirurgii je nejčastěji používáno EUROScore nebo nověji EUROScore II, které na jedné straně mírně nadhodnocuje vypočítanou mortalitu, ale na straně druhé nedostatečně oceňuje některé komorbidity. Úspěšnost výkonu se na specializovaných pracovištích blíží 100 %, perioperační mortalita se pohybuje v jednotkách procent a její nejčastější příčinou bývá akutní srdeční selhání. Dvanáct měsíců od implantace přežívá více než 60 % pacientů. Velkou výhodou tohoto postupu ve srovnání s klasickou AVR je miniinvazivita, absence operační rány, mimotělního oběhu, příčné svorky na aortě a podání krevní transfuze. Dalšími výhodami je časná mobilizace. U pacientů s výrazně kalcifikovanou („porcelánovou“) aortou je TAVI metodou volby. TAVI má ale i svá omezení a komplikace. Mezi ty nejčastější patří akutní levostranné srdeční selhání, okluze koronárních tepen, extravazální krvácení při poranění aorty a krvácení z třísla, méně často pak poruchy srdečního rytmu a cévní mozková příhoda. I přes prokazatelně lepší výsledky TAVI v porovnání s konvenční léčbou u pacientů kontraindikovaných k AVR a rovněž lepší krátkodobou mortalitu u vysoce rizikových nemocných po TAVI oproti AVR, nebyly u TAVI prokázány, podle studií a výsledků z četných registrů, lepší dlouhodobé (3–5 let) výsledky ve srovnání s AVR. Dříve než se indikace k TAVI rozšíří na méně rizikové skupiny pacientů, zbývá zvážit takové problémy, jako je trvanlivost takto zaváděných protéz, dlouhodobý efekt častého paravalvulárního leaku, skutečný výskyt ischemické cévní mozkové příhody (5-6%) nebo nutnost zavést trvalý kardiostimulátor (5-40% podle typu chlopně). Okolností, která může zasáhnout do volby léčebného postupu, je ekonomická situace poskytovatele péče. Ve srovnání s klasickou AVR se náklady na TAVI pohybují o řád výše. Na základě současných zkušeností se zdá, že TAVI zůstává bezpečnější a méně zatěžující metodou náhrady aortální chlopně pro skupinu nejvíce rizikových pacientů [(36-42)].

Naše pracoviště bylo jedno z prvních v ČR, kde jsme začali implantovat aortální chlopeň z miniinvazivního přístupu. Velmi rychle jsme vypracovali chirurgickou i anesteziologickou metodiku a mohli tak katetrizačně implantovat aortální chlopeň i pacientům s velmi vysokým perioperačním rizikem. V programu pokračujeme i nadále a naše výsledky jsou srovnatelné s vyspělými evropskými zeměmi [(43-45)].

3. Farmaka

3.1 Inhalační anestetika

Éra inhalačních anestetik odstartovala objevením „rajských“ účinků oxidu dusného. Jeho výrobce Humpry Davy pořádal od roku 1799 v Bristolu pro bohaté večírky spojené s jeho neřízenou inhalací. Jako analgetikum byl poprvé využit až o 45 let později. Éter (řecky „navozující štěstí“) byl pak poprvé pacientovi podán v Massachusetts dentistou Williamem T. G. Mortonem roku 1846. Tím byl položen základní kámen inhalační anestézii. Přes počáteční rozpaky spolupodmíněné častými úmrtími v důsledku předávkování a asfyxie se vyčlenila skupina nadšenců, kteří se začali anestézii věnovat. Říkalo se jim „chlápci s lahví a hadrem“ podle vybavení, které si nosili s sebou. Na konci 19. století německý lékař a patolog Curt Theodor Schimmelbusch zkonstruoval speciální masku na přesnější dávkování éteru. Jednotlivé fáze éterové narkózy ale definoval americký lékař Arthur Ernest Guedel až na počátku I. světové války. O více než 20 let později byl představen první halogenovaný uhlovodík - halotan. Ten ovládl operační sály na dlouhá léta. Až po několika dalších desetiletích přišly na trh inhalační halogenovaná anestetika druhé generace, metoxyfluran, enfluran a isofluran. Masového využití se dočkal jen isofluran, který je pro své příznivé účinky a přijatelnou cenu využíván do dnešních dnů. Třetí, a doposud poslední generace inhalačních halogenovaných anestetik, byla představena na počátku 90. let minulého století. Jejich klinicky užívanými zástupci jsou sevofluran a desfluran. Všechna současná inhalační anestetika jsou účinná a bezpečná. Ne každé je ale vhodné pro každou konkrétní klinickou situaci. Ideální anestetikum by mělo mít rychlý nástup účinku, nízkou rozpustnost v krvi a tkáních bez fyzikální a biologické degradace v organismu, snadnou a bezpečnou řiditelnost, rychlé odeznění účinků a nízkou cenu. Desfluran má ze všech inhalačních anestetik současnosti nejnižší koeficient rozpustnosti v krvi a tkáních, což podmiňuje jeho rychlý nástup účinku i eliminace v závěru celkové inhalační anestézie. Tato jeho jedinečná vlastnost je významná především u obézních pacientů a u dlouhých operačních výkonů, kdy umožňuje časnou extubaci a převoz bdělého pacienta na pooperační oddělení. Na rozdíl od ostatních halogenovaných inhalačních anestetik se v organismu prakticky nemetabolizuje, a proto je vhodný pro pacienty s dysfunkcí jater a ledvin. Synergické působení opioidů a oxidu dusného je u něj vyjádřeno nejvíce ze všech halogenovaných inhalačních anestetik. Jeho MAC výrazně klesá s přibývajícím věkem pacienta. Nevýhodou desfluranu je, že stejně jako ostatní halogenovaná inhalační anestetika, může zpustit u vnímavých jedinců maligní hypertermii. Při rychlém zvyšování koncentrace ve vdechované směsi může vyvolat transientní sympatomimetickou stimulaci a zvýšení aktivity systému renin-angiotenzin. Obě tyto situace jsou snadno zvládnutelné podáním betablokátoru. Působí mírnou cerebrální vazodilataci, čímž může zhoršit nitrolební hypertenzi.

Desfluran ve srovnání s isofluranem zajišťuje lepší hemodynamickou stabilitu během operace a snažší vedení permisivní hypotenze. Úvod do anestézie desfluranem je v porovnání s isofluranem, sevofluranem i propofolem rychlejší. Ve srovnání se sevofluranem u operací delších než 3 hodiny pacienti, kterým byl podáván desfluran, významně dříve vyhověli slovní výzvě a bezpečně spolkli 20 ml vody. Mezi pacienty nebyl rozdíl v četnosti pooperační nauzey a zvracení a času do transportu na pooperační oddělení. U pacientů, kterým byl podáván desfluran, byl čas do extubace kratší o 36 % resp 13 % než po isofluranu resp sevofluranu. Pacienti po něm neočekávaně „nepřespávali". Bylo opakovaně prokázáno, že doplňovaná anestézie desfluranem je levnější než s použitím sevofluranu i propofolu, a to i v podmínkách českého zdravotnictví [46-54].

Na našem pracovišti využíváme desfluran již řadu let, z důvodu ekonomické náročnosti však pouze v přibližně polovině celkových anestezií dospělých pacientů. Jednoznačnou indikací jsou dlouhé operační výkony, výkony u nejstarší věkové skupiny pacientů a operace v neurochirirgii. Desfluran se nám také osvědčil jako součást doplňované anestezie při operaci skoliózy u pacientů s nutností provádět wake-up test v průběhu výkonu [55-57].

3.2 Vlastní výzkum

Reverze nervosvalové blokády

Podle výsledků jednodenního observačního dotazníkového průzkumu způsobu podávání anestezie v České republice v roce 2010 (Czech Anaesthesia Day 1. 6. 2010) se svalová relaxancia používají asi při jedné třetině anestezií. Podle mechanismu účinku se dělí na dvě skupiny – depolarizující a nedepolarizující. Depolarizující relaxancia se vážou na nikotinový acetylcholinový receptor na postsynaptické části nervosvalové ploténky a vyvolávají její depolarizaci, která se klinicky projevuje nekoordinovanými svalovými záškuby (fascikulace) postupujícími kraniokaudálním směrem od obličeje k dolním končetinám. Odbourávají se účinkem plazmatické cholinesterázy (butyrylcholinesteráza), ale pomaleji než acetylcholin odbourávaný acetylcholinesterázou. Receptory tak zůstávají obsazené déle, takže membrána není schopna další depolarizace. Nedepolarizující relaxancia působí jako kompetitivní antagonisté acetylcholinu, čili obsazením receptoru znemožňují acetylcholinu vyvolat depolarizaci [58].

Nejobávanější komplikací podávání nedepolarizujících svalových relaxancií u myasteniků je prodloužený účinek, tj. přetrvávající relaxace, která znemožňuje dostatečnou spontánní ventilaci. Ovlivněním orofaryngeálních svalů se kromě toho narušuje faryngo-ezofageální koordinace, což zvyšuje riziko aspirace. Účinkem na karotická tělíska se navíc snižuje reakce na hypoxii. Při přetrvávající svalové relaxaci jsou možné dva postupy. Prvním je pokračovat v umělé plicní ventilaci přerušovaným přetlakem až do úplného zotavení nervosvalového přenosu. Protrahovaná ventilace má však rovněž svá rizika, k nimž patří atelektázy, rozvoj pneumonie, nepříznivé účinky na oběh a ledviny, nutnost sedace apod. Druhou možností je podat klasickou farmakologickou dekurarizaci, tj. atropin se syntostigminem – inhibitorem acetylcholinesterázy. To je také spojeno s nežádoucími účinky, jako jsou nevolnost a zvracení, zvýšení slinění a sekrece v dýchacích cestách, bronchokonstrikce, tachy- i bradykardie. Při hluboké relaxaci může dojít k jejímu paradoxnímu prohloubení. U pacientů s myastenia gravis může být podání syntostigminu jen omezeně účinné, protože acetylcholinesteráza je již maximálně inhibována chronicky podávanými inhibitory. Navíc lze syntostigminem vyvolat i cholinergní krizi, která vyžaduje umělou plicní ventilaci stejně jako krize myastenická [59, 60].

Třetí možnost postupu se objevila po zavedení sugammadexu do klinické praxe v EU v září 2008. Touto možností je relaxace rokuroniem a reverze blokády sugammadexem, což je modifikovaný cyklodextrin, který dokáže enkapsulovat (ve své molekule uzavřít) steroidní svalová relaxancia rokuronium a vekuronium a snížit tím jejich množství dostupné k vazbě na acetylcholinový receptor nervosvalové ploténky a zrušit tak blokádu. Je to lék účinný, bezpečný a dobře snášený v dávkách až do 96 mg/kg tělesné hmotnosti. K jeho nežádoucím účinkům patří hypersenzitivita i bez předchozí expozice, obnovení nervové blokády v důsledky vytěsnění svalových relaxancií třemi dalšími léky (toremifen [antiestrogen], kyselina fusidová a flukloxacilin) nebo snížením jeho účinnosti zachycováním jiných léků místo relaxancií. Mohou se případně zvýšit i krevní ztráty, protože sugammadex prodlužuje aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a protrombinový čas v závislosti na dávce, i když jen krátkodobě [61-63].

Náš výzkum a zkušenosti s použitím sugammadexu u pacientů s myastenia gravis jsou unikátní v síle analyzované kohorty. I přes její demografickou heterogenitu můžeme konstatovat, že zotavení nervosvalového přenosu je po podání sugammadexu podobně rychlé, spolehlivé a předvídatelné jako u zdravých. Je-li k provedení operace u pacientů s myastenií nutné podat svalová relaxancia, volíme rokuronium, protože umožňuje tzv. „bleskový“ úvod (Rapid Sequence Induction – při nutnosti co nejrychleji zajistit průchodnost dýchacích cest, je-li nebezpečí aspirace žaludečního obsahu) a jeho účinek lze spolehlivě a bezpečně zvrátit podáním sugammadexu v dávce 2-4 mg/kg bez nežádoucích účinků. Monitorování svalové relaxace je standardem. Rokuronium a sugammadex představují nový, účinný a bezpečný přístup k celkové anestezii u myasteniků (65, 66). Rychlý návrat plné svalové síly však lze s úspěchem využít i v situacích, kdy se očekávaně i náhle dostaneme do situace obtížné nebo nemožné intubace po podání rokuronia (67), eventuálně v klinických situacích, při kterých je potřebné v pooperačním období zcela vyloučit reziduální kurarizaci (68).

4. Výjimečné perioperační postupy

4.1 Zajištění dýchacích cest u resekce trachey

Výkony na průdušnici patří k nejobtížnějším operacím v hrudní chirurgii. Vyžadují specifický anesteziologický přístup a velikou erudici. Nejčastěji se provádí segmentální resekce trachey pro stenózu. Pro anesteziologa představuje problém již sám pacient s kompromitovanými dýchacími cestami, navíc v průběhu výkonu vždy na určitou dobu dochází k přerušení jejich integrity. Nemocný je samozřejmě ohrožen rozvojem hypoxie v průběhu celé operace. K úspěšné anestezii je potřeba znát základní anatomii trachey. K hrtanu je připojena pod c. cricoidea a probíhá od C 6/7 až k Th 4/5. U mužů je dlouhá přibližně 13 cm, u žen bývá o 1,5 cm kratší. Vnitřní průměr trachey je 1,6 - 2 cm. Fyziolologicky se zužuje při průchodu štítnou žlázou a lehce se vyklenuje doprava nad obloukem aorty. Její stěna je zepředu a ze stran vyztužena chrupavčitými prstenci 2 až 4 mm vysokými v počtu 15 – 20. V zadní části trachey je pars membranacea tvořena hladkými svaly a vazivem. Hlavním důvodem náchylnosti trachey ke vzniku jizevnatých stenóz je problematická výživa chrupavek, která v zásadě probíhá jen difuzí z okolních struktur a tak velmi snadno podléhají nekrotickým změnám [69].

Pro anesteziologa je nezbytné se před výkonem seznámit s lokalizací stenózy a její významností z hlediska ventilace a celkovým klinickým stavem pacienta. Podstatná je informace o závislost intenzity dušnosti na poloze pacienta. Většina pacientů má tendenci zaujímat víceméně orthopnoickou polohu. Je třeba posoudit závislost dušnosti na námaze. Při chirurgických výkonech na průdušnici používáme výhradně totální intravenózní anestezii (TIVA), inhalační složka celkové anestezie není vhodná. Intravenózní farmaka volíme především pro rychlý nástup účinku úvod, jejich dobrou řiditelnost se jistotou dostatečné hloubky anestezie během zákroku. Výhodou je také krátký biologický poločas těchto farmak, který zajistí rychlé a nekomplikované vyvedení z celkové anestezie bez přetrvávajícího útlumu vědomí a dýchání a rizika reziduální kurarizace (PORC). Pro TIVA používáme kombinaci propofolu, remifentanilu a rokuronia. Výhodou propofolu je i jeho určitý antiemetický efekt. Remifentanil podáváme kontinuálně. Pooperační analgezii zajišťujeme neopioidními analgetiky, protože pooperační stavy nejsou příliš bolestivé. Svalovou relaxaci navozenou rokuroniem vertujeme po operaci specifickým antidotem sugammadexem, a proto nehrozí nebezpečí PORC [71-73].

Vlastní výkon lze rozdělit do tří fází. V první fázi chirurg preparuje tracheu a ověřuje si přesnou lokalizaci hranic stenotického úseku. V průběhu preparace trachey chirurg zpravidla žádá o zavedení nasogastrické sondy z důvodu ozřejmění průběhu jícnu, aby se tak minimalizovala pravděpodobnost jeho traumatizace. Pro anesteziologa je v tuto dobu největším problémem udržet dostatečně průchodné dýchací cesty. Většinou asistuje také u fibroskopie zúženého úseku trachey. Ve druhé fázi chirurg protíná tracheu a tím narušuje integritu dýchacích cest, resekuje stenózu a suturuje end-to-end anastomózu zdravých částí trachey. V této fázi operace musí anesteziolog zajistit ventilaci pacienta s otevřenými dýchacími cestami. Ve třetí fázi výkonu chirurg dokončuje operaci, sešívá měkké tkáně okolo trachey a anesteziolog vyvádí pacienta z anestezie. Před výkonem musí anesteziolog zvážit, jak zajistí dýchací cesty v průběhu první, druhé a třetí fáze výkonu. Pro první a třetí fázi má dvě možnosti – tracheální rourku nebo laryngeální masku. Jako bezpečnější se sice jeví tracheální rourka, ale má svá omezení. Ty jsou dány především lokalizací stenózy a jejím průsvitem. Je možné, že pro stenózu blízko štítné chrupavky s úzkým průsvitem bude tracheální intubace obtížně proveditelná nebo i zcela nemožná. Je třeba si také uvědomit, že rourka zavedená přes stenózu překáží operatérovi v operačním poli. V průběhu výkonu je s ní vždy nutné opakovaně manipulovat. Riziko perforace těsnící manžety chirurgem je vysoké, opakovaný pohyb rourkou v trachee dráždí větve nervus vagus a traumatizuje sliznici. Při vyvádění z celkové anestezie může rourka dráždit ke kašli, což nepřiměřeně namáhá čerstvou sutůru a může mít katastrofální důsledky v podobě roztržení anastomózy. Příliš úzká tracheální rourka může představovat problém při fibroskopii. Zabraňuje však možným aspiracím během výkonu. Z těchto důvodů je vhodnou alternativou zajištění dýchacích cest při resekci trachey laryngeální maska. I při významné stenóze je ventilace přes ní možná, nemá omezení z hlediska výše lokalizace stenózy a operatérovi nepřekáží v operačním poli. Nedráždí ke kašli a netraumatizuje, není třeba s ní během výkonu manipulovat. Umožňuje volné zavedení flexibilního fibroskopu. V průběhu výkonu však může být operatérem komprimována, výjimečně dislokována. Nezabrání eventuální aspiraci a ne vždy dokonale těsní. Po vypreparování trachey a ověření její lokalizace stenózy přichází druhá fáze operace - vlastní resekce trachey, která je z hlediska zajištění dýchacích cest a adekvátní ventilace nejdelikátnější. Anesteziolog po dohodě s chirurgem musí vyřešit způsob ventilace při otevření dýchacích cest. I zde jsou dvě možnosti. Lze použít tryskovou ventilaci nebo zavést do distálního pahýlu trachey tenkou tracheální rourku a pokračovat ve standardní umělé plicní ventilaci pozitivním tlakem. Pokud se anesteziolog rozhodne pro tryskovou ventilaci, měl by dobře znát její výhody i omezení. Trysku přístroje ovládá chirurg, nejčastěji první asistent, který jejímu správnému uložení ne vždy může věnovat náležitou pozornost. Anesteziolog má jen omezené možnosti korekce. V případě nedostatečné ventilace hrozí nebezpečí tkáňové hypoxie a je potřeba vědět zda 1) míří tryska skutečně do lumen nebo proti stěně trachey, 2) zda je hloubka zavedení trysky adekvátní a 3) zda je zajištěn volný výdech pacienta aby nedošlo k barotraumatu (PNO). Každá kritická situace musí být vyřešena rychle [(74-76)]. Trysková ventilace umožňuje volné operování na otevřených dýchacích cestách, avšak proud vzduchu vytváří spolu s krví aerosol, který ohrožuje celou operační skupinu. Trysková ventilace trvající v řádu desítek minut také neúměrně vysušuje sliznici dýchacích cest. Z těchto důvodů na našem pracovišti dáváme přednost druhé možnosti - zavedení tenké tracheální rourky do distálního pahýlu trachey a pokračování ve standardní umělé plicní ventilaci pozitivním tlakem. Po přetnutí trachey zavede chirurg do jejího distálního pahýlu běžnou tracheální rourku velikosti 5 až 5,5 Ch. I tato relativně úzká rourka umožňuje bezproblémovou přetlakovou ventilaci a současně operatérovi zásadně nepřekáží. S výhodou lze použít armovanou rourku, není to však nezbytné. Polohu rourky opět bezprostředně kontroluje chirurg, ale závažných problémů, které se mohou vyskytnout, je podstatně méně. Nejčastěji je rourka zasunuta příliš hluboko, endobronchiálně. Při adekvátní monitoraci pacienta (SpO_2, $ETCO_2$) je možné krátkodobé chirurgické úkony provést v apnotické pauze s vyjmutou tracheální rourkou. Po resekci stenotického úseku provede chirurg end-to-end anastomózu přední stěny trachey a tím ukončí tryskovou ventilaci nebo ventilaci kanylou zavedenou do distálního pahýlu trachey. V této chvíli začíná anesteziolog ventilovat pacienta buď pomocí tracheální rourky nebo laryngální masky, podle toho, jaký způsob zajištění dýchacích cest zvolil před začátkem operace [77].

Při vyvádění z celkové anestezie i následně poté je potřebné podložit hlavu pacienta do ventrální flexe, aby nedocházelo k namáhání sutůry. Ze stejného důvodu je žádoucí vyvarovat se kašlání pacienta (proto dáváme přednost laryngeální masce). Při použití krátkodobě působících farmak (viz výše) se pacient optimálně rychle probouzí do plného kontaktu a dostatečné svalové síly a je schopen cíleně a koordinovaně efektivně odkašlat. Pooperační bolest nebývá příliš intenzivní a je dobře tlumitelná neopioidními analgetiky v monoterapii nebo kombinaci. Průměrná délka anastezie u resekčních výkonů trachey se pohybuje kolem 90 minut. Restenózy jsou výjimečné. Kvalita života pacienta po resekci stenózy trachey je zcela normální, bez omezení [69].

V průběhu 5 let se nám podařilo nashromáždit unikátní data od 54 po sobě jdoucích pacientech, kteří podstoupili resekční výkon na trachee. Tento soubor je výjimečný svou velikostí a doposud nikde ve světovém písemnictví nebyla publikována práce, která by dokumentovala bezpečné zajištění dýchacích cest laryngální maskou u těchto výkonů [78].

Rovněž využití fibrooptické biluminální kanyly při selektivní intubaci a ventilaci při výkonech v hrudní chirurgii byla poprvé v rámci ČR publikována s využitím výsledků z našeho pracoviště [(79)].

4.2 Perioperační postupy u laváže plic při plicní alveolární proteinóze

Plicní alveolární proteinoza je vzácné onemocnění plic charakterizované akumulací fosfolipoproteinového materiálu v plicích. Prevalence se odhaduje na 4 případy na milión obyvatel. Častěji jsou postiženi muži, kuřáci a mladší jedinci ve věku 30-50 let. Typickým projevem je dušnost, kašel, u třetiny pacientů paličkovité prsty. Velmi častou komplikací jsou oportunní infekce bakteriálního či mykotického původu. Onemocnění má variabilní průběh s možností spontánní úpravy až letálního konce. Diagnostika se opírá o bronchoalveolární laváž (mléčný charakter tekutiny, histologické, imunohistochemické vyšetření, stanovení protilátek proti GM-CSF), CT, HRCT plic, kde typickým nálezem jsou místa s barvou mléčného skla a zesílení interlobulárních sept (crazy paving)[(80,81)].

Základní metodou léčby je bronchoalveolární laváž. Jedná se o mechanické odstranění akumulovaných hmot pomocí vysokého objemu fyziologického roztoku. Proplachovat se mohou segmenty, laloky, jedna plíce, obě plíce, jednorázově či opakovaně. Celková laváž plic (WLL) byla poprvé provedena Ramirezem v roce 1963. Dle stavu pacienta se provádí WLL v jedné době bez nebo s použitím ECMO podpory. Doporučení na provedení WLL nejsou standardizována. Další možností léčby je substituce GM-CSF subkutánně či inhalačně, biologická léčba s použitím monoklonálních protilátek, plazmaferéza, hyperbarická komora, v nejzávažnějších případech až transplantace plic. Je popsáno pouze několik případů WLL s použitím ECMO podpory. Pro veno-venózní ECMO se nejčastěji punkční technikou zavádí odvodná kanyla do pravé femorální žíly a přívodná kanyla do pravé vnitřní jugulární žíly. Tuto techniku provádějí na našem pracovišti kardioanesteziologové. Dle kardiopulmonální nestability pacienta je možné zvolit veno-arteriální ECMO. Kanylace na veno-arteriální

ECMO se provádí také punkční či otevřenou technikou, kdy je k dispozici kardiochirurgický tým. Dle dostupné literatury byla provedena WLL pacientovi s PAP a plicní resekcí. Tato WLL byla komplikována kardiopulmonální zástavou s úspěšným obnovením oběhu. Následně byla bez komplikací provedena WLL s v-v ECMO podporou. Adekvátní oxygenace pomocí ECMO během výkonu umožňuje dokončit výkon v požadovaném rozsahu, předchází arytmiím a hemodynamické nestabilitě, překlenuje období od ukončení výkonu do reparace plicní tkáně, kdy konvenční techniky umělé plicní ventilace jsou nedostačující. Kanylace na v-v ECMO je invazivní výkon, může vzniknout řada komplikací, např. krvácení, arteficiální punkce tepen, ruptury cév, vznik pseudoaneurysmatu, ale stále se jeví jako logická volba, která zabraňuje závažné hypoxii během WLL [(82-85)].

WLL může být doprovázena rozvratem vnitřního prostředí a hypervolémií. V našem případě se vstřebalo 790 ml fyziologického roztoku. Nepočitatelné je množství vstřebaného chloridu sodného. Volba zvoleného krystaloidního roztoku není standardizována. Nestabilita vnitřního prostředí může vést k závažným srdečním arytmiím. Častou komplikací během WLL může být pneumothorax [(86,87)].

Přes to, že se jedná o poměrně velmi vzácné onemocnění, provedli jsme na našem pracovišti doposud dvě úspěšné alveolární laváže s použitím mimotělního oběhu [(88, 89)]. Oba výkony proběhly hladce. Na základě našich zkušeností s využitím světového písemnictví jsme publikovali review, které, ač vyšlo v říjnu roku 2015, má již 3 citace ve WoS [(90)]. Z výsledků vyplývá, že námi zvolený postup je, i přes svá rizika větší invazivity, efektivnější a bezpečnější. Pacienti nejsou vystaveni rizikům dlouhodobé hypoxemie a je možno provést laváž obou plic v dostatečném rozsahu se zajištěním adekvátní respirační i oběhové podpory nemocného.

4.3 Současné možnosti anestezie pro karotickou angiochirurgii

Karotická endarterektomie (KEA) je standardní léčbou závažných symptomatických a symptomatických stenóz karotických tepen. KEA je preventivní operace s cílem snížit riziko iktu v důsledku embolie z ateromového plátu v oblasti bifurkace spíše, než odstranit překážku průtoku krve [(91)]. Riziko iktu se sníží asi o 50 %, ale přínos se projeví jen tehdy, pokud rizika operace a související anestezie nepřevýší snížení rizika iktu v důsledku operace. Navíc může KEA chránit před zhoršování neurokognitivních funkcí. Nejobávanějšími komplikacemi jsou úmrtí a perioperační iktus, může dojít i k infarktu myokardu, významný je rovněž mozkový hyperperfuzní syndrom [(92)]. Anestezie je možná celková, regionální (krční epidurální, nebo povrchní, intermediální nebo hluboký krční blok či jejich kombinace), nebo lokální infiltrační anestezie. Každý postup však vyžaduje zajistit dostatečnou oxygenaci a normokapnii, přiměřený krevní tlak a volnou žilní drenáž mozku. Klinickým neurologickým vyšetřením u pacientů při vědomí a/nebo přístrojovými technikami je rovněž nutné ověřit dostatečnost mozkového průtoku ke stanovení nutnosti zavedení zkratu. Na základě provedených studií se doporučuje volit techniku anestezie individuálně podle potřeby, nejbezpečnější jsou celková anestezie se selektivním zavedením zkratu podle monitorování dostatečnosti mozkové perfuze, nebo povrchní a/ nebo intermediální krční blok [(93, 94)]. Zdá se, že regionální anestezie je ekonomičtější [(95)].

Na našem pracovišti provádíme tyto operace od roku 2000. V průběhu let se vyvíjela jak chirurgická tak i anesteziologická technika. Zpočátku jsme upřednostňovali celkovou anestezii, postupem času jsme ji však stále více nahrazovali anestezií lokální – hlubokým intermediálním krčním blokem nebo povrchovou infiltraci. V současné době jednoznačně převažuje povrchová infiltrace operačního pole 1% roztokem mezokainu. V průběhu výkonu monitorujeme vitální funkce pacientů, neurologický stav pak „mačkáním míčku“ kontralaterální rukou. Monitoring standardně doplňujeme měřením cerebrální oxymetrie.

Výsledky u více než 100 pacientů jsou však velmi heterogenní a doposud nám neumožňují postulovat jakékoliv závěry [96].

5. Koncept Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)

Moderní anestezie zdaleka neznamená jen „uspat a probudit“ pacienta na operačním sále. Koncept perioperační medicíny předurčuje anesteziologa k tomu, aby se stal odborníkem, který účelně koordinuje medicínské činnosti před, během a bezprostředně po operačním výkonu prováděném v celkové nebo regionální anestezii. ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) je proto logickým vyústěním těchto efektivních, erudovaných, Evidence Based Medicine (EBM) respektujících postupů, které zajistí pacientovi podstupujícímu rozsáhlý operační výkon, co nejkratší hospitalizaci s minimem nežádoucích komplikací. ERAS je znám od počátku 90. let minulého století, jejím zakladatelem a propagátorem je Henrik Kehlet, profesor chirurgie a perioperační medicíny v Rigshospitalet, universitní nemocnici v Kodani v Dánsku [(97)]. Založil také společnost ERAS Society (www.erassociety.org), která sdružuje chirurgy, anesteziology, intenzivisty a internisty a jejím cílem je změnit pohled na perioperační péči s důrazem na časné zotavení po rozsáhlých chirurgických výkonech změnou v přístupu v přípravě pacienta na výkon, k vlastnímu výkonu, parenterální analgezii, infuzní terapii, perioperační nutrici a efektivní rehabilitaci, za předpokladu stabilního a kompenzovaného kardiovaskulárního systému pacienta. Koordinátorem všech těchto postupů má být anesteziolog, který volí optimální formu edukace, premedikaci, anestetika, reaguje na změny vitálních funkcí během výkonu, hydratuje pacienta a volí vhodnou analgezii [(98)].

V době svého vzniku na počátku 90. let minulého století byl fast-track určen především pro pacienty, kteří podstupovali rozsáhlý výkon v dutině břišní z důvodu onkologických onemocnění, velmi rychle však byly jeho principy využity i v ostatních oblastech chirurgie [(99)]. Po více než dvaceti letech od svého vzniku byl ERAS úspěšně zaveden do většiny dospělých i dětských operačních oborů. Základní ideou koncepce ERAS je, že okamžitého zlepšení perioperační péče lze dosáhnou důsledným uplatňováním šetrných postupů, které vycházejí z EBM, z nichž řada je léta známá často i užívána [100]. „K úspěšnému zvládnutí závažných stavů nestačí jen nejnovější technika a farmaka, mnohem důležitější je jejich propojení a vzájemná účelná koordinace.“ (DM Berwick, President Institute for Healthecare Improvement, Boston, USA). Jak prokázala pracovní skupina Evidence Based Medicine in Surgery (EBMS) kanadské Canadian Association of General Surgeons (CAGS) a americké American College of Surgeons (ACS), nezbytná je spolupráce celého týmu, především pak anesteziologa a chirurga [98,100].

Základním předpokladem je výběr anestetika. Všechna moderní anestetika mají široký bezpečností profil, snadné dávkování a minimum nežádoucích účinků. Jsou minimálně kardiodepresivní a histamin uvolňují v nepatrném množství (s výjimkou thiopentalu a atrakuria). Inhalační anestetika sevofluran a desfluran poskytují dostatečnou hloubku anestezie s minimem nežádoucích účinků, metabolicky nezatěžují játra ani ledviny. Desfluran je díky své minimální rozpustnosti v tucích velmi vhodný i pro obézní pacienty, seniory a operační výkony přesahující několik hodin [55-57]. Výhodou sevofluranu je možnost využít jej pro inhalační úvod dětí i dospělých. Nedepolarizující svalové relaxans rokuronium je především díky možnosti okamžité a trvalé reverze účinku sugammadexem bezpečné v situacích předpokládané obtížné intubace i v prevenci pooperační reziduální kurarizace (PORC)[65,101]. Široký výběr opioidů uspokojí všechny požadavky anesteziologa na účinnou a bezpečnou perioperační analgezii. Konkrétní výběr anestetik závisí na zkušenosti anesteziologa a konkrétní klinické situaci.

I přes správně vedenou anestezii se v poslední dekádě stále častěji setkáváme s pooperační kognitivní dysfunkcí (POCD). POCD patří k velmi diskutovaným tématům především v souvislosti s pooperačními komplikacemi, delší hospitalizací a nákladnější léčbou. POCD se vyskytuje u přibližně 10 – 30 % pacientů. Příčinami bývá věk (> 70 let), změna prostředí, přerušené každodenní stereotypy, spánková inverze, poruchy metabolismu glukózy, ateroskleróza a abusus návykových látek. Přispívá k tomu i vlastní operační výkon často s následným rozvojem systémové zánětlivé reakce organismu na zátěž (SIRS). SIRS je charakterizovaný mimo jiné i kapilárním leakem (nelze tedy vyloučit lehký difuzní edém mozku) nebo kolísavý srdeční výdej s krátkodobými epizodami mozkové hypoperfuze (při manipulaci v dutině hrudní velmi pravděpodobné změny preloadu i afterloadu). Popsán byl i negativní účinek na CNS inhalačních anestetik izofluranu a sevofluranu. Spolufaktory rozvoje POCD jsou i opioidní analgetika, nedostatečná analgezie a opožděná rehabilitace. Zkoumá se souvislost mezi POCD a některými anestetiky (propofol, sevofluran) podaných v době zrání mozkové tkáně, tedy v raném dětství. Přesná příčina není doposud známa. Diagnostika je velmi složitá a opírá se řadu specializovaných neuropsychologických testů. POCD je nutné odlišit od pooperačního deliria (postoperative delirium – POD). POD klasicky nastupuje v průběhu prvních tří dnů po operaci a zpravidla spontánně odeznívá v průběhu dalších dní. POCD se rozvíjí v odstupu týdnů až let po zákroku a zpravidla nikdy nedojde k jeho plné úpravě [102-104].

Zásadní význam v koncepci ERAS má vhodně zvolená tekutinová strategie. Bylo prokázáno, že optimalizace tekutinové bilance a dosažení submaximálního tepového objemu dle echografické kontroly nevede k lepším léčebným výsledkům než podávání tekutin dle váhy pacienta s vyrovnanou pooperační tekutinovou bilancí. Již řadu let je známo, že pozitivní kumulativní bilance tekutin vede k rozpadu chirurgických anastomóz a je nezávislým predikátorem mortality. Bylo také opakovaně prokázáno, že v rámci perioperační péče nepředstavují balancované koloidy pro pacienta žádné závažné riziko, naopak, jejich uvážlivým podáním lze zkrátit hospitalizaci a zlepšit léčebné výsledky. K hrazení běžných ztrát využíváme balancované krystaloidní roztoky [105-107]. Podstatnému ovlivnění léčebných výsledků alogenní krevní transfuzí bylo věnováno samostatné téma v této práci [34,35].

Kvalitní perioperační analgezie je jednou ze součástí moderního pojetí péče o pacienta nejen v koncepci ERAS [108,109]. Nedostatečná analgezie aktivuje cestou aferentních i eferentních nervových drah neurohumorální a zánětlivou reakci organismu, která ve svých důsledcích vede k hypoperfuzi orgánů a má za následek horší hojení rány, poruchu kognitivních funkcí (POCD) i vyšší pooperační morbiditu. Bylo prokázáno, že opioidy v perioperačním období významně přispívají k rozvoji POCD především u pacientů starších 60 let. Způsobují poruchy spánku, spolupodílejí se na rozvoji pooperačního ileu, zpomalují dynamiku pacientů a mohou způsobit vznik syndromu z odnětí. Mnohem vhodnější se tedy jeví neopioidní analgetika v monoterapii nebo kombinacích. Rozsáhlé multicentrické studie neprokázaly rozdíl ve výskytu POCD u pacientů, kterým byla podávána systémová nebo lokální analgezie v perioperačním období [110].

Neméně důležitou součástí ERAS je perioperační nutriční péče, která by se měla zaměřit především na detekci předoperačně přítomné malnutrice a možných problémů s výživou pooperačně (Reillyho nutriční skóre, index nutričního rizika), kompenzaci perioperační hyperglykémie a zvládnutí inzulinové rezistence vhodně zvoleným předoperačním podáváním karbohydrátových roztoků (sipping) a časnou enterální výživu [111,112].

Důslednou péčí o tělesnou teplotu pacienta během výkonu ohříváním podávaných roztoků a zahříváním pacienta lze efektivně předcházet perioperační hypotermii, která sebou nese řadu závažných komplikací. Patří mezi ně porucha acidobazické rovnováhy, hemokoagulační porucha a infekce v místě chirurgické rány [17,113,114].

Správná psychologická příprava pacienta k operačnímu výkonu, dobrá informovanost a anxiolytika ve večerní premedikaci může společně s dalšími opatřeními zlepšit léčebné výsledky a zkrátit hospitalizaci [115,116].

ERAS se tak svou komplexností a finanční nenáročností stává výzvou pro všechny vnímavé anesteziology, kteří se nespokojí s pouhým „uspáváním“, ale kterým záleží na skutečném osudu jejich nemocných. Úzká spolupráce mezi anesteziologem a chirurgem umožňuje optimalizovat léčebný postup a eliminovat nežádoucí účinky jednotlivých kroků.

6. Vlastní práce – přehled nejvýznamnějších publikací komentovaných v textu

14) Durila M., Lukáš P., Pelichovská M., **Vymazal T.**, Význam tromboelastografie (TEG) a tromboelastometrie (ROTEM) na jednotke intenzivné starostlivosti., *Anest.Intenziv.Med.*, 25, 2014, č.3, s 216-21

17) Durila M, Lukáš P, Astraverkhava M and **Vymazal T**. Evaluation of fibrinogen concentrates and prothrombin komplex concentrates on coagulation changes in a hypothermic in vitro model using thromboelastometry and thromboelastography. *The Scand J of Clin and Lab Investigation*. 2015; 75: 407-414. (IF 2,03)

18) Durila M, Teslík L, Astraverkhava M, **Vymazal T**. Úloha antitrombínu a tromboelastometrie v manažmente počínajúcej diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie po peripartálnej hysterektómii. *Anest Intenziv Med.*, 2016. č.2, s. 75-77.

19) Durila M, Lukáš P., Astraverkhava M., Berousek J., Zabrodsky M and **Vymazal T.** Tracheostomy in intensive care unit patients can be performed without bleeding complications in case of normal thromboelastometry results (EXTEM CT) despote increased PT-INR: a prospective pilot study. *BMC Anestesiology*. 2015. DOI: 10.1186/s12871-015-0073-1. (IF 1,334)

20) Astraverkhava M, Durila M and **Vymazal T.** Thromboelastometry-based Coagulation Assessment Reduces Plasma and Platelet Consumption in ICU Patients: A Clinical Analysis and Literature Search. *J Hematom Trombo Dis*. 2016,4:1. http://dx.doi.org/10.4172/2329-8790.1000233 (2015 IF 0,8)

29) **Vymazal T**, Filaun M, Horáček M. Impact of retransfusion of blood processed in cell-saver on coagulation versus cardiopulmonary bypass: a prospective observational study using thromboelastography. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015, 159(1):131-134. (IF 1,66)

34) **Vymazal, T.**, Horáček, M., Duřpekt, R., Hladíková, M., Cvachovec, K.: Is Allogeneic Blood Transfusion a Risk Factor for Sternal Dehiscence in Cardiac Surgery – A Prospective Observational Study, *Int.Heart Journal,* Vol 50, No.5, 601-608, Sept.2009. (IF 1,04)

35) **Vymazal T.** Massive hemorrhage management – a best evidence topic report. T*her Clin Risk Manag*. 2015. 1107-1111. DOI http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S88878. (IF 1,903)

43) **Vymazal T.**, Minimally invasive approach to calcified aortic valve replacement: Anaesthetic considerations. *Indian Journal of Anesthesia*. 2015. 59:6:338-341.

44) **Vymazal T.**, Alternativní mininvazivní přístupy při náhradě kalcifikované aortální chlopně. *Anest. intenziv. Med.,* 24, 2013, č. 5, s. 321-325.

45) Veselka J, Šetina M, Malý M, Linhartová K, Hájek P, **Vymazal T**, Bruschi G. Přímá transaortální implantace chlopně do aortální pozice u nemocného po chirurgické revaskularizaci myokardu. *Cor Vasa* 2011, 53(10)574-575.

55) **Vymazal T.** Desfluran-neprávem Popelkou. *Anes. Intenz. Med.* 2013, 24, č.3, s.151-3.

56) Marešová D., **Vymazal T.** Desfluran umožňuje snadné provedení wake-up testu při operaci skoliózy u dětí –kasuistika. *Anest. intenziv. Med.*, 24, 2013, č. 4, s. 237-239.

57) Bicek V, **Vymazal T.** Desfluran jako vhodné inhalační anestetikum u pacientky s těžkou formou myasthenia gratis. *Anest. intenziv. Med.*, 24, 2013, č. 2, s. 160-162.

65) **Vymazal T.**, Krecmerova M, Bicek V., Lischke R. Feasibility of full and rapid neuromuscular blockade recovery with sugammadex in myasthenia gravis patiens undergoing surgery – the serie of 117 cases. Ther Clin Risk Manag. 2015 Oct 15;11:1593-6. doi: 10.2147/TCRM.S93009. eCollection 2015

66) **Vymazal T**, Horáček M, Bicek V, Filaun M, Myasthenia gravis a anestezie – nový, bezpečnější postup, *Anest Intenziv Med.*, 25, 2014, č.1, s. 21-24.

67) Horáková L, Hegedusová M, Kozák Š, **Vymazal T.** Obtížné zajištění dýchacích cest. Tři kazuistiky se šťastným koncem. *Anest Intenziv Med.*, 24, 2013, č.6, s.

68) Brabcová M., **Vymazal T.** Úspěšné použití sugammadexu u pacienta s morbidní obezitou s dechovou nedostatečností po předchozí operaci. *Anest. intenziv. Med.*, 24, 2013, č. 2, s. 157-159.

78) Krecmerova M, Schützner J and **Vymazal T.** Is laryngeal mask airway in open tracheal surgery safe and effective ? - a retrospective analysis of 54 cases. *Journal of Anesthesia.* 2016. Under review

79) Bicek V, Krečmerová M, Ungermannová V, **Vymazal** T., První zkušenosti s biluminální fibrooptickou kanylou Vivasight ETView ® v hrudní chirurgii - Pilot experience with a double-lumen fiberoptic tube Vivasight ETView ® in thoracic surgery, *Anest Intenziv Med.*, 25, 2014, č.4, 274-6.

88) F. Petřík, A. Grandcourtová, M. Krečmerová, **T. Vymazal**, F. Mošna, V. Bicek, M. Lekeš, M. Marel. Plicní alveolární protenóza: Laváž celých plic s podporou mimotělní membránové oxygenace, *Stud. Pneumol.Phthiseol.*, 73, 2013, č. 5, s. 174–178. (práce oceněna jako nejlepší publikace časopisu roku 2013)

89) Krecmerova M, Mosna F, Bicek V, Petrik F, Grandcourtova A, Lekes M and **Vymazal T.** Extracorporeal membrane oxygenation to support repeated whole-lung lavage in a patient with pulmonary alveolar proteinosis in life threatening dyspnoe – a case report. *BMC Anesthesiology*.2015, 15:173. DOI: 10.1186/s12871-015-0152-3

90) **Tomas Vymazal** and Martina Krecmerova. Respiratory Strategies and Airway Management in Patients with Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Review. *BioMed Research International*. 2015. doi:10.1155/2015/639543.

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

108) **Vymazal T.,** Fast-track is more than physiological anaesthesia. *Heart, Lung and Vessels*, Vol 6, No 2, 2014.

109) **Vymazal T**, Fast-track není jen fyziologická anestézie, *Anest Intenziv Med.,* 25, 2014, č.2, s. 82-87.

7. Literatura

1) Stassen JM, Arnout J, Deckmyn H.The hemostatic system. *Curr Med Chem.* 2004 Sep;11(17):2245-60.

2) Arnout J, Hoylaerts MF, Lijnen HR. Haemostasis. *Handb Exp Pharmacol.* 2006;(176 Pt 2):1-41.

3) Harrison´s Principles of internal medicine, 17th edition, The McGraw-Hill Companies, ISBN 978-0-07-146633-2, strany 364, 365, 367, 736, 739

4) Svenmarker S. The inflammatory response to recycled pericardial suction blood and the influence of cell-saving. Scand Cardiovasc J. 2003 Jun, 37 (3): 158-164

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

6) Palsgaard-Van Lue A, Strom H, Lee MH. Cellular, hemostatic and inflammatory parameter of the surgical stress response in pigs undergoing partial pericardectomy via open thoracotomy or thoracoscopy. Surg Endosc 2007, 21: 185-792

7) Hunt BJ. Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. Ann Thorac Surg 1998, 65: 712-718

8) Dixon B, Santamaria J, Campbell D. Coagulation activation and organ dysfunction following cardiac surgery. Chest 2005, 128:229-236

9) Paparella D, Bister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: A review. Intensive Care Med 2004, 30:1873-81

10) Khalil PN, Ismail M, Kalmar P. Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity after cardiopulmonary bypass. Tromb Haemost 2004, 92 (3): 568-74

11) Campbell J, Holland C, Richens D. Impact of salvage during cardiac surgery on the thrombelastometric coagulation profile: a pilot study, Pefusion 2012 May, 27 (3): 221-4

12) Griffee MJ., Coagulation management in massive bleeding, 2010 Curr Opin Anaesthesiol 23: 263-268

13) Wasowicz M, McCluskey SA, Wijeysundera DN. The incremental value of trombolelastography for prediction of excessive blood loss after cardiac surgery: An observational study. Anesth Analg 2010, 111:331-8

14) Durila M., Lukáš P., Pelichovská M., **Vymazal T.**, Význam tromboelastografie (TEG) a tromboelastometrie (ROTEM) na jednotke intenzivné starostlivosti., *Anest.Intenziv.Med.*, 25, 2014, č.3, s 216-21

15) M.Horáček, K.Cvachovec, The effects of cardiopulmonary bypass with hollow fibre membráně oxygenator on blood clotting measured by tromboelastography, Physiol Res 2002, 51: 145-150, ISSN 0862-8408

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

17) Durila M, Lukáš P, Astraverkhava M and **Vymazal T.** Evaluation of fibrinogen concentrates and prothrombin komplex concentrates on coagulation changes in a hypothermic in vitro model using thromboelastometry and thromboelastography. *The Scand J of Clin and Lab Investigation.* 2015; 75: 407-414.

18) Durila M, Teslík L, Astraverkhava M, **Vymazal T.** Úloha antitrombínu a tromboelastometrie v manažmente počínajúcej diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie po peripartálnej hysterektómii. *Anest Intenziv Med.,* 2016. č.2, s. 75-77.

19) Durila M, Lukáš P., Astraverkhava M., Berousek J., Zabrodsky M and **Vymazal T.** Tracheostomy in intensive care unit patients can be performed without bleeding complications in case of normal thromboelastometry results (EXTEM CT) despote increased PT-INR: a prospective pilot study. *BMC Anestesiology.*2015. DOI: 10.1186/s12871-015-0073-1.

20) Astraverkhava M, Durila M and **Vymazal T.** Thromboelastometry-based Coagulation Assessment Reduces Plasma and Platelet Consumption in ICU Patients: A Clinical Analysis and Literature Search. *J Hematom Trombo Dis.* 2016,4:1. http://dx.doi.org/10.4172/2329-8790.1000233

21) Rahe-Meyer N, Salomon C, Tokuno ML. Comparative assesment of coagulation changes induced by two different types of heart-lung machine. Artificial Organs 2009, 34(1):3-12

22) Karkouti K, McCluskey AS, Syed S. The influence of perioperative coagulation status on postoperative blood loss in complex cardiac surgery: A prospective observational study. Anesth Analg 2010, 110:1533-40

23) Miller BJ, Gibbon JH, Greco VF, Smith BA, Cohn CH, Allbritten FF. The production and repair of interatrial septal defects under direct vision with the assistance of an extracorporeal pump-oxygenator circuit. J Thorac Surg. 1953 Dec;26(6):598-616; discussion 631-2.

24) Navratil J. Cardiac surgery with extracorporeal circulation]. Cas Lek Cesk. 1959 Dec 24;98:1601-7. Czech.

25) Westenberg M, Coronary surgery without cardiotomy suction and autotransfusion reduces the postoperative systemic inflammatory response. Ann Thorac Surg 2004, 76: 435-38

26) Borut J, Procoagulant state in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. International Heart Journal 2009, 50 (5): 591–599

27) Lonský V, Mimotělní oběh v klinické praxi, Grada 2004, ISBN 80-247-0653-9

28) Julian OC, Lopez-Belio M, Dye WS et al. The median sternal incision in intracardiac surgery with extracorporeal circulation: a general evaluation of its use in heart surgery. Surgery 1957; 42: 753

29) **Vymazal T**, Filaun M, Horáček M. Impact of retransfusion of blood processed in cell-saver on coagulation versus cardiopulmonary bypass: a prospective observational study using thromboelastography. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015, 159(1):131-134.

30) Sirvinskas E et al. Influence of residual blood autotransfused from cardiopulmonary bypass circuit on clinical outcome after cardiac surgery. Perfusion 2005; 20(2): 71-5

31) Rogers MAM, Blumberg N, Saint SK et al. Allogeneic blood transfusions explain increased mortality in women after coronary artery bypass graft surgery. Am Heart J 2006; 152(6): 1028-1034

32) Brand A. Immunological aspects of blood transfusions. Transpl Immunol 2002;10:183-190

33) Raghavan M. et al. Anemia, allogenic blood transfusion and immunomodulatinon in the critically ill. Chest 2005; 127(1): 295-307

34) **Vymazal, T.,** Horáček, M., Duřpekt, R., Hladíková, M., Cvachovec, K.: Is Allogeneic Blood Transfusion a Risk Factor for Sternal Dehiscence in Cardiac Surgery – A Prospective Observational Study, *Int.Heart Journal,* Vol 50, No.5, 601-608, Sept.2009.

35) **Vymazal T.** Massive hemorrhage management – a best evidence topic report. T*her Clin Risk Manag*. 2015. 1107-1111. DOI http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S88878.

36) Kallenbach, K., Karck, M. Percutaneous aortic valve implantation – contra. *Herz.*, 2009 34, 2, p. 130–139.

37) Walther, T., Arsalan, M., Blumenstein, J., van Linden, A., Kempfert, J. Aortic stenosis in high-risk patients : Surgical therapy. *Herz.*, 2013, 38, 2, p. 112–117.

38) Nishida, T., Tominaga, R. A look at recent improvements in the durability of tissue valves. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2013, Jan 24. [Epub ahead of print].

39) Lalmand, J., Lalmand, M. Aortic stenosis in the elderly: Chat to monitor, when and how to treat? The place of TAVI. *Rev. Med. Brux.*, 2012, 33, 4, p. 283–290.

40) Thielmann, M., Wendt, D., Eggebrecht, H., Kahlert, P., Massoudy, P., Kamler, M., Erbel, R., Jakob, H., Sack, S. Transcatheter aortic valve implantation in patients with very high risk for conventional aortic valve replacement. *Ann. Thorac. Surg.*, 2009, 88, 5, p. 1468–1474.

41) Kočka, V., Widimský, P., Toušek, P., Červinka, P., Bednář, F., Línková, H., Rýdlová, M., Laboš, M., Ulman, J., Jirásek, K., Straka, Z. Katetrizační implantace aortální chlopně (TAVI) typu VoreValve – první zkušenosti ve FNKV, výhody a úskalí nové metody. *Cor. Et Vasa.*, 2010, 52, Suppl 1, p. 70–75.

42) Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Barón- Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M. A., et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2012, 42, 4, p. S1–44.

43) **Vymazal T.**, Minimally invasive approach to calcified aortic valve replacement: Anaesthetic considerations. *Indian Journal of Anesthesia.* 2015. 59:6:338-341.

44) **Vymazal T.**, Alternativní mininvazivní přístupy při náhradě kalcifikované aortální chlopně. *Anest. intenziv. Med.,* 24, 2013, č. 5, s. 321-325.

45) Veselka J, Šetina M, Malý M, Linhartová K, Hájek P, **Vymazal T**, Bruschi G. Přímá transaortální implantace chlopně do aortální pozice u nemocného po chirurgické revaskularizaci myokardu. *Cor Vasa* 2011, 53(10)574-575.

46) Jakobsson, J. Desflurane: A clinical update of a third-generation inhaled anaesthetic. *Acta Anaesthesiol. Scand.,* 2012, 56, p. 420–432.

47) Sutton, T. S. et al. Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patiens to desflurane. *Anesth. Analg.,* 1991, 73, p. 180–185.

48) Nickalls, R. W. et al. Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man. *Br. J. Anaesth.*, 2003, 91, p. 170–174.

49) Beaussier, M. et al. Haemodynamisc stability during moderate hypotensive anaesthesia for spinal surgery. A comparison between desflurane and isoflurane. *Acta Anaesthesiol. Scand.,*
2000, 44, p. 1154–1159.

50) Dexter, F. et al. Comparison between desflurane and isoflurane or propofol on time to following commands and time to discharge. A meta-analysis. *Anaesthesiology*, 1995, 83, p. 77–82.

51) Macario, A. et al. Meta-analysis of trials comparing postoperative recovery after anesthesia with sevoflurane or desflurane. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2005, 62, p. 63–68.

52) Golembiewski, J. Economic considerations in the use of inhaled anesthetic agents. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2010, 67, p. 9–12.

53) Juvin, P. et al. Postoperative recovery after desflurane, propofol or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: a prospective randomized study. *Anaesth. Analg.*, 2000, 91, p. 714–719.

54) Bilotta, F. et al. Early postoperative cognitive recovery and gas exchange patterns after balanced anesthesia with sevoflurane or desflurane in overweight and obese patiens undergoing craniotomy: a prospective randomized trial. *J. Neurosurg. Amaesthesiol.*,
2009, 21, p. 207–213.

55) **Vymazal T.** Desfluran-neprávem Popelkou. *Anes. Intenz. Med.* 2013, 24, č.3, s.151-3.

56) Marešová D., **Vymazal T.** Desfluran umožňuje snadné provedení wake-up testu při operaci skoliózy u dětí –kasuistika. *Anest. intenziv. Med.*, 24, 2013, č. 4, s. 237-239.

57) Bicek V, **Vymazal T.** Desfluran jako vhodné inhalační anestetikum u pacientky s těžkou formou myasthenia gratis. *Anest. intenziv. Med.*, 24, 2013, č. 2, s. 160-162.

58) Černý, V., Adamus, M., Cvachovec, K., Ševčík, P., Herold, I. Anestezie v České republice 2010 – jednodenní prospektivní observační dotazníková studie. *Anest. intenziv. Med.*, 2011, 22, p. 5–12.

59) McGrogan, A., Sneddon, S., de Vries, C. S. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. Neuroepidemiology, 2010, 34, p. 171–183.

60) Jani-Acsadi, A., Lisak, R. P. Myasthenia Gravis. *Current Treatment Options in Neurology*, 2010, 12, p. 231–243.

61) Gritti, P., Sgarzi, M., Carrara, B., Laterna, L. A., Novellino, L., Spinelli, L. et al. A standardized protocol for the perioperative management of myasthenia gravis patients. Experience with 110 patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2012, 56, p. 66–75.

62) Sungur, Ulke Z., Yavru, A., Camci, E., Ozkan, B., Toker, A., Senturk, M. Rocuronium and sugammadex in patients with myasthenia gravis undergoing thymectomy. *Acta Anaesthesiol.*
Scand., 2013, publikováno elektronicky předem (doi: 10.1111/ aas.12123).

63) Kiss, G., Lacour, A., d'Hollander, A. Fade of train-of-four ratio despite administration of more than 12 mg kg-1 sugammadex in a myasthenia gravis patient receiving rocuronium. *Br. J. Anaesth.*, 2013, 110, p. 854–855.

64) Krečmerová M, Bicek V: Pacient s myasthenia gravis. In: Tomáš Vymazal a kol. *Doporučené postupy pro podávání anestezie dětem a dospělým.* Mladá fronta 2015. s. 60–64.

65) **Vymazal T.**, Krecmerova M, Bicek V., Lischke R. Feasibility of full and rapid neuromuscular blockade recovery with sugammadex in myasthenia gravis patiens undergoing surgery – the serie of 117 cases. Ther Clin Risk Manag. 2015 Oct 15;11:1593-6. doi: 10.2147/TCRM.S93009. eCollection 2015

66) **Vymazal T**, Horáček M, Bicek V, Filaun M, Myasthenia gravis a anestezie – nový, bezpečnější postup, *Anest Intenziv Med.*, 25, 2014, č.1, s. 21-24.

67) Horáková L, Hegedusová M, Kozák Š, **Vymazal T.** Obtížné zajištění dýchacích cest. Tři kazuistiky se šťastným koncem. *Anest Intenziv Med.*, 24, 2013, č.6, s.

68) Brabcová M., **Vymazal T.** Úspěšné použití sugammadexu u pacienta s morbidní obezitou s dechovou nedostatečností po předchozí operaci. *Anest. intenziv. Med.*, 24, 2013, č. 2, s. 157-159.

69) Krečmerová M, Bicek V, Beroušek J, Schutzner J, Vymazal T: Výkony na průdušnici. In: Tomáš Vymazal, Pavel Michálek a kol. Anestezie a pooperační péče v hrudní chirurgii. Mladá fronta. 2016. ISBN 978-80-204-3755-6. strana 259-267.

70) Liu XY, Liu FY, Wang Z, Chen G. Management and surgical resection for tumors of the trachea and carina: experience with 32 patients. *World J Surg.* 2009;33(12):2593-8.

71) Pinsonneault C, Fortier J, Donati F. Tracheal resection and reconstruction. *Can J Anesth.* 1999; 46: 439-55.

72) Sandberg W. Anesthesia and airway management for tracheal resection and reconstruction. *Int Anesthesiol Clin.* 2000; 38:55-75.

73) C. L. Chiu, B. T. Teh and C. Y. Wang. Temporary cardiopulmonary bypass and isolated lung ventilation for tracheal stenosis and reconstruction. *Br J Anaest.* 2003; 91 (5): 742-4.

74) Roman PE, Battafarano RJ, Grigore AM. Anesthesia for tracheal reconstruction and transplantation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013;26(1):1-5.

75) Hobai IA, Chhangani SV, Alfille PH. Anesthesia for tracheal resection and reconstruction. *Anesthesiol Clin.* 2012;30:709-30.

76) Dumans-Nizard V, Parquin JF, Moyer JD, Dreyfus JF, Fischler M, Le Guen M. Left double-lumen tube with or without a carinal hook: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2014; Dec 8. [Epub ahead of print]

77) J. Schützner, J. Simonek, A. Stolz, J. Kolarik, J. Pozniak, V. Bobek, P. Pafko, R. Lischke: The development of the technique of resection of the trachea – our experiences. Perspectives in Surgery. *Rozhl Chir.* 2016;95: 19-24.

78) Krecmerova M, Schützner J and **Vymazal T**. Is laryngeal mask airway in open tracheal surgery safe and effective ? - a retrospective analysis of 54 cases. *Journal of Anesthesia.* 2016. Under review

79) Bicek V, Krečmerová M, Ungermannová V, **Vymazal** T., První zkušenosti s biluminální fibrooptickou kanylou Vivasight ETView ® v hrudní chirurgii - Pilot experience with a double-lumen fiberoptic tube Vivasight ETView ® in thoracic surgery, *Anest Intenziv Med.,* 25, 2014, č.4, 274-6.

80) S.H. Rosen, B. Castleman, and A.A. Liebow, "Pulmonary alveolar proteinosis," New England Journal of Medicine, 1958. vol. 258, no. 23, pp. 1123-1142.

81) J.F. Seymour and J.J. Presneill, "Pulmonary alveolar proteinosis:progress in the first 44 years," American Journal of Respiratory Critical Care Medicine. 2002. vol. 166, no. 2, pp. 215-235.

82) I. Campo, Z. Kadija, F. Mariani, E. Paracchini, G. Rodi, F. Kojili, A. Braschi and M. Luisetti, "Pulmonary alveolar proteinosis: diagnostic and therapeutic challenges," Multidisciplinary Respiratory Medicine. 2012. vol. 7, no. 1, art. 4.

83) S. Leth, E. Bendstrup, H. Vestergaard, and O. Gilbert, "Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: Treatment options in year 2013," Respirology. 2013. vol. 18, no. 1, pp. 82-91.

84) G. Michaud, C. Reddy, and A.Ernst, "Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis," Chest. 2009. vol. 136, no. 6, pp. 1678-1681.

85) Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. Ann Intern Med. 2009 Oct 20;151(8):566-76.

86) Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS, Beiderlinden M, Biehl M et al. Protective versus Conventional Ventilation for Surgery: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. Anesthesiology 2015; 123 (1):66-78.

87) F. Bonella, P.C. Bauer, M. Griese, T.E. Wessendorf, J. Guzman, and U. Costabel, "Wash-out kinetics and efficacy of a modified lavage technique for alveolar proteinosis," European Respiratory Journal, vol. 40, no. 6, pp. 1468–1474, 2012.

88) F. Petřík, A. Grandcourtová, M. Krečmerová, **T. Vymazal**, F. Mošna, V. Bicek, M. Lekeš, M. Marel. Plicní alveolární protenóza: Laváž celých plic s podporou mimotělní membránové oxygenace, *Stud. Pneumol.Phthiseol.*, 73, 2013, č. 5, s. 174–178. (práce oceněna jako nejlepší publikace časopisu roku 2013)

89) Krecmerova M, Mosna F, Bicek V, Petrik F, Grandcourtova A, Lekes M and **Vymazal T.** Extracorporeal membrane oxygenation to support repeated whole-lung lavage in a patient with pulmonary alveolar proteinosis in life threatening dyspnoe – a case report. *BMC Anesthesiology*.2015, 15:173. DOI: 10.1186/s12871-015-0152-3

90) **Tomas Vymazal** and Martina Krecmerova. Respiratory Strategies and Airway Management in Patients with Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Review. *BioMed Research International*. 2015. doi:10.1155/2015/639543.

91) Norris, E. J. *Anesthesia for vascular surgery*. In Miller, R. D. et al. *Miller's Anesthesia*. Churchill Livingstone Elsevier, 2010, 7. vydání, p. 1985–2045.

92) Howell, S. J. Carotid endarterectomy. *Br. J. Anaesth.*, 2007, 99, 1, p. 119–131.

93) Hakl, M., Michálek, P., Ševčík, P., Pavlíková, J., Stern, M. Regional anaesthesia for carotid endarterectomy: an audit over 10 years. *Br. J. Anaesth.*, 2007, 99, 3, p. 415–420.

94) Pandit, J. J., Bree, S., Dillon, P., Elcock, D., McLaren, I. D., Crider, B. A Comparison of Superficial Versus Combined (Superficial and Deep) Cervical Plexus Block for Carotid Endarterectomy: A Prospective, Randomized Study. *Anesth. Analg.*, 2000, 9, 4, p. 781–786.

95) Coppi, G., Moratto, R., Ragazzi, G., Nicolosi, E., Silingardi, R., Benassi Franciosi, G., Rambaldi, M., Navi, A., Ciardullo, A. V. Effectiveness and safety of carotid endarterectomy under remifentanil. *J. Cardiovasc. Surg.* (Torino), 2005, 46, 4, p. 431–436.

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

97) Urbach DR, Barter NN: Reducing variation in surgical care. *BMJ.* 2005. 330, p. 1401–1402.

98) White PF, Kehlet H, Neal JM, Schricker T, Carr DB: The Role of the Anesthesiologist in Fast-Track Surgery: From Multimodal Analgesia to Perioperative Medical Care. *Anaest Analg.* 2007. 104. p. 1380–1396.

99) Lyon A, Payne ChJ, MacKay GJ: Enhanced recovery programme in colorectal surgery: Does one size fit all? *World J Gastroentrol.* 2012. 40, p. 5661–5663.

100) Pawlik TM, Urbach DR, Halverson AL: Is there an association between implementation of a medical team training program and surgical mortality? Evidence-Based Reviews in Surgery Group. *Can J Surg.* 2013. 56, p. 65–68.

101) Keating GM. Sugammadex: A Review of Neuromuscular Blockade Reversal. Drugs. July 2016, Volume 76, Issue 10, pp 1041-1052

102) Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, et al.: Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003 Mar; 47(3): 260–266.

103) Rasmussen LS: Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006 Jun; 20(2): 315–330. The risk of POCD increases with age, and the type of surgery is also important because there is a very low incidence associated with minor surgery. Regional anaesthesia does not seem to reduce the incidence of POCD.

104) Krenk L, Rasmuseen LS, Kehlet H: New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010 Sep; 54(8): 951–956.

105) Miller TE, Roche AM, Mythen M: Fluid management and goal-directed therapy as an adjunkt to Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). *Can J Anesth.* 2014. DOI 10.1007/s12630-014-0266-y.

106) Vincent JL, Sakr Y, Sprung ChL et al.: Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP Study. *Crit Care Med.* 2006. 34, p. 344–353.

107) Feldheiser A, Conroy P, Bonomo T, Cox B, Garces TR, Spies C: Anaesthesia Working Group of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society; Enhanced Recovery After Surgery Society. Development and feasibility study of an algorithm for intraoperative goaldirected haemodynamic management in noncardiac surgery. *J Int Med Res.* 2012. 40, p. 1227–1241.

108) **Vymazal T.**, Fast-track is more than physiological anaesthesia. *Heart, Lung and Vessels,* Vol 6, No 2, 2014.

109) **Vymazal T**, Fast-track není jen fyziologická anestézie, *Anest Intenziv Med.*, 25, 2014, č.2, s. 82-87.

110) Rafal N: Epidural technique for postoperative pain: gold standard no more? *Reg Anest Pain Med.* 2012. 37, 310–317.

111) Nygren J, Thacker J, Carli F, Fearon KC, Norderval S, Lobo DN, Ljungqvist O, Soop M, Ramirez J: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society, for Perioperative Care; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN); International Association for Surgical Metabolism and Nutrition (IASMEN). Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surg.ery (ERAS(®)) Society recommendations. *World J Surg.* 2013, 37, p. 285–305.

112) Lassen K, Coolsen MM, Slim K, Carli F, de Aguilar-Nascimento JE, Schäfer M, Parks RW, Fearon KC, Lobo DN, Demartines N, Braga M, Ljungqvist O, Dejong CH: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society, for Perioperative Care; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN); International Association for Surgical Metabolism and Nutrition (IASMEN). Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg.* 2013. 37, p. 240–258.

113) Kurz A: Thermal care in the perioperative period. *Best Practice and Research in Anaesthesiology*. 2008, 22: 39–62.

114) Beuran M, Iordache FM: Damage control surgery–physiopathological benchmarks. *J Med Life*. 2008 Apr-Jun; 1(2): 96–100. Review.

115) Li C, Carli F, Lee L, Charlebois P, Stein B, Liberman AS, Kaneva P, Augustin B, Wongyingsinn M, Gamsa A, Kim DJ, Vassiliou MC, Feldman LS: Impact of a trimodal prehabilitation program on functional recovery after colorectal cancer surgery: a pilot study. *Surg Endosc.* 2013. 27, p. 1072–1082.

116) Sorrel JM: Postoperative cognitive dysfunction in older adults: a call for nursing involvement. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2014 Nov; 52(11): 17–20.

14

KAZUISTIKY

Význam tromboelastografie (TEG) a tromboelastometrie (ROTEM) na jednotke intenzívnej starostlivosti

Durila Miroslav, Lukáš Pavel, Pelichovská Martina, Vymazal Tomáš

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, FN Motol, 2. LF UK, Praha

Anest. intenziv. Med., 25, 2014, č. 3, s. 216–221

SÚHRN

Bežným javom u pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti je laboratórna koagulopatia v zmysle predĺžených koagulačných vyšetrení, ako je INR a APTT. Metóda tromboelastografie (TEG) a rotačnej tromboelastometrie (ROTEM) je používaná už od minulého storočia v rôznych oblastiach medicíny. Na rozdiel od bežných testov zohľadňuje v procese zrážania aj funkciu ďalších zložiek krvi, hlavne trombocytov. V našom článku chceme poukázať na význam TEG/ROTEM v intenzívnej medicíne. Prezentujeme prípady pacientov, kde sa táto metodika ukázala ako spoľahlivejšia než bežné testy, a to jak predoperačne, pooperačne či v diferenciálnej diagnostike krvácavých stavov. Pomocou tejto metodiky sme v týchto, ale aj v mnohých iných prípadoch, boli schopní vyhnúť sa zbytočnému podávaniu mrazených plaziem a trombocytárnych náplavov, ktoré by boli pacientovi podané ku korekcii laboratórnej koagulopatie z mnohých dôvodov. Znížili sme tým nielen riziko súvisiace s podaním spomínaných transfúznych prípravkov pacientovi, ale ušetrili sme aj značné finančné prostriedky.

KLÍČOVÁ SLOVA

tromboelastografia (TEG) – rotačná tromboelastometria (ROTEM) – koagulopatie

ABSTRACT

Durila M., Lukáš P., Pelichovská M., Vymazal T.: The importance of thromboelastography (TEG) and thrombelastometry (ROTEM) in the intensive care unit

Prolonged coagulation tests (INR and APTT) are a common occurrence in ITU patients. Thromboelastography (TEG) and rotational tromboelastometry (ROTEM) have been used since the last century in various fields of medicine. Unlike conventional laboratory tests they assess the function of other blood components especially the platelets. In this article we highlight the importance of TEG/ROTEM in intensive medicine. We present cases where this methodology proved to be more reliable than conventional tests both pre-operatively, postoperatively or in the differential diagnosis of bleeding events. Using this methodology in these and many other cases we were able to avoid unnecessary administration of frozen plasma and platelets, which would otherwise be administered to patients to correct laboratory coagulopathy of various origin. We reduced the risks associated with the administration of blood products to the patient and saved considerable financial resources.

KEYWORDS

thromboelastography – rotational tromboelastometry – coagulopathy

ÚVOD

Metóda tromboelastografie (TEG) a rotačnej tromboelastometrie (ROTEM) je metóda známa už od minulého storočia, avšak až v posledných rokoch pribúdajú štúdie, ktoré podporujú túto metodiku nielen v laboratóriu, ale aj v klinickej medicíne. Veľmi tomu napomohol rozvoj počítačovej technológie. Je známe, že pacienti v kritickom zdravotnom stave, majú často poruchu zrážania krvi rôzneho charakteru [1]. Okrem toho bežné testy často nekorelujú s výsledkami TEG [2].

V súčasnosti sa toto vyšetrenie objavilo aj v doporučených postupoch pre manažment perioperačného krvácania 2013 [3]. Avšak sila doporučení je rovnaká ako sila doporučení pre štandardné koagulačné testy (protrombinový čas-INR a APTT), a to 1C. Metoda tromboelastografie je metóda, ktorá meria viskoelastické vlastnosti koagula v procese jeho tvorby a lýzy, t.j. iniciácie, propagácie a fibrinolýzy. Možnosť získať informácie o primárnej, eventuálne sekundárnej, fibrinolýze sú vzácnou vlastnosťou tejto metodiky, ktorá je cenná predovšetkým v oblastiach, kde je riziko prítomnej fibrinolýzy vysoké, ako napr. traumatické krvácanie, operácie prostaty, neurochirurgie a porodníctvo. Na rozdiel od bežných koagulačných testov sa pri tomto vyšetrení používa plná krv (obsahuje trombocyty, erytrocyty), a teda sa zohľadňuje aj úloha ostatných zložiek krvi v procese zrážania – hlavne trombocytov. Ďalšou výhodou TEG je, že v prípade potreby je možné nastaviť vyšetrovací kanál na aktuálnu teplotu pacienta, a teda zistiť koaguláciu v podmienkach blízkych pacientovi [4]. Princíp TEG a ROTEM vyšetrení je veľmi podobný. Zmena mechanických vlastností krvi v kyvetke počas zrážania sa deteguje a zaznamená pomocou charakteristickej krivky na obrazovku počítača. Nevýhodou bežne používanej metodiky je, že nedokáže zaznamenať poruchu primárnej hemostázy – keďže v kyvetke chýba endotel a „shear stress“ prítomný v prúdiacej krvi, a rovnako nedokáže detegovať poruchu trombocytov u pacientov na antiagregačnej terapii (existujú však špeciálne testy – platelets mapping tests).

V našich kazuistikách sa chceme s čitateľmi podeliť o poznatky tejto metodiky na našom oddelení a poukázať, ako pomocou tejto metodiky sme boli schopní podať pacientovi cielenú liečbu koagulopatie v pooperačnom období, diferenciálne diagnostikovať mechanickú príčinu krvácania a zabrániť zbytočnému podávaniu mrazenej plazmy pred invazívnymi výkonmi, čo by predstavovalo pre pacienta mnohé riziká [5].

KAZUISTIKY

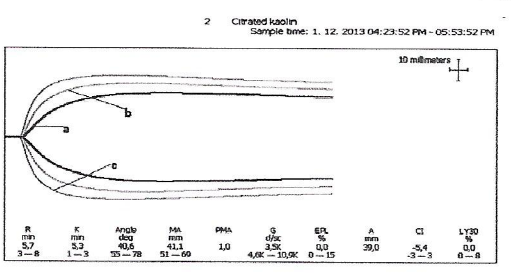
Kazuistika 1

V prvej kazuistike prezentujeme prípad pacienta, ktorý bol prijatý na naše oddelenie z dôvodu ťažkého kraniotraumatu. Pacient utrpel pád z výšky 4–5 metrov. Na vstupnom vyšetrení počítačovej tomografie (CT) boli zistené prekrvácané kontúzne ložiská pravej hemisféry mozgu, mozočku, edém mozgového kmeňa s nutnou neurochirurgickou intervenciou. Na operačnom sále pacient podstúpil výkon resekcie kontúznych ložísk a subokcipitálnu kraniektomiu so zavedením vonkajšej komorovej drenáže. Po výkonu bol pacient prijatý k pooperačnej starostlivosti na naše oddelenie. Laboratórne bola zistená trombocytopénia 64 x 10^9/l, hladina hemoglobinu (Hb) 84 g/l, fibrinogen s hladinou 2 g/l, INR 1,55 a aPTT 31,9 s.

Bola vyšetrená zrážanlivosť aj pomocou TEG. Krivka však nejaví poruchu v iniciačnej fáze zrážania, ale svedčí o pomalej propagačnej fáze a o malej sile koagula – obrázok 1 (krivka a).

Pacientovi boli podané 2 transfúzne jednotky (TU) trombocytov zo separátoru, 2 TU erytrocytárnej masy (EBR). Čerstvá mrazená plazma nebola podaná. Komorová drenáž odvádzala číri mok a vnútrolebečný tlak bol stabilný v rámci fyziologických hodnôt.

Po podaní spomínanej terapie sme znovu realizovali TEG s nálezom krivky na spodnej hranici normy – obrázok 1 (krivka b). Pacient medzitým dostal 1 500 ml koloidov k stabilizácii krvného



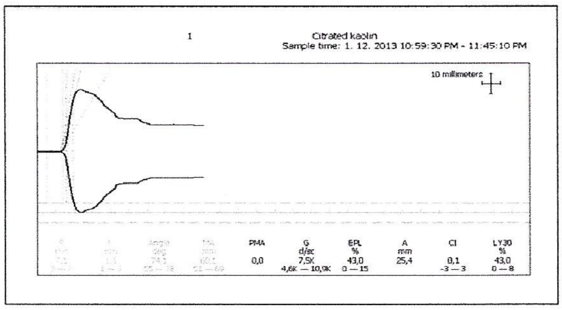
Obr. 1 **TEG krivky troch vyšetrení**
a-krivka je vstupné vyšetrenie s hodnotami parametrov na obrázku, R – reakčný čas je v norme (svedčí o iniciačnej fáze zrážania); K parameter a uhol alfa sú patologické a svedčia o spomalenej propagačnej fáze; MA – maximálna amplitúda, t.j. sila koagula, je takisto patologická a svedčí o maximálnej sile koagula (je výsledkom vzájomnej interakcie trombocytov a fibrinogenu v zrážacom procese);
b-krivka je vyšetrenie po podaní trombocytov a s hematokritom 0,25; R je v norme; K a uhol alfa sú v norme; a MA je na dolnej hranici normy 51 mm;
c-krivka je vyšetrenie po zvýšení hematokritu na 0,32; R, K, alfa sú znovu v norme a MA je 59 mm.

obehu a 500 ml kryštaloidov. Napriek podaným 2 TU EBR bol hematokrit 0,25. Podali sme ďalšie 2 TU EBR, čím sme dosiahli hematokrit 0,32 a znovu sme urobili vyšetrenie TEG, ktoré tento krát bolo úplne v norme – obrázok 1 (krivka c). Kontrolné INR bolo však mierne horšie, a to 1,67 s počtom trombocytov 101 x 10^9/l a s normálnou hladinou fibrinogénu 3,9 g/l. Na kontrolnom CT mozgu nebolo zaznamenané nové krvácanie, ale naopak primeraný pooperačný stav.

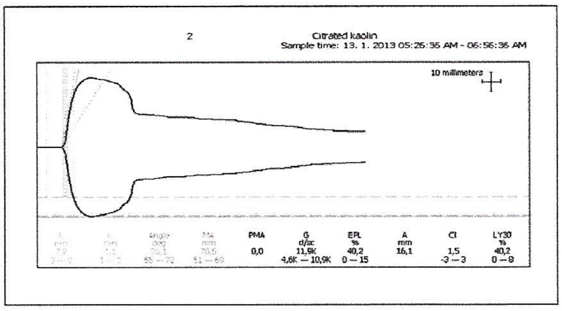
Kazuistika 2

V ďalšom prípade prezentujeme prípad polymorbidného pacienta prijatého v ťažkej sepsi-šoku a multirogánovým zlyhaním. Pacient bol diabetik II. typu s ischemickou chorobou dolných končatín, ktorému bola urobená amputácia pravej dolnej končatiny v stehne, pretože zdrojom septického stavu bola ťažká gangréna a osteomyelitída. Pooperačne bol prijatý k ďalšej starostlivosti na naše oddelenie. Pre anurické zlyhanie obličiek bola zahájená náhrada renálnych funkcií eliminačnou metódou, podpora krvného obehu noradrenalinom bola 0,6 mg/kg/min., pacient bol endotracheálne intubovaný a arteficiálne ventilovaný. V iniciálnej fáze sme k stabilizácii obehu počas cca 6 hodín podali pacientovi asi 2 000 ml kryštaloidov – bez významnejšej očakávanej odozvy obehu a 1 500 ml koloidov – s uspokojivou odozvou obehu (tetraspan 6%, 130/0,42, B Braun Melsungen AG, Nemecko).

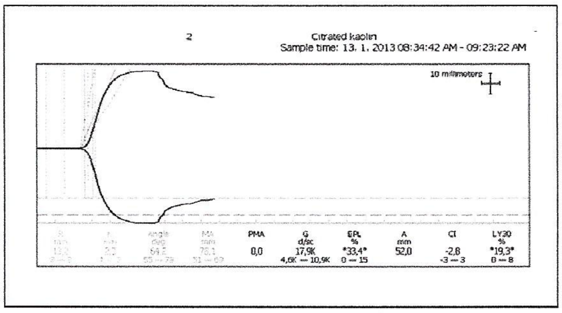
V príjmových laboratórnych výsledkoch bolo predlžené INR 1,54, APTT bolo 30,6 s, Hb 84 g/l, trombocyty 364 x 10^9/l, hladina fibrinogén 5,32 g/l, antitrombin 65%. Hodnota celkovej bielkoviny bola 59,9 g/l a albuminu 27 g/l, prokalcitonin > 100 mg/l, CRP 259,2 mg/l. Urobili sme aj TEG vyšetrenie, ktoré napriek poruche INR neukázalo poruchu v iniciačnej fáze, ba dokonca svedčí o hyperretrakcii koagula, ktorú je ale niekedy ťažké odlíšiť od reaktívnej fibrinolýzy – obrázok 2a. Keďže sme mali podozrenie na začínajúci rozvoj diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (suspektná reaktívna fibrinolýza, pokles antitrombinu, predĺžené INR), aj keď bez zjav-



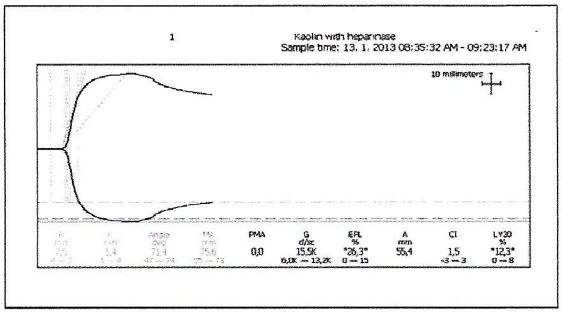
Obr. 2a **TEG krivka svedčiaca o hyperretrakcii koagula, eventuálne o reaktívnej fibrinolýze**



Obr. 2b **TEG krivka po podaní nízkomolakulárneho heparínu a 1000 jednotiek antitrombinu**
Len minimálne zlepšenie hyperretrakcie (fibrinolýza bola vylúčena nálezom koagula, ktoré bolo adherované na tŕň).



Obr. 2c **TEG krivka po podaní HAES 1500 ml, vidíme zmiernenie retrakcie**



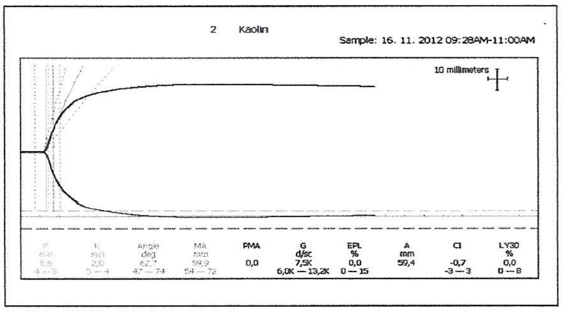
Obr. 2d **TEG krivka s heparinázou vylúčila predĺženie R na obrázku 2c z nedostatku koagulačných faktorov**
Jav sme vysvetlili možnou prítomnosťou endogénnych heparinoidov.

ných známok klinicky významného krvácania, podali sme pacientovi 1000 j Anbinexu-Grifols (antitrombin) a i napriek laboratórnej koagulopatii a pooperačnému stavu sme pacientovi podali 0,3 ml fraxiparinu i. v. Kontrolná hladina anti Xa bola 0,24. Další TEG (vyšetrený súčasne s anti Xa) bol bez zmeny v retrakcii, čím sme dospeli k záveru, že tvar „fibrinolýzy je pravdepodobne spôsobený retrakciou a nie fibrinolýzou" – obrázok 2b. Po iniciačnej fáze stabilizácie obehu sme sa teda rozhodli podať ďalších 1 000 ml tetraspanu 6% (130/0,42, B Braun Melsungen AG, Nemecko) pre jeho antiagregačné účinky [6] a na kontrolnom TEG sme pozorovali zmiernenie retrakcie koagula – obrázok 2c. Keďže bola aj predĺžená iniciačná fáza zrážania detegovaná predĺženým R, vyšetrili sme aj TEG s heparinázou k diferenciálnej diagnostike poruchy iniciačnej fázy. Heparinázová krivka bola v norme – obrázok 2d, čím sa vylúčilo podozrenie na nedostatok zrážacích faktorov a jav sme vysvetlili možnou prítomnosťou endogénnych heparinoidov, ktoré sa mohli uvoľniť do obehu po zlepšení perfúzie tkanív [7]. Aj keď musíme pripustiť možnosť, že predĺžené natívne R mohlo byť spôsobené chybou prístroja, ktorú popisuje Venema et al. [8] – čo je však pre veľkú výchylku od normy a pre prítomné zmeny aj v ostatných parametroch (hyperretrakce) málo pravdepodobné.

Čerstvá mrazená plazma nebola u tohto pacienta podaná, čím sa zabránilo zbytočnej tekutinovej bilančnej pozitivite. Ďalší deň bola hodnota INR 1,68, aPTT 31,7 s, trombocyty boli 256 x 10^9/l a hladina bielkovín sa významne nezmenila – celková bielkovina 57,6 g/l a albumin 24,9 g/l. Bez klinických známok krvácania. V nasledujúcich dňoch došlo k postupnej úprave INR i bez podávania plazmy, k obnoveniu diurézy a k stabilizácii obehu. U pacienta však pretrváva kvantitatívna porucha vedomia bez jednoznačného morfologického korelátu v. s. na podklade toxicko-metabolickej encefalopatie.

Kazuistika 3

Pacientka so systémovým ochorením lupus erythematodes a chronickou medikáciou prednizolónu podstúpila laparoskopické odstránenie žlčníka pre flegmonóznu cholecystitídu. V ten istý deň po operácii bola ale nutná reoperácia pacientky pre hemoperitoneum. Na operačnom sále bola celková krvná strata asi 2 000 ml a zavedenie centrálneho žilného katétra via v. subclavia l. dx. počas výkonu bolo veľmi komplikované. Bezprostredne po príjme na naše oddelenie je nutná obehová podpora noradrenalinom v dávke do 0,2 µg/kg/min a dominuje porucha v krvnom obraze. Laboratórne výsledky boli nasledovné: Hb 65 g/l, trombocyty 61 x 10^9/l, INR 1,14, aPTT 34,5 s, fibrinogen 2 g/l.

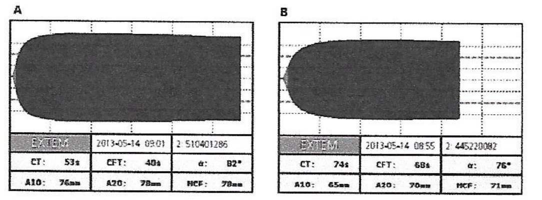


Obr. 3 **TEG krivka bez koagulopatie u krvácajúceho pacienta**
Vyvoláva podozrenie na mechanickú príčinu krvácania.

Pacientka následne dostáva EBR a trombocyty. Avšak pozvoľna progreduje obehová nestabilita a brušný drény derivuje cca 150 ml krvi/hod. Po chirurgickom konzíliu je pacientka indikovaná k ďalšej operácii s nálezom difúzneho sáknutia krvi z lôžka po cholecystektomii, kde je ponechaná Mikuliczova tamponáda. Po opätovnom prijatí na oddelenie znovu pokračuje obehová nestabilita a vzhľadom na ochorenie lupus erytematodes a krvácanie z okolia vpichov cievnych vstupov je konzultovaný hematológ, ktorý ordinuje bolus kortikoidov. Laboratórne zisťujeme pokles fibrinogénu na 1,37g/l, trombocyty 103x10^9/l a robíme vyšetrenie TEG. To je však úplne v norme – obrázok 3, čo takmer vylučuje podozrenie na koagulopatiu a robíme sonografické vyšetrenie hrudníka a brucha s nálezom fluidotoraxu vpravo. Je zavedený hrudný drén, ktorý odvádza cca 800 ml krvi a pre pokračujúce krvácanie je pacientka následne revidovaná na operačnom sále z torakotomie, kde je zistený zdroj krvácania z malej vetvy subclaviálnej artérii v. s. po komplikovanej kanylácii vena subclavia. Po ošetrení zdroja, dochádza k celkovej stabilizácii stavu. Pacientka je preložená na chirurgické oddelenie vo veľmi dobrom stave a následne prepustená domov bez komplikácii.

Kazuistika 4

V ďalšom prípade prezentujeme úlohu ROTEM pred zavedením perkutánnej endoskopickej gastrostomie (PEG) u pacienta s laboratórnou koagulopatiou. Pacient bol prijatý na oddelenie neurochirurgie pre progredujúcu bolesť v temporomandibulárnej oblasti s rozvojom trizmu a s poruchou kvality vedomia a pravostrannou hemiparézou. Bolo urobené CT mozgu a magnetická rezonancia s nálezom výrazného mozgového abscesu temporálne vľavo. Bol indikovaný neurochirurgický výkon a pacient bol pooperačne prijatý na naše oddelenie. Na sále bola urobená



Obr. 4a, b **Hodnoty nameraných parametrov sú v norme až hyperkoagulačné napriek laboratórnej koagulopatii**
CT (clotting time, ako R pri TEG) s normálnym rozmedzím 38–79 s; CFT (clot formation time, ako K pri TEG) s normálnym rozmedzím 34–159 s); ahol alfa s normálnym rozmedzím 63–83 s; MCF (maximum clot formation, ako MA pri TEG) s normálnym rozmedzím 50–71 s.

evakuácia abscesu a dekompresná kraniektomia. Pacient bol časne pooperačne extubovaný, ale pre pretrvávajúcu kvalitatívnu poruchu vedomia bola nutná reintubácia. U pacienta bola po určitom čase plánovaná výmena cievnych katétrov, zavedenie PEG a realizácia tracheostomie. V deň plánovaných výkonov sa však zistila laboratórna koagulopátia v zmysle INR 1,39. Urobili sme vyšetrenie ROTEM (obr. 4a), ktoré nepotvrdilo koagulopatiu. Pacientovi nebola podaná mrazená plazma a výkony boli realizované bez krvácavých komplikácií.

Kazuistika 5

Aj v poslednom prípade chceme poukázať na význam ROTEM pred invazívnym výkonom, ako je plánovaná tracheostomia u pacientky s laboratórnou koagulopatiou. Pacientka bola prijatá na naše oddelenie od RLP, ktorá pacientku pre náhle vzniknutú poruchu vedomia endotracheálne zaintubovala a arteficiálne ventilovala. Na vstupnom vyšetrení CT hlavy a hrudníku bol zistený edém pravej mozgovej hemisféry a obrovská ľavá predsieň s trombom, s pracovnou diagnózou ischemickej cievnej mozgovej príhody kardioembolizačnej etiologie. Trombolýza bola v tom čase kontraindikovaná pri warfarinizácii pacientky pre chronickú fibriláciu predsiení a keďže pacientka bola po implantácii mitrálnej chlopne. INR v čase príjmu bolo 2,5. Bola nasadená antikoagulačná terapia LMWH. Po vysadení analgosedácie pretrváva porucha vedomia a je indikovaný výkon tracheostomie pre predpoklad potreby dlhodobej umelej pľúcnej ventilácie. Avšak protrombinový čas – INR je značne predĺžený 1,52. Robíme vyšetrenie ROTEM (obr. 4b), ktoré ale nejaví poruchu koagulácie a výkon je realizovaný bez krvácavých komplikácii i bez podania mrazenej plazmy.

DISKUSIA

Metóda tromboelastografie a rotačnej tromboelastometrie sa v súčasnosti prvýkrát dostali do doporučených postupov manažmentu perioperačného krvácania [3]. Avšak sila doporučení TEG/ROTEM je rovnaká ako sila bežných laboratórnych vyšetrení, ako je INR a aPTT, a to 1C. Myslíme si, že toto vyšetrenie si zaslúži v budúcnosti lepšie hodnotenie a dúfame že tieto kazuistiky poslúžia v procese prehodnotenia tejto metodiky v budúcnosti. V našich prípadoch opisujeme rôzne situácie práce TEG/ROTEM v klinických podmienkach u pacienta. Potvrdzujeme funkčnosť a spoľahlivosť týchto metód jak u pacientov septických, tak aj u neseptických pacientov. Totižto aj keď je nedostatok zrážacích faktorov z rôznych dôvodov (predĺžené INR), trombocyty bývajú často hyperfunkčné, a rovnako môže byť aj dostatok funkčného fibrinogenu. Ich vzájomná spolupráca vykompenzuje prvotný nedostatok faktorov vonkajšej a vnútornej cesty.

V prvom prípade sme ukázali, že TEG lepšie koreluje s klinickým stavom ako INR, keďže mozkomiešny mok bol číri a CT bez známok nového krvácania. Dôvodom, prečo sme podávali transfúzne prípravky bolo, že aj keď pacient očividne nekrváca, to neznamená, že sa v organizme takýto stav nemôže každú chvíľu vyvinúť. Z toho dôvodu je TEG vhodný k monitorovaniu koagulačného stavu a pomáha nám aj v procese prevencie rozvoja krvácania. Aj keď niektoré práce hovoria, že s poklesom hematokritu sa zlepší zrážanie krvi [9], v našom prípade sme skôr potvrdili zistenie iných autorov, ktorí vyzdvihujú vplyv erytrocytov na tvorbu trombinu [10]. Zvýšenie hematokritu sa prejavilo zlepšením parametrov propagačnej fázy ako aj sily koagula. Možnosť, žeby zmena spomínaných parametrov bola spôsobená zvýšením počtov trombocytov, sme vylúčili tým, že medzi jednotlivými vyšetreniami boli pacientovi podané len 2 jednotky erytrocytárnej masy. Vďaka TEG sme boli schopní podať pacientovi cielenú liečbu koagulopatie v pooperačnom období.

Aj v druhom prípade vyšetrenie TEG tiež lepšie korelovalo s klinickým stavom pacienta v porovnaní s INR, a to aj pri hodnotách INR väčších ako je 1,5. V neistých prípadoch kedy potrebujeme odlíšiť retrakciu koagula od skutočnej fibrinolýzy nám môže pomôcť makroskopické vyšetrenie koagula v kyvetke. V prípade skutočnej fibrinolýzy tam nenájdeme žiadne koagulum – to znamená, že krv nájdeme v tekutom stave aj po dlhšom čase [11].

Tretí prípad vyzdvihuje úlohu TEG aj pri diferenciálnej diagnostike príčiny krvácania, a to aj pri menej častých ochoreniach, ako je lupus erytematodes, kedže koagulačná porucha u pacientov s týmto ochorením môže mať mnoho príčin – trombocytopenia, endoteliálne poškodenie, konzumpcia faktorov, získaný deficit von Wilebrandova faktoru [12].

V posledných dvoch prípadoch poukazujeme na to, že aj ROTEM vyšetrenie lepšie koreluje s klinickým stavom pacienta oproti bežným testom a že je spoľahlivejšie v predikcii krvácavých komplikácii pred invazívnymi výkonmi, ako je tracheostomia, zavedenie PEG či výmena cievnych katétrov.

Záverom by sme chceli zhrnúť, že TEG a ROTEM pomáhajú v procese diferenciálnej diagnostiky krvácavých stavov, ako aj v predikcii krvácavých komplikácií pred plánovanými výkonmi a tým poskytovať cielenejšiu liečbu. Tým sa nám darí znížiť podávanie transfúznych prípravkov, ktoré by sme na základe výsledkov bežných laboratórnych vyšetrení určite podali. S tým súvisí aj minimalizovanie rizík súvisiacich s podávaním transfúznych prípravku pre pacienta.

LITERATÚRA

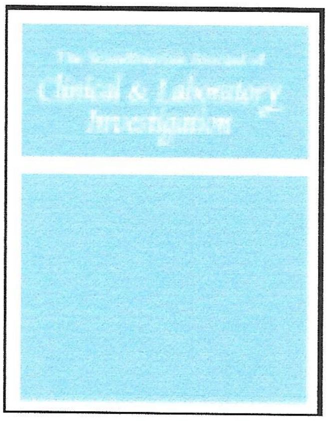
1. **Levi, M., Opal, S. M.** Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit. Care*, 2006, 10 (4), p. 222.
2. **Pivalizza, E. G. et al.** Discrepancy between thromboelastography and prothrombin time. *Anesthesiology*, 1996, 84 (5), p. 1262.
3. **Kozek-Langenecker, S. A. et al.** Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2013, 30 (6), p. 270–382.
4. **Durila, M., Malošek, M.** Rotational thromboelastometry (ROTEM) along with thromboelastography (TEG) play critical role in the management of traumatic bleeding. *Am. J. Emerg. Med.*, 2013, doi:10.1016/j.ajem.2013.09.038.
5. **Sarani, B. et al.** Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit. Care Med.*, 2008, 36 (4), p. 1114–1118.
6. **Liang, H. et al.** The effects of preloading infusion with hydroxyethyl starch 200/0.5 or 130/0.4 solution on hypercoagulability and excessive platelet activation of patients with colon cancer. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2010, 21 (5), p. 406–413.
7. **Senzolo, M. et al.** The effects of glycosaminoglycans on coagulation: a thromboelastographic study. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2007, 18 (3), p. 227–236.
8. **Venema, L. F. et al.** An assessment of clinical interchangeability of TEG and RoTEM thromboelastographic variables in cardiac surgical patients. *Anesth. Analg.*, 2010, 111 (2), p. 339–344.
9. **Iselin, B. M. et al.** Isolated reduction of haematocrit does not compromise in vitro blood coaagulation. *Br. J. Anaesth.*, 2001, 87 (2), p. 246–249.
10. **Peyrou, V. et al.** Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood. *Thromb Haemost*, 1999, 81 (3), p. 400–406.
11. **Durila, M. et al.** Heparinase-modified thromboelastography can result in a fibrinolytic pattern. *Anaesthesia*, 2010, 65 (8), p. 864–865.
12. **Michiels, J. J. et al.** Acquired von Willebrand syndrome in systemic lupus erythematodes. ClinHYPERLINK „http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11292186" HYPERLINK „http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11292186"ApplHYPERLINK „http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11292186" HYPERLINK „http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11292186"ThrombHYPERLINK „http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11292186" HYPERLINK „http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11292186"HemostHYPERLINK „http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11292186", 2001, 7, 2, p. 106–112.

Autori čestne prehlasujú, že táto práca nebola publikovaná v nijakom inom časopise a že vylučujú akýkoľvek konflikt záujmu.

Do redakce došlo dne 31. 10. 2013.
Do tisku přijato dne 1. 3. 2014.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Miroslav Durila
KARIM FN Motol, 2. LF UK, Praha
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: durila4@gmail.com

17



Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation

Publication details, including instructions for authors and subscription information:
http://www.tandfonline.com/loi/iclb20

Evaluation of fibrinogen concentrates and prothrombin complex concentrates on coagulation changes in a hypothermic in vitro model using thromboelastometry and thromboelastography

Miroslav Durila[a], Pavel Lukáš[a], Marta Astraverkhava[a] & Tomáš Vymazal[a]

[a] Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

Published online: 29 Jun 2015.

Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation, 2015; 75: 407–414

informa
healthcare

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of fibrinogen concentrates and prothrombin complex concentrates on coagulation changes in a hypothermic *in vitro* model using thromboelastometry and thromboelastography

MIROSLAV DURILA, PAVEL LUKÁŠ, MARTA ASTRAVERKHAVA & TOMÁŠ VYMAZAL

Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

Abstract

Background. Hypothermic coagulopathy is very challenging in bleeding trauma patients. Therefore, we decided to evaluate the efficacy of fibrinogen and prothrombin complex in 30°C hypothermia *in vitro* to investigate if higher levels of fibrinogen and prothrombin complex concentrate can compensate for the hypothermic effect on coagulation as measured by thromboelastometry/thromboelastography. ***Methods.*** Blood samples were obtained from 12 healthy volunteers (six men and six women) in our study. Measurements were performed at 37°C and 30°C simultaneously, then at 30°C with adding fibrinogen and prothrombin complex and in the last step samples with added coagulation factors were warmed back to 37°C. ***Results.*** We found that 30°C hypothermic coagulopathy can be detected both by thromboelastometry and thromboelastography. Hypothermic coagulopathy can be restored by fibrinogen to the point where the results do not significantly differ from 37°C values ($p > 0.05$). After warming the sample with fibrinogen to 37°C, the thrombodynamic potential index was not significantly different from baseline ($p > 0.05$), although there was a trend to prothrombotic status. The addition of prothrombin complex concentrate to 30°C hypothermic sample was not able to correct hypothermic coagulopathy *in vitro*. ***Conclusions.*** Coagulopathy caused by the 30°C hypothermia *in vitro* model can be corrected by fibrinogen concentrate compared to prothrombin complex concentrate. In spite of a tendency to prothrombotic status, this was not significant with the use of the recommended dose of fibrinogen even after warming the blood to 37°C. However, measurement performed at 37°C seems to be safer than at 30°C.

Key Words: *Thromboelastometry, thromboelastography, fibrinogen, hypothermia, coagulation, temperature, thrombosis*

Introduction

Lethal triad, consisting of hypothermia, acidosis and hemodilution, is a well-known contributor to traumatic coagulopathy, where bleeding is the primary cause of traumatic deaths [1,2].

Hypothermia is accompanied by coagulation impairment that increases with decreasing temperature. This impairment is considerable mainly below 30°C, as described by many authors both by standard coagulation tests (such as prothrombin time) and by measuring the activity of coagulation factors at different temperature settings [3–7]. Global coagulation tests, such as rotational thromboelastometry/thromboelastography (ROTEM/TEG) methods, are very sophisticated methods for assessing whole blood coagulation. These methods also show an increase in impairment in the coagulation system with decreasing temperature [8]. In spite of that, mild hypothermia (32–34°C) is often used in successfully resuscitated patients after cardiac arrest. Those changes in temperature do not appear to be of clinical relevance as all values are still within the reference range [8,9]. In this context, Kettner et al. also found hypothermia producing only minimal changes in coagulation at 32°C in patients undergoing intracranial surgery [7]. Recent European guidelines recommend a temperature range of 32–34°C for treating posttraumatic coagulopathy in traumatic brain injury, as well [10]. Wolberg et al. noted that thrombin is not affected when temperature is decreased from 37–33°C [5,6]. However, in trauma patients it is often challenging to maintain body temperature over

Correspondence: Miroslav Durila, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Motol, V Uvalu 84, 15006, Prague, Czech Republic. Tel: +420 22443 5401. Fax: +420 22443 5420. E-mail: durila4@gmail.com

(Received 13 November 2014; accepted 17 March 2015)

ISSN 0036-5513 print/ISSN 1502-7686 online © 2015 Informa Healthcare
DOI: 10.3109/00365513.2015.1031694

33°C, especially in the winter and during excessive bleeding. Therefore, it is necessary to seek an alternative way to compensate for hypothermic coagulopathy caused by hypothermia below 33°C. Increasing the level of coagulation factors could be one of the options. However, there are two issues in increasing the levels of coagulation factors: (i) Whether these factors will be effective in hypothermia, and (ii) whether the patient will become prothrombotic after warming to 37°C. To address these issues, we undertook an *in vitro* study to investigate the effectiveness of pharmacological coagulation factors, such as fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate (PCC), during hypothermia of 30°C because data are rare at this temperature and patients hardly become more hypothermic.

According to our hypothesis the higher concentration of clotting factors should enhance thrombus generation and thus compensate for hypothermic coagulopathy detected by ROTEM/TEG.

Materials and methods

The present study was approved by the Ethics Committee for Multi-Centric Clinical Trials of the University Hospital Motol, Prague, Czech Republic. A total of 12 healthy volunteers (six men and six women, mean age 27 ± 7 years; mean weight 72 kg $\pm$ 8 kg) participated in our study. Informed consent was obtained from each participant. Six blood samples of 5 mL were collected from the cubital vein with syringe and needle technique (six test tubes, Nos. 1–6, containing 3.2% sodium citrate-Greiner Bio-One GmbH, Austria).

In the first step, blood sample No. 1 was immersed into a water bath of 37°C and test tubes Nos. 2–6 were immersed into a water bath of 30°C. Temperature was monitored with a laboratory thermometer. These samples were incubated inside the water bath for 15 min following the methods described by Camenzind et al., who observed that citrated blood samples take at least 15 min to reach equilibrium [11].

In the second step, after 15 min of incubation at 37°C, blood sample No. 1 was initiated in ROTEM (extrinsic [Extem], intrinsic [Intem] and fibrinogen [Fibtem]) and TEG (Kaolin-activated method) at 37°C, while sample No. 2 was analyzed by ROTEM and TEG at 30°C.

Before proceeding to the next step the dosage of fibrinogen concentrate and PCC was calculated. It was calculated for blood volume of 4900 mL (for 70 kg human body) and then adjusted to a 5 mL test tube. Doses used for fibrinogen concentrate and PCC calculation were 40 mg/kg and 25 IU/kg, respectively. It was derived as a middle value from the recommended dose (25–50 mg for fibrinogen and 20–30 IU for PCC) of recent European society guidelines for perioperative bleeding [12].

In the third step, a calculated dose of 57 μl (2.85 mg) of fibrinogen concentrate (Haemocomplettan P, CSL Behring GmbH, Germany) was added to samples Nos. 3 and 4, while 60 μL (1.8 unit) of PCC (Human Prothrombin Complex Total NF, Baxter AG, Austria) was added to samples Nos. 5 and 6. These four samples were incubated for another 10 min in a water bath at 30°C for dissolving the fibrinogen and PCC, respectively, reaching equilibrium of therapeutic substance in the sample.

In the fourth step, samples No. 3 and 5 were analyzed by ROTEM/TEG at 30°C. At the same time. samples No. 4 and 6 were relocated into water bath of 37°C for another 15 min (sufficient to warm up the sample to the desired temperature), thus mimicking warming up a patient who has been administrated with fibrinogen and PCC during hypothermia.

In the fifth step, warmed samples Nos. 4 and 6 were analyzed again at 37°C to examine if there was any difference compared to sample No. 1.

Four ROTEM devices (TEM International GmbH, Munich, Germany) and four TEG machines (Haemoscope, Niles, IL, USA) were used simultaneously in this study, and channels were used alternately all the time. We analyzed the following ROTEM parameters:

Coagulation time (CT), the time from the start of the sample run to the first detectable clot formation (amplitude = 2 mm); clot formation time (CFT), the time from CT to the clot amplitude of 20 mm (to specify the kinetics of the clot development); α angle, the angle of tangent between 2 mm and the curve; maximum clot firmness (MCF) amplitude in mm; thrombodynamic potential index (TPI), which was calculated from the curve and represents global coagulation status; LY30 and LY60, the percentage of fibrinolysis at 30 and 60 min, respectively, after CT was reached (LY30 and LY60 are reversed values of LI 30 and LI 60 which mirror the percentage of remaining clot firmness); and maximum lysis (ML) during whole measuring time of 90 min.

We analyzed the following TEG parameters: Reaction time (R), the time from the start of the sample run to the first detectable clot formation (amplitude = 2 mm); K, the time from R to the clot amplitude of 20 mm (to specify the kinetics of the clot development); MA, the maximum clot amplitude in mm; coagulation index (CI), calculated from the curve and representing global coagulation status; LY30 and LY60, the percentage of fibrinolysis at 30 and 60 min, respectively, after MA was reached.

Statistical analyses

The statistical program, GraphPad Prism 6.0, was used. After testing data for normality using D'Agostino and Pearson omnibus normality test, repeated measures ANOVA (analysis of variance) were performed to compare all sets of data and p value was computed using Geisser-Greenhouse's epsilon hat method. Subsequently, for post hoc analysis and multiple testing the Tukey method was used to compare differences among each data set; p values < 0.05 were considered significant.

Results

Examining the blood samples incubated and measured at different temperature, we observed that hypothermic coagulopathy can occur at 30°C and can also be detected both by ROTEM tests (such as Extem, Intem, and Fibtem) and the TEG-kaolin method; however, the TEG-kaolin method did not show statistical differences between 37 and 30°C (Tables I and II and Supplementary Figures 1–3, available online at http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365513.2015.1031694). Analyzing all ROTEM test results (Extem, Intem, and Fibtem), we found that the initiation phase of coagulation represented by CT was significantly affected by hypothermia ($p < 0.05$) (Tables I and II, Supplementary Figure 1 available online at http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365513.2015.1031694). From Tables I and II and Supplementary Figure 1 (available online at http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365513.2015.1031694), it was evident that the prolongation of CT could be corrected by adding fibrinogen concentrate in the sample, and the corrected value was even comparable to the basic 37°C values (differences are not significant) in Extem and Fibtem. As evident from Table I, Intem CT did not seem to be sensitive to a fibrinogen effect, and prolongation of CT was still significant compared to the basic 37°C. In addition, we also found that the propagation phase represented by CFT and α angle were also significantly affected by hypothermia of 30°C ($p < 0.05$) in all ROTEM tests (Tables I and II and Supplementary Figure 1 available online at http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365513.2015.1031694). Although the impairment of α angle of Extem and prolongation of CFT of Fibtem were restored by fibrinogen (Tables I and II and Supplementary Figure 1 available online at http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365513.2015.1031694), fibrinogen was not able to restore CFT of Extem (prolongation was still significantly different from the basic 37°C value) (Table I and Supplementary Figure 1 available online at http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365513.2015.1031694). Intem CFT and the α angle was not sensitive to the effect of fibrinogen, as differences from the basic 37°C were still significant (Table I). The strength of clot mirrored by MCF was also weakened by hypothermia in Extem and Intem and these changes were corrected by fibrinogen although in Extem there was considerable variability (Table I and Supplementary Figure 2 available online at http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365513.2015.1031694). Fibtem MCF was not affected by 30°C hypothermia; moreover, after treatment with fibrinogen, it became stronger than at the beginning at 37°C (significant difference, $p < 0.05$) (Table II and Supplementary Figure 2 available online at http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365513.2015.1031694). The early phase of fibrinolysis represented by LY 30 was decreased in hypothermia in all ROTEM tests (Tables I and II and Supplementary Figure 3 available online at

Table I. Rotational thromboelastometry (ROTEM) parameters of extrinsic (Extem) and intrinsic (Intem) with fibrinogen concentrate.

	Extem				Intem			
ROTEM parameters	37°C Mean ± SD	30°C Mean ± SD	30°C + Fib Mean ± SD	37°C + Fib Mean ± SD	37°C Mean ± SD	30°C Mean ± SD	30°C + Fib Mean ± SD	37°C + Fib Mean ± SD
CT (seconds)	54 ± 6.1	67 ± 8.1***	54 ± 11.9^{ns}	49 ± 6.4*	159 ± 18.6	205 ± 29.9****	200 ± 25.6****	156 ± 18.9^{ns}
CFT (seconds)	87 ± 11.9	148 ± 24.2****	150 ± 40.7***	87 ± 15.1^{ns}	80 ± 15.0	151 ± 27.7****	153 ± 24.8****	83 ± 12.3^{ns}
α angle (degrees)	73 ± 2.3	65 ± 6.2**	69 ± 4.4^{ns}	74 ± 2.3^{ns}	74 ± 3.1	63 ± 3.9****	66 ± 3.9****	75 ± 2.1^{ns}
MCF (mm)	61 ± 2.6	59 ± 3.1*	Ns 57 ± 6.6	61 ± 2.6^{ns}	57 ± 2.8	55 ± 3.6*	56 ± 2.9^{ns}	57 ± 2.4^{ns}
TPI	56 ± 12.1	30 ± 7.1****	30 ± 11.2****	58 ± 14.8^{ns}	54 ± 13.9	26 ± 7.7****	26 ± 7.1****	51 ± 12.8^{ns}
LY 30 (%)	1.6 ± 1.8	ns 0 ± 0	Ns 0 ± 0	0.6 ± 0.8^{ns}	2.8 ± 2.0	0.2 ± 0.6**	0 ± 0**	2 ± 1.2^{ns}
LY 60 (%)	10 ± 3.9	4.6 ± 1.8***	3.7 ± 2.0****	6.3 ± 3.7^{ns}	11 ± 3.3	4 ± 2****	4 ± 2.5****	10 ± 3.7^{ns}
ML (%)	11 ± 4.5	6.5 ± 3.5***	6 ± 3.2***	8 ± 3.0^{ns}	12 ± 3.3	5.8 ± 3.2****	6.3 ± 3.6****	10 ± 2.9*

CT, coagulation time; CFT, clot formation time; α angle, angle of tangent between 2 mm and the curve; MCF, maximum clot firmness; TPI, thrombodynamic potential index; LY30, LY60, LY30 and LY60, percentage of fibrinolysis at 30 and 60 min; ML, maximum lysis; Fib, fibrinogen concentrate. Normal values for ROTEM: Extem – CT 38–79s, CFT 34–159s, α angle 63–83°, MCF 50–72 mm, LY30 0–7%, LY60 0–15%; Intem – CT 100–240 s, CFT 30–110 s, α angle 70–83°, MCF 50–72 mm, LY30 0–7%, LY60 0–15%; ns, means non-significant difference related to basic 37°C, $p > 0.05$; *means significant difference related to basic 37°C, $p < 0.05$; **means significant difference related to basic 37°C, $p < 0.01$; ***means significant difference related to basic 37°C, $p < 0.001$; ****means significant difference related to basic 37°C, $p < 0.0001$.

Table II. Parameters of ROTEM-Fibtem and thromboelastography (TEG) with fibrinogen concentrate.

	Fibtem					Kaolin			
ROTEM parameters	37°C Mean ± SD	30°C Mean ± SD	30°C+ Fib Mean ± SD	37°C+ Fib Mean ± SD	TEG parameters	37°C Mean ± SD	30°C Mean ± SD	30°C+ Fib Mean ± SD	37°C+ Fib Mean ± SD
CT (seconds)	51 ± 9.6	67 ± 12.1**	59 ± 7.6^{ns}	45 ± 8.8^{ns}	R (minutes)	6.3 ± 1.9	7.1 ± 0.9^{ns}	6.4 ± 1.3^{ns}	5.1 ± 1.4^{ns}
CFT (seconds)	–	–	–	–	K (minutes)	1.9 ± 0.9	2.4 ± 0.4^{ns}	2.2 ± 0.5^{ns}	1.5 ± 0.4^{ns}
α angle (degrees)	69 ± 3.7	63 ± 2.9***	70 ± 2.7^{ns}	76 ± 3**	α angle (degrees)	64 ± 8.2	59 ± 4.6^{ns}	62 ± 5.3^{ns}	68 ± 5.1^{ns}
MCF (mm)	15 ± 2	14 ± 1.2^{ns}	18 ± 1.5**	19 ± 3.7*	MA (mm)	62 ± 5.8	61 ± 5.5^{ns}	63 ± 6.3^{ns}	62 ± 4.8^{ns}
TPI	–	–	–	–	TPI	51 ± 20.4	34 ± 13.9^{ns}	43 ± 13.5^{ns}	52 ± 13.9^{ns}
LY 30 (%)	2 ± 2.7	0.4 ± 1.4^{ns}	0.6 ± 1.7^{ns}	0.5 ± 1.2^{ns}	CI	0.0 ± 1.7	− 1.5 ± 1.5^{ns}	− 0.1 ± 1.6^{ns}	0.7 ± 1.8^{ns}
LY 60 (%)	3.5 ± 4.8	0.9 ± 2.6^{ns}	0.7 ± 1.3^{ns}	2.6 ± 4.7^{ns}	LY 30 (%)	3.2 ± 1.9	0.8 ± 0.7**	0.4 ± 0.5***	3.2 ± 1.8^{ns}
ML (%)	5 ± 4.7	0.9 ± 1.6*	1 ± 2.3*	2.7 ± 4.6^{ns}	LY 60 (%)	7 ± 2.5	3 ± 2.5****	2.1 ± 1.6****	5.7 ± 1.9^{ns}

Fibtem: CT, coagulation time; CFT, clot formation time; α angle, angle of tangent between 2 mm and the curve; MCF, maximum clot firmness; TPI, thrombodynamic potential index; LY30, LY60, LY30 and LY60, percentage of fibrinolysis at 30 and 60 min; ML, maximum lysis; TEG: R, reaction time; K, kinetics; MA, maximum amplitude; CI, coagulation index; Fib, fibrinogen concentrate; Normal values for ROTEM: Fibtem - CT 43–75 s, MCF 9–25 mm, LY30 0–7%, LY60 0–15%; Normal values for TEG-citrated kaolin method: R 2–8 min, K 1–3 mm, α angle 55–78°, MA 51–69 mm, CI 0 ± 3, LY 30 0–8%, LY 60 0–15%; ns, means non-significant difference related to basic 37°C, $p > 0.05$; *means significant difference related to basic 37°C, $p < 0.05$; **means significant difference related to basic 37°C, $p < 0.01$; ***means significant difference related to basic 37°C, $p < 0.001$; ****means significant difference related to basic 37°C, $p < 0.0001$.

http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365513.2015.1031694), although significant difference was proved only in Intem and only in this test was subtly accentuated with fibrinogen (Table I). In the later phase of fibrinolysis represented by LY 60 hypothermia again weakened lysis in all tests (statistically significant in Extem and Intem), while fibrinogen strengthened this decrease comparing to basic 37°C in all tests except INTEM (Tables I and II and Supplementary Figure 3 available online at http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365513.2015.1031694). In addition, ML of all tests was also significantly decreased in hypothermia; these changes were subtly enhanced by fibrinogen only in Extem (Tables I and II and Supplementary Figure 3 available online at http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365513.2015.1031694).

After rewarming the blood containing fibrinogen, TPI alone did not significantly differ from the basic 37°C sample; however, some prothrombotic changes were found in all parameters and tests (Tables I and II and Supplementary Figures 1–3 available online at http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365513.2015.1031694). Those changes reached significance in CT obtained from Extem, ML of Intem, CFT and MCF of Fibtem ($p < 0.05$) (Tables I and II and Supplementary Figures 1 and 2 available online at http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365513.2015.1031694).

Results obtained from the TEG-kaolin method showed a similar trend as found in the ROTEM results in terms of initiation, propagation, strength of coagulum, and fibrinolysis; however, significant changes were found only in the fibrinolysis parameters LY 30 and LY 60, where hypothermia caused inhibition in fibrinolysis ($p < 0.01$) enforced by fibrinogen ($p < 0.001$) (Table II and Supplementary Figures 1–3 available online at http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365513.2015.1031694). We did not find significant differences neither in TPI nor in CI after rewarming the sample to 37°C (Table II and Supplementary Figure 2 available online at http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365513.2015.1031694).

In the group of measurements concerning PCC we found altogether different results. Regarding ROTEM tests (Extem and Intem), we found that all phases of coagulation (initiation, propagation, strength of coagulum, and fibrinolysis) were exacerbated when PCC was added to the sample incubated at 30°C (Table III and Supplementary Figures 4–6 available online at http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365513.2015.1031694).

After rewarming the sample back to 37°C, Extem initiation (CT) and propagation phases (CFT and α angle) together with parameters of fibrinolysis (LY 30, LY 60, ML of Extem and Intem) did not differ significantly from values of the basic 37°C sample (Table III and Supplementary Figures 4 and 6 avail-

Table III. ROTEM parameters of Extem and Intem with prothrombin complex.

	Extem				Intem			
ROTEM parameters	37°C Mean ± SD	30°C Mean ± SD	30°C + PCC Mean ± SD	37°C + PCC Mean ± SD	37°C Mean ± SD	30°C Mean ± SD	30°C + PCC Mean ± SD	37°C + PCC Mean ± SD
CT (seconds)	54 ± 6.1	67 ± 8.1***	69 ± 8.6***	53 ± 5.5ns	159 ± 18.6	206 ± 29.9****	322 ± 48.6****	216 ± 40.9****
CFT (seconds)	87 ± 11.9	148 ± 24.2****	159 ± 24.3****	93 ± 10.3ns	80 ± 15	151 ± 27.7****	194 ± 30.6****	93 ± 11.1*
α angle (degrees)	73 ± 2.3	65 ± 6.2**	63 ± 3.4****	71 ± 1.8ns	74 ± 3.1	64 ± 3.9****	57 ± 4.5****	72 ± 2.1*
MCF (mm)	61 ± 2.6	59 ± 3.1*	57 ± 3.1***	59 ± 2.2*	57 ± 2.8	55 ± 3.5*	53 ± 3.9****	55 ± 3.2*
TPI	56 ± 12.1	30 ± 7.1****	26 ± 6.5****	49 ± 8.6*	54 ± 13.9	26 ± 7.7****	18 ± 5.8****	42 ± 11.3*
LY 30 (%)	1.6 ± 1.9	0 ± 0ns	0 ± 0ns	1.3 ± 0.9ns	2.8 ± 1.9	0.2 ± 0.6**	0 ± 0**	2.8 ± 1.9ns
LY 60 (%)	9.9 ± 3.9	4.6 ± 1.9***	4.6 ± 2.6***	9.7 ± 2.8ns	11 ± 3.3	4 ± 2.0****	5 ± 2.7****	9.5 ± 4.6ns
ML (%)	11 ± 4.5	6.5 ± 3.6***	8.3 ± 3.6*	11 ± 2.8ns	12 ± 3.3	6 ± 3.2****	7.7 ± 3.5***	12 ± 4.3ns

CT, coagulation time; CFT, clot formation time; α angle, angle of tangent between 2 mm and the curve; MCF, maximum clot firmness; TPI, thrombodynamic potential index; LY30, LY60, LY30 and LY60, percentage of fibrinolysis at 30 and 60 min; ML, maximum lysis; PCC, prothrombin complex concentrate; Normal values for ROTEM: Extem – CT 38–79 s, CFT 34–159 s, α angle 63–83°, MCF 50–72 mm, LY30 0–7%, LY60 0–15%; Intem – CT 100–240 s, CFT 30–110 s, α angle 70–83°, MCF 50–72 mm, LY30 0–7%, LY60 0–15%; ns, means non-significant difference related to basic 37°C, $p > 0.05$; *means significant difference related to basic 37°C, $p < 0.05$; **means significant difference related to basic 37°C, $p < 0.01$; ***means significant difference related to basic 37°C, $p < 0.001$; ****means significant difference related to basic 37°C, $p < 0.0001$.

able online at http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365513.2015.1031694). The remaining MCF and TPI values of Extem and the rest of Intem parameters sustained significant difference from the basic 37°C values with hypothermic coagulopathy (Table III and Supplementary Figure 3 available online at http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365513.2015.1031694).

The TEG-kaolin method revealed that even 30°C hypothermic changes, which were not significantly different from the basic 37°C samples, reached significance compared to the basic 37°C values ($p < 0.01$) after PCC addition and became worsened in parameters such as R, K, α angle, MA, TPI and CI (Table IV, Supplementary Figures 4 and 5 available online at http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365513.2015.1031694). On the other hand, fibrinolysis parameters (LY 30 and LY 60) did not change much after the addition of PCC, except slightly weakening the lysis (Table IV and Supplementary Figure 6 available online at http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365513.2015.1031694). Prothrombin complex concentrate-caused changes did not improve after rewarming the sample to 37°C. In fact, we could still find significant differences ($p < 0.05$) between the basic 37°C and 37°C with PCC samples in all parameters except LY 30; a trend toward hypocoagulation in R, K, α angle, MA, TPI, CI and weakening of fibrinolysis was observed (Table IV and Supplementary Figures 4–6 available online at http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365513.2015.1031694).

Table IV. Parameters of TEG with prothrombin complex.

	Kaolin			
TEG parameters	37°C Mean ± SD	30°C Mean ± SD	30°C + PCC Mean ± SD	37°C + PCC Mean ± SD
R (minutes)	6.3 ± 1.9	7.1 ± 0.9ns	19 ± 5.7***	11 ± 2.9**
K (minutes)	1.9 ± 0.9	2.4 ± 0.4ns	7.2 ± 3.4**	4.4 ± 1.5**
α angle (degrees)	64 ± 8.2	59 ± 4.6ns	32 ± 11.7****	45 ± 11.9**
MA (mm)	62 ± 5.8	61 ± 5.5ns	48 ± 7.4**	52 ± 6.7*
TPI	51 ± 20.4	34 ± 13.9ns	8 ± 5.9***	17 ± 10.5**
CI	0.0 ± 1.7	− 1.5 ± 1.5ns	− 14.6 ± 6.2****	− 7.3 ± 3.7***
LY 30 (%)	3.2 ± 1.9	0.8 ± 0.7**	0.2 ± 0.4**	2.4 ± 1.4ns
LY 60 (%)	7 ± 2.5	3 ± 2.5****	1 ± 0.9****	4.6 ± 2.6**

R, reaction time, K, the time from R to the clot amplitude of 20 mm; α angle, angle of tangent between 2 mm and the curve; MA, the maximum clot amplitude in mm; CI, coagulation index; TPI, thrombodynamic potential index; LY30, LY60, LY30 and LY60, percentage of fibrinolysis at 30 and 60 min; PCC, prothrombin complex concentrate; Normal values for TEG-citrated kaolin method: R 2–8 min, K 1–3 mm, α angle 55–78°, MA 51–69 mm, CI 0 ± 3, LY 30 0–8%, LY 60 0–15%; ns, means non-significant difference related to basic 37°C, $p > 0.05$; *means significant difference related to basic 37°C, $p < 0.05$; **means significant difference related to basic 37°C, $p < 0.01$; ***means significant difference related to basic 37°C, $p < 0.001$; ****means significant difference related to basic 37°C, $p < 0.0001$.

Discussion

Our results show that the 30°C hypothermic coagulopathy *in vitro* model can be overcome by increasing the level of fibrinogen but not with used PCC. Prothrombotic status after rewarming to 37°C was not obvious. Fibrinogen together with platelets and FXIII is responsible for development of high-quality blood clot [13,14]. We believe that enzymatic activity is reduced in hypothermia and subsequently thrombin generation and secondary fibrin formation. But as in chemistry, if you increase concentration of substrate for the enzymatic process you will strengthen enzymatic reaction. And as ROTEM measures thrombus generation, higher fibrinogen concentration can speed up and increase thrombus generation in all phases (CT, CFT, MCF). Our findings are in principal in accordance with other studies, which demonstrated effectiveness of fibrinogen in correction of 33°C hypothermic coagulopathy [15] and at 32°C hypothermic coagulopathy [16]. Since the synthesis of fibrinogen is decreased during hypothermia [17] *in vivo*, it is therefore, logical to replenish fibrinogen from outside. Interestingly, our study showed that fibrinogen not only improved initiation, propagation phases and strength of coagulum, but also decreased fibrinolysis, thus, corrected hypothermic coagulopathy in all coagulation phases *in vitro*. We obtained the best visible results of fibrinogen effectiveness in hypothermia using ROTEM-Extem and Fibtem. Interestingly, Extem and Intem CFT did not improve after fibrinogen addition compared to α angle. Therefore, we presumed that CFT at this parameter is probably more sensitive to platelets function, because it plays the most important role at the beginning of the propagation phase [18], and next, to fibrinogen function. However, this fact does not apply to the TEG K parameter, probably because different activators are used in both methods.

Despite the fact that most parameters were improved after fibrinogen addition to the sample, the final step of the study, involving rewarming the sample back to 37°C, did not show significant prothrombotic changes compared to the basic 37°C; however, the prothrombotic tendency was detected in Extem and TEG as TPI and CI increased comparing to baseline.

This could be because of using the middle dose of recommended range for fibrinogen treatment. It suggests that fibrinogen overdose might lead to hyperfibrinogenemia after warming the patient up which is a prothrombotic status related to higher risk of thrombosis development in the arterial and venous system [19–21].

Prothrombin complex concentrate did not succeed in improving hypothermic coagulopathy *in vitro*. Moreover, we found worsening of hypothermic coagulopathy when PCC was added to the 30°C blood sample in both ROTEM (Extem, Intem) and TEG-kaolin method although INTEM was deteriorated much more. This could be explained by composition of our 600 units (20 mL) packing of PCC (Human Prothrombin Complex Total NF, Baxter AG, Austria). It contains 15–30 IU of antithrombin and up to 300 IU of heparin, and at least 400 IU of protein C. This 'anticoagulation' effect has been described by Grottke et al. [22]. Another explanation can be the ineffectiveness of PCC in this 30°C hypothermia and also dilution can play a role. This result is in contrast to other studies which found PCC effective in hypothermia; however, this has been demonstrated only for 33°C [23].

According to our results we believe that it is safer and more effective to start treatment of severe hypothermic coagulopathy with fibrinogen concentrate comparing to PCC and the latter could be used from the point when the patient is warned to at least 33°C. In order to ensure that hypothermic coagulopathy treatment is adequate, measurements should be carried out at 37°C as well as at the patient's hypothermic temperature simultaneously, as described in one of our case reports [24]. This is especially important if the patient's temperature comes below 33°C, as efficacy of PCC in 30°C hypothermia is not proved in our study. In this regard, measurement performed at 37°C seems to be safer than at the patient's hypothermic temperature, because the former measurement eliminates the risk of hypocoagulation caused by overdose of PCC and thrombosis risk related to overdose of fibrinogen before the patient is fully warmed up.

The limitation of this study is the fact that the present study was performed *in vitro* and the situation *in vivo* is more complex (primary hemosthasis, pH, drugs, etc.) and can be much more different in a hypothermic patient. Moreover, we did not examine how warming up to 37°C *in vivo* affects coagulation in organism. Prothrombotic tendency found in this study might even strengthen because of increased fibrinogen production in the body [17]. This needs to be evaluated *in vivo* and results of this *in vitro* study can be used for preparation of an *in vivo* study.

When it comes to the reliability of ROTEM and TEG in detecting hypothermic coagulopathy, ROTEM seems to be more sensitive because CT and CFT are measured in seconds while R and K are measured in minutes. Therefore Extem and Intem are suitable as basic tests. Fibtem is not so important because it is a secondary test needed to measure the level of functional fibrinogen level detected by MCF, which is not sensitive to hypothermia.Based of the above findings, we conclude that coagulopathy caused by the 30°C hypothermia *in vitro* model can be corrected by fibrinogen concentrate, which is stable in this temperature and can overcome the adverse effect of hypothermia on coagulation compared to prothrombin complex concentrate; the latter is not effective in such hypothermia *in vitro*, as evident from ROTEM and TEG measurements. In spite of a tendency to prothrombotic status, this was not significant with the use of recommended dose of fibrinogen even after warming the blood to 37°C. However, results indicate that carrying out the measurement at 37°C seems to be safer than at 30°C.

Acknowledgements

The project was supported by the project of Ministry of Health, Czech Republic, for conceptual development of research organization 00064203 University Hospital Motol, Prague, Czech Republic. We would also like to thank the leading doctor of department, M.D. Jan Beroušek, for his general support and help during this project. We also thank www.manuscriptedit.com for assistance in English editing for preparing the final version.

Declaration of interest: The authors report no conflict of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

[1] Hess JR, Holcomb JB, Hoyt DB. Damage control resuscitation: the need for specific blood products to treat the coagulopathy of trauma. Transfusion 2006;46:685–6.

[2] Holcomb JB, McMullin NR, Pearse L, Caruso J, Wade CE, Oetjen-Gerdes L, Champion HR, Lawnick M, Farr W, Rodriguez S, Butler FK. Causes of death in U.S. Special Operations Forces in the global war on terrorism: 2001–2004. Ann Surg 2007;245:986–91.

[3] Johnston TD, Chen Y, Reed RL 2nd. Functional equivalence of hypothermia to specific clotting factor deficiencies. J Trauma 1994;37:413–7.

[4] Reed RL 2nd, Bracey AW Jr, Hudson JD, Miller TA, Fischer RP. Hypothermia and blood coagulation: dissociation between enzyme activity and clotting factor levels. Circ Shock 1990;32:141–52.

[5] Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM 3rd, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. J Trauma 2004;56:1221–8.

[6] Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. Crit Care Med 1992;20:1402–5.

[7] Kettner SC, Sitzwohl C, Zimpfer M, Kozek SA, Holzer A, Spiss CK, Illievich UM. The effect of graded hypothermia (36–32°C) on hemostasis in anesthetized patients without surgical trauma. Anesth Analg 2003;96:1772–6, table of contents.

[8] Rundgren M, Engstrom M. A thromboelastometric evaluation of the effects of hypothermia on the coagulation system. Anesth Analg 2008;107:1465–8.

[9] Brinkman AC, Ten Tusscher BL, de Waard MC, de Man FR, Girbes AR, Beishuizen A. Minimal effects on ex vivo coagulation during mild therapeutic hypothermia in post cardiac arrest patients. Resuscitation 2014;85:1359–63.

[10] Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Rossaint R. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. Crit Care 2013;17:R76.

[11] Camenzind V, Bombeli T, Seifert B, Jamnicki M, Popovic D, Pasch T, Spahn DR. Citrate storage affects Thrombelastograph analysis. Anesthesiology 2000;92:1242–9.

[12] Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, Fries D, Gorlinger K, Haas T, Imberger G, Jacob M, Lance M, Llau J, Mallett S, Meier J, Rahe-Meyer N, Samama CM, Smith A, Solomon C, Van der Linden P, Wikkelso AJ, Wouters P, Wyffels P. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2013;30:270–382.

[13] Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. J Thromb Haemost 2005;3:1894–904.

[14] Korte W. [Fibrin monomer and factor XIII: a new concept for unexplained intraoperative coagulopathy]. Hamostaseologie 2006;26:S30–5.

[15] Winstedt D, Tynngard N, Olanders K, Schott U. Free oscillation rheometry monitoring of haemodilution and hypothermia and correction with fibrinogen and factor XIII concentrates. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2013;21:20.

[16] Hanke AA, Dellweg C, Schochl H, Weber CF, Juttner B, Johanning K, Gorlinger K, Rahe-Meyer N, Kienbaum P. Potential of whole blood coagulation reconstitution by desmopressin and fibrinogen under conditions of hypothermia and acidosis – an in vitro study using rotation thrombelastometry. Scand J Clin Lab Invest 2011;71:292–8.

[17] Martini WZ. The effects of hypothermia on fibrinogen metabolism and coagulation function in swine. Metabolism 2007;56:214–21.

[18] Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. Thromb Haemost 2001;85:958–65.

[19] Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:1368–77.

[20] Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kostis JB, Wilson AC, Folsom AR, Wu K, Benderly M, Goldbourt U, Willeit J, Kiechl S, Yarnell JW, Sweetnam PM, Elwood PC, Cushman M, Psaty BM, Tracy RP, Tybjaerg-Hansen A, Haverkate F, de Maat MP, Fowkes FG, Lee AJ, Smith FB, Salomaa V, Harald K, Rasi R, Vahtera E, Jousilahti P, Pekkanen J, D'Agostino R, Kannel WB, Wilson PW, Tofler G, Arocha-Pinango CL, Rodriguez-Larralde A, Nagy E, Mijares M, Espinosa R, Rodriquez-Roa E, Ryder E, Diez-Ewald MP, Campos G, Fernandez V, Torres E, Marchioli R, Valagussa F, Rosengren A, Wilhelmsen L, Lappas G, Eriksson H, Cremer P, Nagel D, Curb JD, Rodriguez B, Yano K, Salonen JT, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Hedblad B, Lind P, Loewel H, Koenig W, Meade TW, Cooper JA, De Stavola B, Knottenbelt C, Miller GJ, Bauer KA, Rosenberg RD, Sato S, Kitamura A, Naito Y, Palosuo T, Ducimetiere P, Amouyel P, Arveiler D, Evans AE, Ferrieres J, Juhan-Vague I, Bingham A, Schulte H, Assmann G, Cantin B, Lamarche B, Despres JP, Dagenais GR, Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Ben-Shlomo Y, Davey Smith G, Palmieri V, Yeh JL, Rudnicka A, Ridker P, Rodeghiero F, Tosetto A, Shepherd J, Ford I, Robertson M, Brunner E, Shipley M, Feskens EJ, Kromhout D, Dickinson A, Ireland B, Juzwishin K, Kaptoge S, Memon A, Sarwar N, Walker M, Wheeler J, White I, Wood A. Plasma fibrinogen level and the risk of major

cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. JAMA 2005;294:1799–809.
[21] Solomon C, Groner A, Ye J, Pendrak I. Safety of fibrinogen concentrate: analysis of more than 27 years of pharmacovigilance data. Thromb Haemost 2014;113.
[22] Grottke O, Rossaint R, Henskens Y, van Oerle R, Ten Cate H, Spronk HM. Thrombin generation capacity of prothrombin complex concentrate in an in vitro dilutional model. PLoS One 2013;8:e64100.
[23] Honickel M, Rieg A, Rossaint R, Braunschweig T, Spronk HM, ten Cate H, van Oerle R, Tolba R, Grottke O. Prothrombin complex concentrate reduces blood loss and enhances thrombin generation in a pig model with blunt liver injury under severe hypothermia. Thromb Haemost 2011;106:724–33.
[24] Durila M, Malosek M. Rotational thromboelastometry along with thromboelastography plays a critical role in the management of traumatic bleeding. Am J Emerg Med 2014;32:288 e1–3.

Supplementary material available online

Supplementary Figures 1–6

18

KAZUISTIKA

Úloha antitrombínu a tromboelastometrie v manažmente počínajúcej diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie po peripartálnej hysterektómii

Durila M.[1], Teslík L.[2], Astraverkhava M.[1], Vymazal T.[1]

1Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha
2Gynekologicko-porodnická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Anest. intenziv. Med., 27, 2016, č. 2, s. xxx–xxx

SÚHRN

Diseminovaná intravaskulárna koagulopatia je život ohrozujúci stav, ktorý sa môže vyvinúť po peripartálnej hysterektómii, podstúpenej kvôli život ohrozujúcemu krvácaniu u tehotných žien. V kazuistike popisujeme prípad, kde sa laboratórne a tromboelastometrické výsledky naznačujúce rozvoj konzumpčnej koagulopatie zlepšili po podaní antitrombínu. Chceme poukázať na to, že správne načasované podanie antitrombínu môže mať význam v terapii v liečbe konzumpčnej koagulopatie. Tromboelastometria sa javí ako vhodná metodika pri diagnostike a monitorovaní takejto koagulopatie. Je však nutné poznať hladinu antitrombínu, pretože rovnakú hypokoagulačnú tromboelastometrickú krivku možno nájsť aj u pacienta s chronickým autoimunitným onemocnením s normálnou hladinou antitrombinu, napr. pri ulceróznej kolitíde.

KĽÚČOVÉ SLOVÁ

antitrombín – krvácanie – diseminovaná intravaskulárna koagulopatia – hysterektómia – tromboelastometria

ABSTRACT

Durila M., Teslík L., Astraverkhava M., Vymazal T.: Úloha antitrombínu a tromboelastometrie v manažmente počínajúcej diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie po peripartálnej hysterektómii

Disseminated intravascular coagulopathy is a life threatening condition which can develop after hysterectomy done because of peripartum life threatening bleeding in pregnant women. We present a case report where laboratory and thromboelastometry results indicating consumptive coagulopathy got better after only administering of antithrombin. In this case report we can see that antithrombin can help in treatment of consumptive coagulopathy when administered at the right moment. Thromboelastometry can be used for diagnosis and monitoring of coagulopathy but it is necessary to determine the level of antithrombin, because the same thromboelastometry hypocoagulation pattern can be found in chronic autoimmune status, e.g. as in ulcerative colitis.

KEYWORDS

antitrombín – krvácanie – diseminovaná intravaskulárna koagulopatia – hysterektómia – tromboelastometria

ÚVOD

Popôrodné krvácanie je závažný stav, ktorý môže ohroziť život matky a niekedy je nutné vykonať hysterektómiu k zastaveniu život ohrozujúceho krvácania. Avšak ani vykonanie hysterektómie nemusí zabrániť ďalšiemu rozvoju koagulopatie. Je preto doporučené včasné monitorovanie koagulácie a korekcia patologických hodnôt [1]. Toto popôrodné krvácanie môže byť sprevádzané rozvojom diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (DIK) [2]. DIK je komplexný syndróm, ktorý sa môže prejavovať krvácaním alebo zlyhaním orgánov. Jeho liečba je veľmi náročná a zahŕňa podanie prokoagulačných faktorov až po antikoagulačné faktory ako je antitrombín (AT). O úlohe antitrombínu sa vedú rôzne diskusie, pričom niektoré spoločnosti ho pre nedostatok randomizovaných štúdií nedoporučujú k štandardnému používaniu u DIK

(Britská spoločnosť hematológie, Medzinárodná spoločnosť pre trombózu a hemostázu), na druhej strane Japonská spoločnosť trombózy a hemostázy antitrombín v liečbe DIK doporučuje (sila doporučení B1) [3]. Metóda tromboelastometrie (ROTEM) hodnotiaca koaguláciu plnej krvi umožňuje odlíšiť hyperkoagulačný stav od hypokoagulácie a môže pomôcť presnejšie a lepšie monitorovať vývoj koagulopatie pri rozvoji DIK [4]. Základným testom ROTEM je vyšetrenie EXTEM, z ktorého získame informácie o poruche iniciačnej fázy zrážania plnej krvi (CT - coagulation time, koriguje sa podávaním zrážacích faktorov), o propagačnej fáze zrážania (CFT - clot formation time a uhol alfa) a o sile koagula (MCF - maximum clot firmness). Ku korekcii propagačnej fázy a sily koagula sa podáva fibrinogén alebo trombocyty. Ako doplňujúci test používame FIBTEM (obsahuje blokátor trombocytov), ktorý nás informuje o hladine funkčného fibrinogénu.

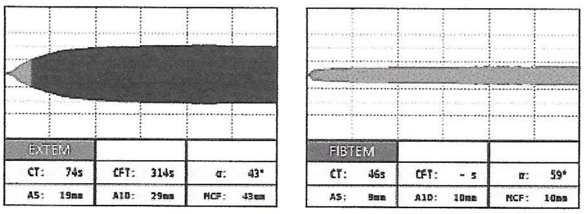
Prezentujeme prípad, kde popôrodná konzumpčná koagulopatia vznikajúca po hysterektómii (vykonaná za účelom zastavenia peripartálneho život ohrozujúceho krvácania) bola monitorovaná pomocou ROTEM a liečená podaním antitrombínu.

POPIS PRÍPADU

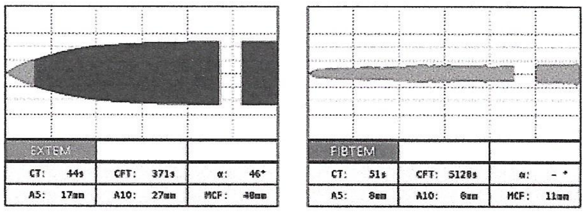
Tehotná žena podstúpila pôrod, ktorý bol komplikovaný život ohrozujúcim krvácaním a nakoniec bolo pristúpené k hysterektómii. Krvná strata bola odhadovaná na 3000 ml a bola hradená 4 jednotkami erytrocytárnej masy a 6 jednotkami čerstvej mrazenej plazmy. Po výkone bola hodnota Hb 82 g/l, hodnota fibrinogénu 2,53 g/l a počet trombocytov 78 x 10^9/l a vyšetrenie ROTEM preukázalo trombocytopatiu/peniu spolu s hraničnou hodnotou funkčného fibrinogénu (maximum clot firmness, MCF FIBTEM 10 mm) - obrázok 1a).

Keďže pacientka-rodička čerstvo prekonala život ohrozujúce krvácanie a očakával sa rozvoj ďalších komplikácii (príznaky systémovej zápalovej odpovede, krvácanie...) boli jej podané 2 jednotky erytrocytárnej masy s cieľom dosiahnutia hornej doporučovanej hranice Hb 90–100 g/l. Pretože je u rodičiek fyziologicky zvýšená hladina fibrinogénu (> 3 g/l) a je doporučované substituovať fibrinogén na hodnotu Fibtem MCF ≥ 12 mm, podali sme pacientke taktiež 1 g fibrinogénu (Haemocomplettan, CSL Behring, Marburg, Germany). Hladina AT bola 65 %.

O šesť hodín sa výsledky ROTEM zhoršili ešte viac (obr. 1b), a to napriek podanému fibrinogénu. Rovnako došlo aj k zhoršeniu laboratórnych výsledkov v zmysle poklesu trombocytov na 62 x 10^9/l, fibrinogénu na 2,51 g/l a hodnota AT klesla na 52 %. Zaujímavé je, že parameter ROTEM – coagulation time (CT, iniciačný čas zrážania) sa skrátil zo 74 sekúnd na 44 sekúnd, čo znamená, že iniciačná fáza zrážania bola zvýšená (intenzívnejšia), napriek globálnemu hypokoagulačnému stavu. Pacientka v tom čase stále nemala krvácavé prejavy, ale hladina Hb napriek substitúcii klesla na Hb 78 g/l. Keďže hladina AT bola 52 % a hodnota D-dimérov bola vysoká (4732 ng/ml), mali sme podozrenie na počínajúci rozvoj DIK. Vypočítané DIK skóre malo hodnotu 4, čo znamená, že sa mohlo skutočne jednať o tzv. non-overt DIK. Preto sme sa rozhodli podať 500 jednotiek AT s cieľom zablokovať iniciačnú fázu zrážania.



Obr. 1a **Tromboelastometrické krivky pred podaním a po podaní antitrombínu pri non-overt DIK**
Hypokoagulačný stav s predĺžením propagačnej fázy zrážania reprezentovaný CFT (clot formation time) a α uhlom a s veľmi nízkou silou koagula (MCF, maximum clot formation). Hladina antitrombínu bola 65%. Hladina funkčného fibrinogénu (FIBTEM) MCF bola 10 mm.

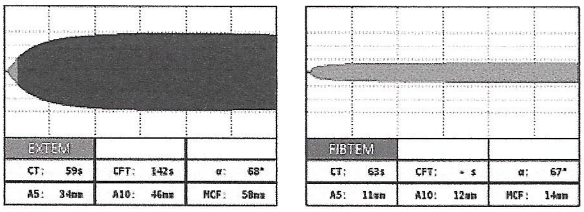


Obr. 1b **Tromboelastometrické krivky pred podaním a po podaní antitrombínu pri non-overt DIK**
Oproti obrázku 1a na EXTEM krivke vidíme skrátenie času zrážania (CT, coagulation time), čo predstavuje iniciačnú fázu zrážania a zhoršenie propagačnej fázy – CFT. Prítomný je pokles trombocytov v laboratóriu na 62 x 109/l a antitrombínu na 52%. Hladina funkčného fibrinogénu (FIBTEM) MCF je 11 mm.

O sedemdesiat minút neskôr bola urobená kontrola laboratórnych parametrov, pričom hladina AT stúpla na 97 %, počet trombocytov stúpol na 84 x 10^9/l a hladina fibrinogénu sa zvýšila na 3,28 g/l. Pacientka nekrvácala, a ani nedochádzalo k poklesu hemoglobínu. Rovnako aj parametre ROTEM boli v normálnych hodnotách (obr. 1c) a pacientke sa darilo dobre.

DISKUSIA

Na tomto prípade chceme poukázať, že opakované hodnotenie koagulácie pomocou ROTEM môže



Obr. 1c **Tromboelastometrické krivky pred podaním a po podaní antitrombínu pri non-overt DIK**
Normálna ROTEM krivka po terapii 500 jednotiek antitrombínu. Oproti obrázku 1b vidíme zlepšenie propagačnej fázy, sily koagula a funkčného fibrinogénu (FIBTEM MCF 14 mm). Hladina antitrombínu je 97%.

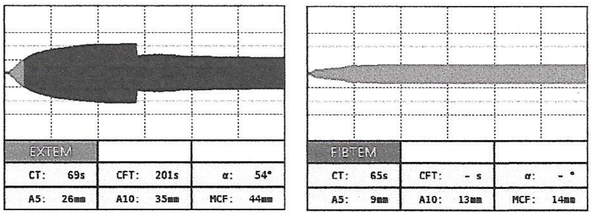
byť užitočné pri sledovaní dynamiky rozvoja konzumpčnej koagulopatie. V prípade non-overt DIK sa nám osvedčila hematologicko-patofyziologická úvaha, že antitrombín, svojím zásahom do iniciačnej fázy zrážania môže zabrániť konzumpcii zrážacích komponentov. Dôvodom, prečo antitrombín nie je celosvetovo jednohlasne doporučovaný k liečbe DIK, môže byť fakt, že DIK môže prebiehať rôzne rýchlo a naprojektovať štúdiu s homogénnou skupinou pacientov je prakticky takmer nemožné, a už vôbec nie u tehotných žien. Domnievame sa preto, že jednotlivé kazuistiky môžu byť veľmi užitočné.

Otázka podávania AT pri DIK je veľmi diskutovaná. Práce, ktoré hodnotili vplyv AT na mortalitu pacientov u DIK boli robené na skupine septických pacientov a nebol zistený rozdiel v mortalite medzi pacientmi so substitúciou AT a bez substitúcie a navyše v skupine pacientov so súčasným podávaním heparinu bola zistená zvýšená incidencia krvácania [5].

Kienast et al. však vo svojej štúdii ukázali, že AT je účinný pri non-overt DIK a jeho podanie bez súčasného podávania heparinu viedlo k zníženej mortalite [6].

V našom prípade sme podávali antitrombín bez heparinu a k monitorovaniu koagulopatie sme použili ROTEM. Výsledky ROTEM v zmysle hypokogulačnej krivky boli podobné tým, ktoré opísali Sharma a Saxena v ich DIK skórovacom systéme [4]. S autormi sa zhodujeme v tom, že hypokoagulačný ROTEM výsledok môže byť prítomný aj pri iných chronických autoimmúnych ochoreniach, ako poukazujeme na obrázku 2, kde prezentujeme nález pacienta s ulceróznou kolitídou a autoimunitnou hepatitídou. Hladina fibrinogénu je u tohoto pacienta 2,21 g/l, počet trombocytov 85 x 10^9/l, ale aktivita AT je 99 %. K odlíšeniu tohto fenoménu je preto nutné vyšetriť hladinu AT.

Záverom chceme povedať, že opakované vyšetrenie ROTEM a aktivity AT môže byť nápomocné pre časný záchyt DIK a pre monitorovanie účinnosti terapie a na rozdiel od laboratórnych testov, ROTEM poskytuje informácie o funkčnom stave zrážacích komponentov a o prítomnej fibrinolýze.



Obr. 2 **Tromboelastografická krivka pacienta s ulceróznou kolitidou**
Krivka (a, b) je podobná obrázku 1, ale v tomto prípade je hladina antitrombínu v norme.

Poďakovanie

Podporené projektom (Ministerstva zdravotníctva) koncepčného rozvoja výskumnej organizácie 00064203 (FN MOTOL).

LITERATÚRA

1. **Abdul-Kadir, R., McLintock, C., Ducloy, A.** S. et al. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion*, 2014, 54, 7, p. 1756–1768.
2. **Krishna, H., Chava, M., Jasmine, N., Shetty, N.** Patients with postpartum hemorrhage admitted in intensive care unit: Patient condition, interventions, and outcome. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.*, 2011, 27, 2, p. 192–194.
3. **Wada, H., Asakura, H., Okamoto, K.** et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb. Res.*, 2010, 125, 1, p. 6–11.
4. **Sharma, P., Saxena, R.** A novel thromboelastographic score to identify overt disseminated intravascular coagulation resulting in a hypocoagulable state. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2010, 134, 1, p. 97–102.
5. **Warren, B.** L., Eid, A., Singer, P. et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 286, 15, p. 1869–1878.
6. **Kienast, J., Juers, M., Wiedermann, C.** J. et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.*, 2006, 4, 1, p. 90–97.

Autori čestne prehlasujú, že táto práca nebola publikovaná v nijakom inom časopise a že vylučujú akýkoľvek konflikt záujmu.

Do redakce došlo dne 00. 00. 2015.
Do tisku přijato dne 00. 00. 2015.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Miroslav Durila, Ph.D.
KARIM 2. LFUK a FN Motol, Praha
V Úvalu 84
150 06, Praha 5
e-mail: miroslav.durila@fnmotol.cz

Durila et al. BMC Anesthesiology (2015) 15:89
DOI 10.1186/s12871-015-0073-1

BMC Anesthesiology

19

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Tracheostomy in intensive care unit patients can be performed without bleeding complications in case of normal thromboelastometry results (EXTEM CT) despite increased PT-INR: a prospective pilot study

Miroslav Durila[1*], Pavel Lukáš[1], Marta Astraverkhava[1], Jan Beroušek[1], Michal Zábrodský[2] and Tomáš Vymazal[1]

Abstract

Background: Coagulopathy is often accompanied by prolongation of prothrombin time (PT) in septic and nonseptic patients in intensive care unit (ICU). The conventional way to correct the coagulopathy is to administer fresh frozen plasma (FFP) before invasive procedures to minimise the risk of bleeding. However, prolonged PT can be present even in hypercoagulation status, resulting in unnecessary administration of FFP. In the present study, we have assessed the reliability of thromboelastometry in case of prolonged PT and the relationship to bleeding complications during surgical tracheostomy.

Methods: The study was conducted during the period between April 2013 and April 2014 in patients undergoing surgical tracheostomy. Coagulation status was assessed using PT, and the status was reassessed by thromboelastometry for prolonged PT. Tracheostomy was performed in patients with normal thromboelastometry results without administering FFP.

Results: Tracheostomy was performed in total 119 patients. Normal value of PT as measured by international normalized ratio (INR) ≤ 1.2 was found in 64 (54 %) patients, while prolonged INR > 1.2 was found in 55 (46 %) patients. Patients with INR ≥ 1.3 (with INR min- 1.3, max- 1.84, and median- 1.48) were further analysed by thromboelastometry. Despite prolonged INR, thromboelastometry results were in normal ranges in all cases except one. With normal thromboelastometry, tracheostomy was performed safely without any bleeding complication.

Conclusions: Surgical tracheostomy in septic and nonseptic patients can be performed without bleeding complications in case of normal thromboelastometry results (EXTEM CT) despite increased PT-INR. This method can help physicians to reduce unnecessary administration of FFP in patients.

Keywords: Thromboelastometry, Tracheostomy, Plasma, Bleeding, Sepsis

Background

Coagulopathy is a well-known phenomenon among intensive care unit (ICU) patients undergoing surgical procedures such as tracheostomy [1]. It is often accompanied by prolonged standard coagulation tests such as prothrombin time (PT, international normalized ratio, INR). However, prolonged PT-INR does not necessarily indicate hypocoagulation status; it might even accompany hypercoagulation status [2]. According to the recent guidelines of the European Society of Anaesthesiology (ESA) for the management of perioperative bleeding [3], correcting prolonged PT-INR up to 1.5 is not recommended. However,

* Correspondence: durila4@gmail.com
[1]Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Motol, V Uvalu 84, 15006 Prague, Czech Republic
Full list of author information is available at the end of the article

in practice, even if the PT-INR is below or over 1.5, many physicians try to correct this coagulopathy, usually by administering fresh frozen plasma (FFP) prior to the planned surgical intervention including tracheostomy to reduce the risk of bleeding. Indeed, the consequences of eventual bleeding can be life threatening, even when PT-INR is below 1.5. The limitation of the PT-INR test is its inability to determine the role of other blood components, such as platelets and erythrocytes, which play important roles in the initiation of blood coagulation. Moreover, the PT-INR does not provide any information on other coagulation phases, such as propagation, clot strength and fibrinolysis, which can be decreased or increased despite of normal or pathologic PT-INR of 1.5. Therefore, surgery always remains associated with the bleeding risk irrespective of patients' PT-INR status. Rotational thromboelastometry (ROTEM) as viscoelastic method may be a better method in this regard and can be used for differentiating hypocoagulation from hypercoagulation situations [2] thereby assessing coagulation status better than the PT-INR. Thus, ROTEM could help in providing aimed administration of FFP and other drugs to patients who are at risk of bleeding even before surgical complication. Furthermore, with such a reliable method of coagulation monitoring, it would be possible to reduce transfusion of FFP and minimise risks associated with FFP administration [4]. In this study, our objective was to find out whether surgical tracheostomy can be done safely and without bleeding complication in patients with normal ROTEM-EXTEM results despite prolonged PT-INR in ICU patients.

Methods

This prospective study was approved by the Ethics Committee for Multi-Centric Clinical Trials of the University Hospital Motol. In all unconscious patients informed consent was obtained from family members. One hundred nineteen patients, who underwent planned surgical tracheostomy at the Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Motol University Hospital in Prague between April 2013 and April 2014, were enrolled for this study. Blood coagulation status was assessed by PT–INR, analysed with CA-7000 automated coagulation analyser (Sysmex Co., Kobe, Japan). Arterial blood was used for this analysis. In the cases where PT-INR was prolonged over 1.2, while the platelets count was higher than 50×10^9/L and activated partial thromboplastin time was normal (APTT-INR 0.8-1.18), ROTEM-EXTEM (TEM International GmbH, Munich, Germany) was also performed. Tracheostomy without prior administering FFP was performed in patients with at least minimal values of normal range for EXTEM results (coagulation time - CT, clot formation time - CFT, alpha-angle, A10 – amplitude in mm 10 min after CT, maximum clot firmness - MCF, lysis index - LI30 and LI60). In order to correct coagulopathy before tracheostomy, 4 FFP was administered only in those cases where ROTEM revealed pathological values in EXTEM CT. ROTEM was not re-assessed after the intervention. Bleeding was assessed during tracheostomy as well as 24 h after the procedure. The following three conditions were considered as complication: (i) surgeon performing tracheostomy assessed bleeding as major or nonstandard, (ii) surgical revision was necessary to stop bleeding, or (iii) decrease in haemoglobin levels during 24-hour postoperative period because of tracheal bleeding. We also identified the cause for which the patients were brought to ICU and accordingly, divided them into two groups as septic (patients who were admitted to ICU because of severe sepsis) and nonseptic (admitted for a reason other than sepsis). Coagulation status was compared between the two study groups not only to find out whether there was any difference in ROTEM-EXTEM (tissue factor-triggered extrinsic pathway) findings between two groups, but also to check whehter prolonged PT- INR was connected to sepsis in the participants.

Statistical analysis

For data analysis, we used GraphPad Prism 6.0 statistics program. While descriptive statistics was used to determine minimal, maximal and median values, unpaired two tailed *t*-test was used to compare EXTEM parameters and coagulation parameters between PT-INR 1.21-1.29 and PT-INR >1.3 groups, and between nonsepsis and sepsis groups ($p < 0.05$ was considered as significant).

Results

During the study period (April 2013–April 2014), otorhinolaryngologist surgeons performed 119 tracheostomies in those ICU patients who needed artificial mechanical ventilation even after tenth day of their hospitalisation. Normal value of PT-INR ≤ 1.2 was found in 64 (54 %) patients, while prolonged PT-INR over 1.2 was found in 55 (46 %) patients (Fig. 1). ROTEM-EXTEM was performed only when PT-INR was ≥ 1.3 (PT-INR min 1.3, max 1.84, and median 1.48), because neither the surgeon nor the physician would correct PT-INR below 1.3. We found 28 (51 %) patients with PT-INR value between 1.21–1.29 and 27 (49 %) patients with PT-INR ≥ 1.3 (Fig. 1). Except in one patient (EXTEM CT of 99 s, PT-INR 1.4, APTT-INR 1.18), EXTEM results were in normal ranges or hypercoagulable in almost all patients with PT-INR ≥ 1.3 (Table 1). Tracheostomy was performed safely without any bleeding complication in patients with normal EXTEM results.

While analysing these ICU patients for the cause of hospitalisation, we found that sepsis counted for only 25 % patients in the group with PT-INR ≤ 1.2; nonseptic condition was the cause of hospitalisation in the rest

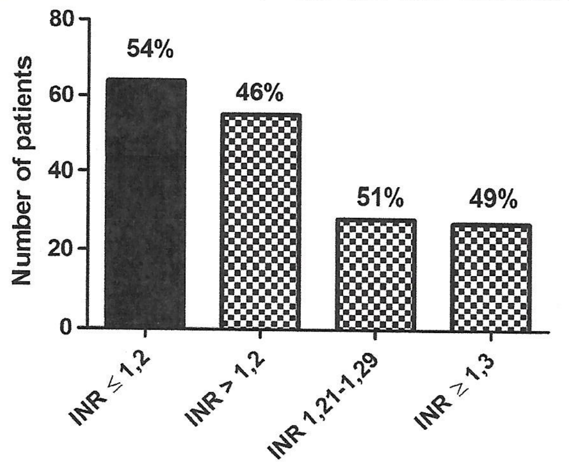


Fig. 1 Frequency of patients with laboratory coagulopathy represented by INR (INR - International normalized ratio)

75 % patients in that group (Fig. 2). However, in the group with PT-INR > 1.2, 47 % patients were hospitalised for sepsis, while 53 % for nonseptic conditions (Fig. 2). In the subgroup with PT-INR 1.21–1.29, 36 % patients were with sepsis, while 64 % were with nonseptic conditions (Fig. 3). Interestingly, in the subgroup with PT-INR ≥ 1.3, nonseptic condition was present in only 40 %, patients with sepsis increased to 60 % (Fig. 3). However, we did not find any statistical difference between the septic and nonseptic initiation phase of coagulation (p =0.6) as represented by CT of ROTEM-EXTEM in the group with PT-INR ≥ 1.3 (Fig. 4). As well, comparing overall septic group to nonseptic group there was no significant difference in parameters of CFT, alpha angle ($p > 0.05$), but when looking closer to cloth strength, parameter A10 was borderline (p = 0.056), MCF was significantly higher in septic patients ($p < 0.05$) and fibrinolysis was significantly decreased in sepsis ($p < 0.05$) represented by parameters LI60 and ML.

Discussion

Coagulopathy in ICU patients is often reported in literature, but there is an ongoing debate about its pathophysiology. Kinasewitz et al. described that the consumption and depletion of endogenous haemostasis factors in sepsis result in the prolongation of PT-INR [5]. On the other hand, platelets are often activated by inflammatory process [6] together with increased level of fibrinogen [7]; this situation can often lead to hypercoagulation and fibrin deposition connected to organ dysfunction [8–10]. However, in inflammation and sepsis hypercoagulation can quickly change to hypocoagulation, while PT-INR itself remains unchanged. As PT-INR does not take into account all coagulation factors, thromboelastography/thromboelastometry (TEG/ROTEM) seems to be a better method for differentiating between those two stages (hyper vs. hypocoagulation) in septic and nonseptic patients [2, 11–13].

Our results of EXTEM say that if parameters such as CT, CFT, alpha angle, A10, MCF, LI30, LI60, ML are in normal range or hypercoagulable, surgical procedure such as tracheostomy can be done safely. These findings are similar to recently published data of Greene et al. demonstrating that thromboelastometry measures of clot firmness (EXTEM A10, A20, and MCF) are superior to platelet

Table 1 ROTEM-EXTEM and laboratory coagulation parameters in examined patients

EXTEM parameters	INR 1.21-1.29 (mean ± SD)	INR ≥ 1.3 (mean ± SD)	Nonsepsis (mean ± SD)	Sepsis (mean ± SD)
CT (seconds)	58.60 ± 14.01	60.79 ± 7.58 ns	58.75 ± 10.42	61.92 ± 7.29 ns
CFT (seconds)	50.40 ± 21.41	67.05 ± 24.98 ns	71.17 ± 27.75	56.00 ± 19.8 ns
α angle (degrees)	80.60 ± 4.04	76.79 ± 4.67 ns	76.50 ± 5.27	78.67 ± 4.8 ns
A10 (mm)	69.00 ± 9.67	65.16 ± 8.02 ns	62.75 ± 8.98	69.17 ± 6.44 p=0.056
MCF (mm)	73.2 ± 8.17	70.47 ± 6.02 ns	68.33 ± 6.91	73.75 ± 4.75 *
LI30 (%)	99.60 ± 0.55	99.63 ± 0.59 ns	99.58 ± 0.67	99.67 ± 0.49 ns
LI60 (%)	94.00 ± 4.12	96.47 ± 3.47 ns	93.50 ± 3.56	98.42 ± 1.51 ***
ML (%)	9.00 ± 5.61	6.21 ± 4.93 ns	9.67 ± 4.89	3.92 ± 3.48 **
Laboratory parameters				
Fibrinogen g/L	4.57 ± 0.88	4.73 ± 6.62 ns	4.72 ± 0.53	4.68 ± 0.79 ns
Platelets(x10^9/L)	209.4 ± 132.5	160.1 ± 77.18 ns	164.8 ± 101.1	175.9 ± 81.99 ns

CT – coagulation time, time from the start of the sample run to the first detectable clot formation (amplitude =2 mm); CFT – clot formation time, time from CT to the clot amplitude of 20 mm (to specify the kinetics of the clot development); α angle, angle between the trace and the x-axis; A10 clot firmness (in mm amplitude) at the respective, time point after CT
MCF- maximum clot firmness; LI30 and LI60 - Lysis Index at time 30 and 60 min after CT; ML - maximum lysis during whole measuring time of (90 min)
Normal values for ROTEM: EXTEM – CT 38–79 s, CFT 34–159 s, α angle 63-83°, MCF 50–72 mm, LI30 0-7 %, LI60 0-15 %; Fibrinogen- 1.8-4.2 g/L, Platelets count – 150-400x10^9/L
ns - means nonsignificant difference between two groups $p > 0.05$ * means significant difference between two groups $p < 0.05$ ** means significant difference between two groups $p < 0.01$ *** means significant difference between 2 groups $p < 0.001$

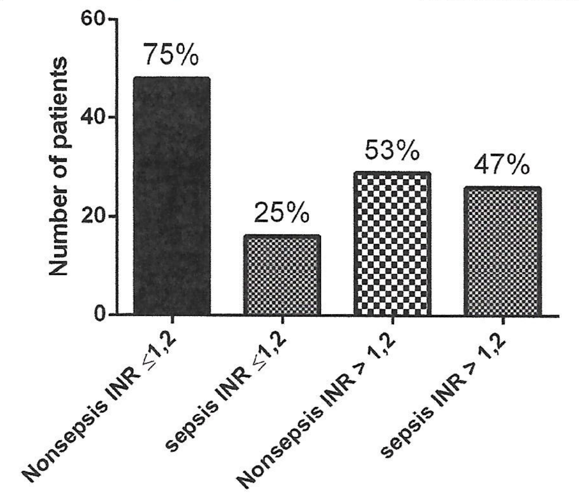


Fig. 2 Frequency of INR in nonseptic and septic group of patients

count in predicting bleeding in patients with severe thrombocytopenia [14]. Our finding of decreased later fibrinolysis in septic patients represented by LI60 and ML is in accordance with similar results of Amazik at al. [15].

To the best of our knowledge, the present study is the first report where ROTEM-EXTEM was used as a global coagulation test for evaluating of coagulation status before surgical tracheostomy and comparing to standard coagulation tests. Here we provided mostly the descriptive statistics (Figs. 1, 2 and 3), because it would be unethical to look for a point in ROTEM at which the patient would start bleeding as bleeding is a life-threatening risk. Data obtained from descriptive analysis are sufficient to provide both clinical and forensic supports to the surgeon as well as to the physician taking care of the patient and that can lead to decreased administration of unnecessary FFP administration.

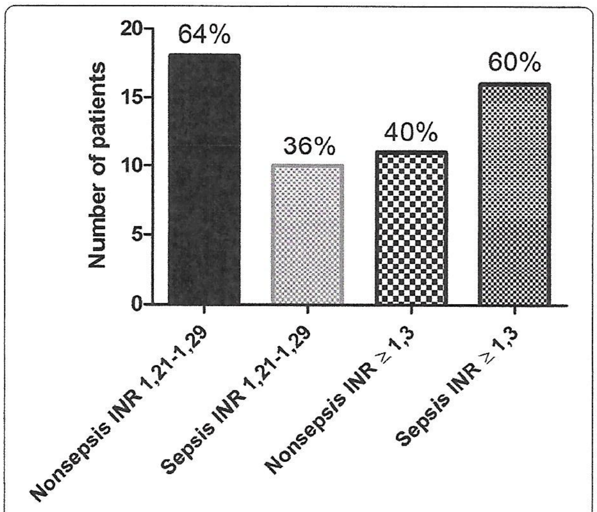


Fig. 3 Frequency pathologic INR in nonseptic and septic group of patients

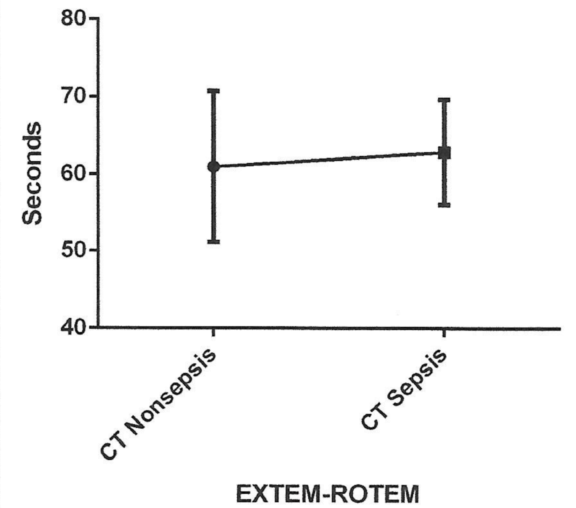


Fig. 4 Coagulation time (CT) ROTEM parameter in nonsepsis and sepsis group of patients (INR ≥ 1.3). There is no statistical difference between CT of nonseptic and septic patients; $p = 0.6$

When EXTEM CT was pathologic, 4 units FFP were administered to the patient before tracheostomy. As we did not do control ROTEM, we do not know if FFP was able to correct prolonged CT. However, many authors say that FFP is not able to correct a mild increased PT-INR of 1.3 to 1.8 [16–18]. There was only one case when EXTEM CT was prolonged (CT of 99 s, PT-INR was 1.4 and APTT-INR was 1.18) out of 27 ROTEM tests performed in the subgroup of PT-INR ≥ 1.3.

Figure 1 shows that among the 119 patients who underwent tracheostomy, normal PT-INR (≤1.2) was present in 54 % of cases and pathologic PT-INR (>1.2) in 46 % of cases. The group with pathologic PT-INR was further divided into two subgroups with PT-INR 1.21–1.29 and PT-INR ≥ 1.3. This is because, in practice, a physician would not correct PT-INR up to 1.29; hence, we performed EXTEM only for the subgroup with PT-INR ≥ 1.3. Interestingly, the number of patients was almost identical in both subgroups, i.e., 51 % of patients with PT-INR over 1.2 belonged to the group with PT-INR 1.21–1.29 and 49 % belonged to the other group (Fig. 1).

Next we attempted to find whether any association exists between the prolonged PT-INR and the reasons for hospitalisation. Based on our analysis, we divided the patients into two groups: (i) septic group and (ii) nonseptic group (Table 2). Nonsepsis patients prevailed in the study group with PT-INR ≤ 1.2, while the group with PT-INR > 1.2 had 53 % nonseptic patients and 47 % septic patients (Fig. 2). Therefore, it is evident that coagulopathy with prolonged PT-INR was almost identically present in

Table 2 Causes of nonsepsis and sepsis which brought patients to ICU

	Causes	No. of patients brought to ICU
Nonsepsis	Polytrauma	24
	Cranial trauma	10
	Hemorrhagic stroke	14
	Ischemic stroke	4
	Cardiopulmonary resuscitation	13
	Brain metastasis	3
	Lung transplantation	2
	Cervical spine Injury	3
	Ileus without sepsis	2
	Poisoning:	
	Carbon monoxide	1
	Ethylene glycol	1
Sepsis	Pneumonia	24
	Peritonitis	10
	Coxitis	1
	Mediastinitis	1
	Gonitis	1
	Pyelonephritis	1
	Pancreatitis	1
	Spondylodiscitis	1
	Cholecystitis	1
	Gangrene of lower extremity	1

septic and nonseptic patients. Interestingly, in the subgroup of PT-INR 1.21–1.29, nonsepsis prevailed in 64 % of patients over 36 % sepsis patients. However, when PT-INR exceeded 1.29, the coagulopathy proportion turned around with 60 % patients with PT-INR ≥ 1.3 found in the septic group; the residual 40 % were in nonseptic group (Fig. 3).

The normalization of EXTEM CT despite an increased PT-INR value might be due to the presence of sepsis with increased tissue factor expression on circulating monocytes [15, 19, 20] and this cannot be detected in plasmatic coagulation tests such as PT-INR since the cells are removed by centrifugation, however, CT in ROTEM can be shortened in this case. Coagulation time of EXTEM in PT-INR ≥ 1.3 subgroup did not differ statistically ($p > 0.05$) between those two groups; it was, in fact, in the normal range. No patients had bleeding complication in either group despite the prolonged PT-INR, which represent mainly clotting factor deficiency. This could be explained by the fact that despite the coagulation factor deficiency in ICU patients, other substances of blood important in coagulation such as platelets, fibrinogen, etc., might compensate for factor insufficiency.

Beiderlinden at al. found that bleeding incidence during and following dilatational tracheostomy was higher in patients with prolonged APTT and with platelets below 50×10^9/L [21]. This may be true as platelets below 50×10^9/L are generally connected with prolonged bleeding time and impaired primary hemostasis. That is why our patients had at least this number of platelets. Notably, platelet dysfunction due to antiplatelet drugs cannot be detected by ROTEM. However, Greene et al. demonstrated that ROTEM clot firmness (A10 or MCF in INTEM or EXTEM) is superior to platelet count in predicting bleeding in pediatric patients

with ITP (Immune Thrombocytopenia) and severe thrombocytopenia (<$30\text{x}10^9$/L) [14]. Furthermore, Fayed et al. reported that a ROTEM-guided transfusion protocol in patients undergoing liver transplantation can avoid 75 % of platelet transfusions in patients with a platelet count < 50×10^9/L without increased bleeding rate [22]. Therefore, clot firmness (A10 or MCF) should be considered in addition to CT in particular in patients with thrombocytopenia. When it comes to APTT, we excluded patients with prolonged APTT for the following reasons: (i), extrinsic pathway of coagulation initiation prevails in vivo, as described in cellular model of coagulation; (ii) in our chronic ICU patients PT prolongation is more common than APTT; (iii) when PT is prolonged, prothrombin complex can be used instead of FFP. Prolonged APTT is a more complex concern as it can be caused by heparin or hemophilia but we plan to look closer to this problem in the future.

The limitation of the study is the fact that at the time of performed tracheostomy the primary cause and reason for admission to ICU had almost resolved (tracheostomy is usually performed after tenth day of artificial ventilation) and patients from both groups were becoming alike, meaning becoming patients with ICU coagulopathy. That might be the reason why there is little and no statistically significant difference in CT-EXTEM parameters between groups. Another limitation of the study is the number of subjects involved in the study but as a pilot study it can be useful for other researchers also in other medical fields.

Conclusions

Based on the above findings, we conclude that thromboelastometry (ROTEM-EXTEM) is a reliable method for assessing coagulation status in patients in ICU and it is superior to standard coagulation prothrombin time (PT-INR). Thromboelastometry can differentiate hypocoagulation status from normal/hypercoagulation status and thus even in case of prolonged PT-INR surgical tracheostomy can be performed safely without bleeding complication in septic and nonseptic patients provided that EXTEM parameters are at least normal. This method also supports physicians in reducing unnecessary FFP administration used preventively to minimise bleeding risk in patients with prolonged PT-INR.

Abbreviations

CT: Coagulation time (time from starting the test until a clot firmness of 2 mm is reached); ESA: European Society of Anaesthesiology; EXTEM: Thromboelastometric test with extrinsic activation by tissue factor; FFP: Fresh frozen plasma; ICU: Intensive care unit; INR: International normalised ratio; PT: Prothrombin time; ROTEM: Rotational thromboelastometry; TEG: Thromboelastography.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

MD as main author has made substantial contribution to conception and design study, analysis and interpretation of data and has been involved in drafting of the manuscript.
PL contributed to study design, was involved in acquisition of data and technical part of investigation and data analyses.
MA was involved in acquisition of data, technical part of investigation, data analyses and interpretation.
JB provided consultation with study design and was partly responsible for technical part and data acquisition.
MZ as a surgeon performed majority of surgical tracheostomies and was involved also in data interpretation and drafting the manuscript.
TV was involved in study design and has given final approval of the version of article to be published.
All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgement

The project was supported by Grant Agency of Charles University (No. 1318514) and by projects of Ministry of Health for conceptual development research organization (No. 00064203) Motol Hospital.

Author details

[1]Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Motol, V Uvalu 84, 15006 Prague, Czech Republic. [2]Clinic of Otorinolaryngology and Surgery of the Head and Throat of the First Faculty of Medicine of Charles University and University Hospital Motol, V Uvalu 84, 15006 Prague, Czech Republic.

Received: 19 July 2014 Accepted: 1 June 2015
Published online: 10 June 2015

References

1. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. Crit Care. 2006;10(4):222.
2. Brenner T, Schmidt K, Delang M, Mehrabi A, Bruckner T, Lichtenstern C, et al. Viscoelastic and aggregometric point-of-care testing in patients with septic shock - cross-links between inflammation and haemostasis. Acta Anaesthesiol Scand. 2012;56(10):1277–90.
3. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2013;30(6):270–382.
4. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. Blood Transfus. 2009;7(2):132–50.
5. Kinasewitz GT, Yan SB, Basson B, Comp P, Russell JA, Cariou A, et al. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism [ISRCTN74215569]. Crit Care. 2004;8(2):R82–90.
6. Wagner DD, Burger PC. Platelets in inflammation and thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23(12):2131–7.
7. Collins PW, Macchiavello LI, Lewis SJ, Macartney NJ, Saayman AG, Luddington R, et al. Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls. Br J Haematol. 2006;135(2):220–7.
8. Levi M, van der Poll T, ten Cate H, van Deventer SJ. The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. Eur J Clin Invest. 1997;27(1):3–9.
9. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, Marey A, Lestavel P: Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. Chest 1992, 101(3):816–823.
10. Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, Kollef MJ, Levi M, Reinhart K, et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. Crit Care Med. 2005;33(2):341–8.
11. Grant HW, Hadley GP. Prediction of neonatal sepsis by thromboelastography. Pediatr Surg Int. 1997;12(4):289–92.
12. Gonano C, Sitzwohl C, Meitner E, Weinstabl C, Kettner SC. Four-day antithrombin therapy does not seem to attenuate hypercoagulability in patients suffering from sepsis. Crit Care. 2006;10(6):R160.
13. Durila M, Bronsky J, Harustiak T, Pazdro A, Pechova M, Cvachovec K. Early diagnostic markers of sepsis after oesophagectomy (including thromboelastography). BMC Anesthesiol. 2012;12:12.
14. Greene LA, Chen S, Seery C, Imahiyerobo AM, Bussel JB. Beyond the platelet count: immature platelet fraction and thromboelastometry correlate with bleeding in patients with immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2014;166(4):592–600.
15. Adamzik M, Eggmann M, Frey UH, Gorlinger K, Brocker-Preuss M, Marggraf G, et al. Comparison of thromboelastometry with procalcitonin, interleukin 6, and C-reactive protein as diagnostic tests for severe sepsis in critically ill adults. Crit Care. 2010;14(5):R178.
16. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. Transfusion. 2006;46(8):1279–85.
17. Holland LL, Brooks JP. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation test results. Am J Clin Pathol. 2006;126(1):133–9.
18. Dara SI, Rana R, Afessa B, Moore SB, Gajic O. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. Crit Care Med. 2005;33(11):2667–71.
19. Hartmann M, Ozlugedik S, Peters J. Thiopental inhibits lipopolysaccharide-induced tissue factor expression. Anesth Analg. 2009;109(1):109–13.
20. Adamzik M, Schafer S, Frey UH, Becker A, Kreuzer M, Winning S, et al. The NFKB1 promoter polymorphism (−94ins/delATTG) alters nuclear translocation of NF-kappaB1 in monocytes after lipopolysaccharide stimulation and is associated with increased mortality in sepsis. Anesthesiology. 2013;118(1):123–33.
21. Beiderlinden M, Eikermann M, Lehmann N, Adamzik M, Peters J. Risk factors associated with bleeding during and after percutaneous dilational tracheostomy. Anaesthesia. 2007;62(4):342–6.
22. Fayed NA, Abdallah AR, Khalil MK, Marwan IK. Therapeutic rather than prophylactic platelet transfusion policy for severe thrombocytopenia during liver transplantation. Platelets. 2014;25(8):576–86.

Journal of Hematology & Thromboembolic Diseases

20

Astraverkhava et al., J Hematol Thrombo Dis 2016, 4:1
http://dx.doi.org/10.4172/2329-8790.1000233

Short Communication Open Access

Thromboelastometry-based Coagulation Assessment Reduces Plasma and Platelet Consumption in ICU Patients: A Clinical Analysis and Literature Search

Marta Astraverkhava, Miroslav Durila* and Tomáš Vymazal

Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Motol University Hospital, Charles University Second Faculty of Medicine, V Úvalu 84, 15006, Prague, Czech Republic

***Corresponding Author:** Miroslav Durila, MD, PhD., Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine Motol University Hospital, Charles University Second Faculty of Medicine, V Úvalu 84, 15006, Prague, Czech Republic, Tel: 420 224 435 401; Fax: 420 224 435 420; Email: durila4@gmail.com

Rec date: February 16, 2016; **Acc date:** March 1, 2016; **Pub date:** March 9, 2016

Abstract

Objectives: The objective of our clinical analysis was to compare consumption of Fresh Frozen Plasma (FFP) and platelets before and after the institution of thromboelastometry at our Intensive Care Unit (ICU).

Background: Intensive care unit patients often receive transfusion of FFP and platelet concentrate either before or after surgical intervention to correct prolonged prothrombin time/activated partial thromboplastin time or low platelets count. However, thromboelastometry (ROTEM) using whole blood provides more complex evaluation of coagulation than standard tests. Very often despite prolonged values of standard tests ROTEM values are normal. Therefore, evaluation of hemocoagulation based on ROTEM can lead to reduction of FFP and platelets consumption in ICU.

Methods and Materials: We analysed two periods of FFP and platelet consumption for 4,678 patients who were treated at our ICU from 2009–2015. The first period analysed was prior to the thromboelastometry institution in daily practice (2009–2013), and the second period evaluated was after thromboelastometry was instituted (2013–2015). The data were compared to the other relevant research results published in the PubMed database, the MeSH index in the Medline database, and Google Scholar.

Results: Annual FFP consumption prior to thromboelastometry institution was 6,235 units. After thromboelastometry implementation, this figure decreased to 4,028 units (35% reduction) in the first year and 2,990 units (52% reduction) in the second year. Platelet consumption was 503 units prior to thromboelastometry institution; this figure decreased to 487 units (3% reduction) in the first year and 401 units (20% reduction) in the second year. The number of patients and procedures did not differ significantly during the analysed periods.

Conclusion: Thromboelastometry institution in daily practise led to significant reduction of FFP and platelets consumption without any life threatening complication.

Keywords: Thromboelastometry; ROTEM; Fresh frozen plasma; Platelets

Introduction

Critically ill patients frequently receive inappropriate transfusions of blood components such as Fresh Frozen Plasma (FFP) [1] and Platelet Concentrates (PC) [2]. Very often they are used to correct prolonged standard coagulation tests such as prothrombin time or activated partial thromboplastin time before surgical procedures [3]. However, allogeneic FFP and platelet transfusions carry the risks of bacterial contamination, allergic reactions, febrile reactions, venous thromboembolism, multiple organ failure [4], Transfusion-related Acute Lung Injury (TRALI), Transfusion-related Circulatory Overload (TACO) [5] and troublesome wound healing [6]. Therefore, the avoidance of inappropriate FFP and platelet transfusions might improve both the outcomes and prognoses of these patients, as well as reduce transfusion-associated hospital costs.

Standard laboratory coagulation tests, such as Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR), Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) and platelet count are still frequently used to assess coagulopathy and to guide transfusion strategies [7]. These tests often produce abnormal results in intensive care unit patients [8]. The risk-benefit ratio of FFP and PC transfusion strategy on the basis of abnormal laboratory test results in the absence of active bleeding is poorly understood [9]. It is commonly assumed that prolongation of PT/APTT or low platelet count reflects an increased risk of bleeding [7]. However, prolonged PT/APTT and low platelet count do not necessarily indicate hypocoagulation status, and they might even accompany hypercoagulation status [10].

Routine coagulation tests such as PT/APTT are most commonly measured using blood plasma separated from blood cells. Thus, these standard laboratory coagulation tests do not reflect coagulation as a complex system. There is now a growing interest in the use of global haemostasis assays [10] such as rotational thromboelastometry (TEM International GmbH, Munich, Germany). This method uses whole blood and provides a unique, comprehensive way to assess coagulation, which more closely mirrors the physiologic conditions in vivo [11] and also provides qualitative coagulation analyses. After the institution of ROTEM at our department, FFP and PC consumption significantly decreased. Therefore, we decided to conduct a retrospective study comparing FFP and PC consumption during the periods prior to, and after, ROTEM institution in daily practise.

Materials and methods

Our clinical analysis of annual FFP and PC consumption was performed retrospectively for the period prior to ROTEM institution (April 2009–April 2013), as well as the period after ROTEM institution in daily practice (April 2013–April 2015). The study comprised a sample of 4,678 patients.

During time period before the introduction of ROTEM FFP and PC were transfused before providing invasive procedures in response to an abnormal coagulation test result, such as PTr/INR and platelet count. The standard dose of FFP for the correction of coagulation was 15 ml/kg, resulting in approximately 4 units of FFP. In the cases of patients where platelet count was less than 100×10^9/L, two units of PC were administered. After the implementation of ROTEM, transfusion strategy before surgical interventions was managed based on this method. The surgical procedures were conducted without prophylactic FFP administration were performed in patients having (at least) minimal values within the normal range for clothing time (CT) EXTEM results. In cases where EXTEM testing results showed pathological clotting times (CT), four units of FFP were transfused prior to the procedure. In patients with platelet count less than 100×10^9/L for the platelet function assessment in addition to EXTEM, FIBTEM test was also performed. The surgical procedures were conducted without prophylactic platelet administration when EXTEM and FIBTEM clot firmness (MCF) were normal. In cases, where platelet abnormality was suggested (reduced MCF in EXTEM with a normal MCF in FIBTEM), two units of PC was administered prior to the procedure.We compared our findings with other relevant research results published in the PubMed database, the MeSH index in the Medline database, and Google Scholar. This was accomplished using the following search terms: "thromboelastometry", "ROTEM", "fresh frozen plasma", "platelets", and "reduction of consumption." The financial costs for both periods were calculated. The GraphPad Prism statistics program (version 6.0, San Deigo, CA. USA) was used to perform statistical analyses using descriptive statistics to determine median values.

Results

Mean annual fresh frozen plasma consumption before rotational thromboelastometry institution was 6235 units. After implementation of rotational thromboelastometry it decreased to 4028 units (35% reduction) in the first year and to 2990 units (52% reduction) during the second year. Platelets consumption decreased from average 501 units before rotational thromboelastometry implementation to 487 units (3% reduction) in the first and to 401 units (20% reduction) in the second year. Data are summarised in Table 1. Annual financial costs for FFP and PC calculated for both periods also significantly decreased (Table 1). The number of patients and demographic data did not differ significantly between analysed periods (Table 2).

Discussion

Implementation of ROTEM into daily practice at our department decreased consumption of FFP by about ½ comparing to period when hemocoagulation was evaluated only by standard tests PT/APTT and platelets count. These data obtained from our general ICU are in accordance with other authors who found ROTEM effective in FFP and platelets reduction in cardiac intensive care unit [12], during liver transplantation [13] and also in management of traumatic bleeding [14] and massive haemorrhage management [15]. This approach to coagulation assessment protects patients from unnecessary FFP and platelets administration which are generally connected to increased morbidity and mortality. A systematic review including 80 published randomized controlled trials [16] has also shown no evidence of benefit in the prophylactic use of FFP and PC in non-bleeding ICU patients prior surgery. However, in practice when standard tests are prolonged, clinicians need some device which would provide objective picture of coagulation and which would protect them from potential forensic issues. Thromboelastometry might be such a device. By using whole blood it takes into consideration also platelets function which play a critical role in coagulation [17].That is why low level of coagulation factors (prolonged PT/APTT) in cooperation with platelets is sufficient for good blood clotting. Vice versa, when there is low number of platelets, the high functional fibrinogen level (present in septic ICU patients) is sufficient for adequate clot formation [18]. Therefore, in case of normal ROTEM we do not see any bleeding complication during surgical procedures or afterwards despite prolonged PT/APTT or low platelets count [2]. Daily using of ROTEM is also cost effective [19].

Time period before ROTEM	FFP consumption (units)	Calculated FFP costs (Euro)	Platelets consumption (units)	Calculated platelets costs (Euro)
2009 - 2010	6097	182400	492	163836
2010 - 2011	7809	235456	531	176823
2011 - 2012	6138	190857	467	155511
2012 - 2013	6331	182472	515	171495
Median 2009 - 2013	6235	186665	503	167666
Time period after ROTEM				
2013 – 2014	4028	124365	487	162171
2014 – 2015	2990	90640	401	133533
Median 2013 - 2015	3509	107503	444	147852

Table 1: Consumption of FFP and PC before and after ROTEM institution.

Time period	2009 -2010	2010 -2011	2011 -2012	2012 -2013	2013 -2014	2014 -2015
Number of patient	724	809	794	821	723	807
Mean age (years)	64	67	62	59	68	65
Male/Female (%)	62/38	66/34	59/41	55/45	61/39	65/35

Table 2: Characteristics of ICU patients.

According to our results during the period after ROTEM institution we were able to save approximately 79 000 Euro per year due to FFP reduction and also approximately 20 000 Euro per year due to platelets reduction. Thus, the total cost reduction was 99 000 Euro per year.

Conclusion

Rotational thromboelastometry, as the global coagulation test, has quite changed our view on hemocoagulation and has helped us to provide the goal-directed and individual-tailored therapy. Thus, based on this method, we can protect our patients from useless and potentially harmful transfusions of fresh frozen plasma and/or platelets. In addition, ROTEM enables to spare financial resources and makes the treatment cost-effective.

Acknowledgement

The project was supported by projects of Ministry of Health for conceptual development Research organization (No. 00064203) Motol Hospital and by Grant Agency of Charles University (No. 1318514).

Authorship

Marta Astraverkhava performed the research, analysed the data and wrote the paper.

Miroslav Durila designed and performed the research study, wrote the paper.

Tomáš Vymazal consulted and corrected the final version of the paper.

References

1. Walsh TS, Stanworth SJ, Prescott RJ, Lee RJ, Watson DM, et al. (2010) Prevalence, management, and outcomes of critically ill patients with prothrombin time prolongation in United Kingdom intensive care units. Crit Care Med 38: 1939-1946.
2. Gorlinger K, Saner FH (2015) Prophylactic plasma and platelet transfusion in the critically Ill patient: just useless and expensive or even harmful?. BMC Anesthesiol 15: 86.
3. Müller MC, Arbous MS, de Man AMS, Vink R, Karakus A, et al. (2015) Transfusion of fresh-frozen plasma in critically ill patients with a coagulopathy before invasive procedures: a randomized clinical trial (CME). Transfusion 55: 26-35.
4. Schaden E, Kimberger O, Kraincuk P, Baron DM, Metnitz PG, et al. (2012) Perioperative treatment algorithm for bleeding burn patients reduces allogeneic blood product requirements. Br J Anaesth 109: 376-381.
5. Kim KN, Kim DW, Jeong MA (2015) The usefulness of a classification and regression tree algorithm for detecting perioperative transfusion-related pulmonary complications. Transfusion 55: 2582-2589.
6. Vymazal T, Horáček M, Duřpekt R, Hladíková M, Cvachovec K (2009) Is allogeneic blood transfusion a risk factor for sternal dehiscence in cardiac surgery – A prospective observational study. Int Heart Journal 50: 601-608.
7. Holland L, Sarode R (2006) Should plasma be transfused prophylactically before invasive procedures?. Curr Opin Hematol 13: 447-451.
8. Levi M, Opal SM (2006) Coagulation abnormalities in critically ill patients. Crit Care 10: 222.
9. Gajic O, Dzik WH, Tov P (2006) Fresh frozen plasma and platelet transfusion for nonbleeding patients in the intensive care unit: benefit or harm?. Crit Care Med 34: S170-173.
10. Saner FH (2014) Rotational thrombelastometry: a step forward to safer patient care?. Crit Care 18: 706.
11. Allen T (2014) Thromboelastometry: its methodology, application, and benefits. MLO Med Lab Obs 46: 26-29.
12. Anderson L, Quasim I, Soutar R, Steven M, Macfie A, et al. (2006) An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. Transfus Med 16: 31-39.
13. Görlinger K, Fries D, Dirkmann D, Weber CF, Hanke AA, et al. (2012) Reduction of Fresh Frozen Plasma Requirements by Perioperative Point-of-Care Coagulation Management with Early Calculated Goal-Directed Therapy. Transfus Med Hemother 39: 104-113.
14. Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, Hochleitner G, Primavesi F, et al. (2011) Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. Crit Care 15: R83.
15. Vymazal T (2015) Massive hemorrhage management – a best evidence topic report. Ther Clin Risk Manag 11: 1107-1111.
16. Yang L, Stanworth S, Hopewell S, Doree C, Murphy M, et al. (2012) Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. Transfusion 52: 1673-1686.
17. Heemskerk JW, Mattheij NJ, Cosemans JM (2013) Platelet-based coagulation: different populations, different functions. J Thromb Haemost 11: 2-16.
18. Lang T, Johanning K, Metzler H, Piepenbrock S, Solomon C, et al. (2009) The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables in the presence of thrombocytopenia. Anesth Analg 108: 751-758.
19. Whiting P, Al M, Westwood M, Ramos IC, Ryder S, et al. (2015) Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 19: 221-228.

Impact of retransfusion of blood processed in cell-saver on coagulation versus cardiopulmonary bypass: a prospective observational study using thromboelastography

Tomas Vymazal, Martin Filaun, Michal Horacek

Aims. To compare an impact of retransfusion of blood processed in cell-saver (CS) with that of cardiopulmonary bypass (CPB) on blood coagulation in patients undergoing cardiac surgery.
Methods. Prospective observational study using thromboelastography (TEG).
Results. TEG samples from 170 patients were analyzed. Cardiopulmonary bypass was used in 100 patients while 70 patients were operated off-pump. In 20 off-pump patients collected blood was processed by cell-saver and returned. In all patients clot formation after heparin neutralization by protamine was unimpaired. However, there was a significant increase in fibrinolysis defined by the TEG parameter Lysis time 30 min after the maximum amplitude of the clot was reached (Ly30) in groups with CPB or CS but this increase still did not exceed the threshold for clinical fibrinolysis (Ly30 > 7.5%). In the group without CPB there was no significant impact on coagulation.
Conclusion. Surgery that avoids CPB and/or CS is the gentlest method for inducing blood coagulation.

Key words: thromboelastography, coagulopathy, bleeding, cardiopulmonary bypass, cell-saver, fibrinolysis

Received: November 5, 2012; Accepted: February 14, 2013; Available online: March 22, 2013
http://dx.doi.org/10.5507/bp.2013.012

Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, 2nd Medical School, Charles University in Prague and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic
Corresponding author: Tomas Vymazal, email: tomas.vymazal@fnmotol.cz

INTRODUCTION

Cardiac surgical procedures are complex, usually long-lasting and performed most frequently in seniors suffering from concomitant diseases and taking various medications. The majority of procedures are accomplished on cardiopulmonary bypass (CPB) but some can also be performed without CPB on the beating heart. These are off-pump coronary artery bypasses (OPCAB). In all coronary revascularizations, the decision on how to perform the procedure in a particular patient belongs to the operating surgeon. Principally it is possible to do the case either on pump or on beating heart.

Cardiac surgical procedures carry the risk of considerable bleeding which is caused by surgical wound itself and by heparin and protamine together with other causes such as hypothermia, anaemia, inflammation or drug effects (e.g. antiplatelet agents, low molecular weight heparins) etc. To reduce the burden associated with blood transfusions - transfusion-associated immunomodulation, lung injury or circulatory overload to name just a few - resulting in decreasing patients' survival with increasing number of transfusions[1] the shed blood in pump procedures is often retransfused directly back to the patient or in off-pump procedures it is collected to a cell-saver, processed and also returned back to the patient. In both cases, the blood is in contact with a serose lining in the pericardium and/or in pleural cavities, sometimes for a long time. It has been shown that blood contact with the pericardial cavity induces strong hemolysis, inflammatory mediator release, and coagulation activation, driven by tissue factor pathway activation[2].

Therefore, the aim of this prospective observational study was to compare the impact of cardiopulmonary bypass plus retransfusion of the shed blood with retransfusion of shed blood processed by a cell-saver in off-pump procedures. The impact on coagulation was assessed thromboelastographically. The hypothesis was that retransfusion of blood from cell-saver could impair coagulation equally as cardiopulmonary bypass.

MATERIAL AND METHODS

Patient sample

The study was done in adult patients undergoing cardiac surgical procedures including coronary artery bypass grafting on pump (CABG) and off-pump (OPCABG) and/or valve procedures at a university hospital between June 2010 and June 2011. To evaluate the impact of both approaches (i.e. direct retransfusion on pump vs. retransfusion from cell-saver in off-pump procedures) on coagulation, thromboelastography (TEG) was used. All the relevant data for analysis were obtained from cardiac anaesthesia and surgical intensive care databases collected prospectively during the patient's hospitalization as a part of routine clinical practice. Therefore, individual consent was waived as this was a retrospective analysis of prospectively gathered data and patients were not identified.

Anaesthesiological and coagulation management

All anaesthetic and surgical procedures were performed in the standard manner. General anesthesia was principally the same in on-pump and off-pump procedures. It was induced by a combination of sufentanil 1 $\mu g.kg^{-1}$, etomidate 0.2 $mg.kg^{-1}$ and rocuronium 1 $mg.kg^{-1}$ and maintained by isoflurane in air and boluses of sufentanil and rocuronium being supplemented as needed.

Before connecting the patient to the CPB 3-4 $mg.kg^{-1}$ body weight bovine lung heparin were given into the central vein to achieve an activated coagulation time (ACT) at least 400 s. The standard cardiopulmonary bypass with open venous reservoir, twin-head roller pumps, capillary membrane oxygenator, and arterial line filtration and biocompatible substances coated circuit was performed using mild hypothermia 34-35 °C. A cold blood antegrade and/or retrograde cardioplegia were applied for myocardial protection according to surgeon's discretion. After successful weaning from CPB protamine was given in a dose of 1 mg per mg of administered heparin into a central vein to achieve ACT less than 140 s. Inotropic and vasoactive drugs were supplemented as needed. Aprotinin or antifibrinolytics were not routinely used during the study.

In off-pump procedures, heparin was given in a dose 2-3 $mg.kg^{-1}$ body weight into the central vein on surgeon's request. The desired ACT value was at least 300 s. The anastomosis of left internal mammary artery to left anterior descending artery was constructed first, other anastomoses were then performed using stabilizers at the surgeon's discretion. Necessary hemodynamic support was achieved with volume, inotropic agents and cardiac pacing as needed. After completing the last anastomosis when circulation was stable, protamine was given in the same ratio to heparin as in on-pump procedures.

Cell-saver (a continuous autotransfusion system C.A.T.S. Fresenius Medical) was routinely used in all off-pump procedures since their beginning respecting its contraindications such as sepsis and malignant tumors. In all off-pump cases, the lost blood was suctioned into the reservoir of the cell-saver where heparin in a dose 50 mg was added. However, the collected blood was processed only if the blood loss was more than 1 liter and/or if the patient was anaemic and the amount of blood gained after processing (roughly one third of blood collected) was high enough to justify the costs of additional instrumental setting. The processed blood was retransfused to patients immediately after processing in accordance with circulatory condition.

Thromboelastography

Thromboelastography was performed in the standard manner according to the manufacturer's manual using a computer-controlled thromboelastograph haemostasis system (TEG Haemoscope, Niles, Illinois, USA) in native blood samples withdrawn from arterial lines after discarding 10 ml of blood to eliminate the effect of heparin flush because all arterial lines were continuously flushed with a heparin solution (4 $IU.mL^{-1}$, 3 $mL.h^{-1}$). The TEG analysis was done at the temperature 37 °C. There were two samples for each patient. The first sample was taken after the induction of anaesthesia before heparin administration, the second one in patients operated on pump within 20 min after coming off the bypass and after heparin neutralization by protamine or in off-pump patients after retransfusion the blood gained from the cell-saver and again after heparin neutralization by protamine. The samples were compared within and between the groups.

Recorded values from thromboelastography were R (reaction time), i.e. time from the start of the sample run to the first detectable fibrin fiber formation defined by curve amplitude width 2 mm (normal range 19-28 mm); K (clotting time) is a time from R to the arbitrarily predefined strength of the clot, i.e. the width of the TEG trace 20 mm (normal range 8-13 mm); MA, maximum clot amplitude (normal range 48-60 mm); LY30 is an amplitude decrement measured 30 min after the MA expressed in % of MA (normal range < 7.5%). The tracing speed was 2 $mm.min^{-1}$. Reaction time R corresponds to the whole blood clotting time. Values R, K and α-angle (not collected) indicate the rate of clot formation whereas MA represents the strength of the blood clot, which is a function of platelet number and fibrinogen concentration. TEG parameter Ly30 describes the stability of the blood clot in time, i.e. describes the amount of fibrinolysis.

Recorded values were exported and further analyzed in Microsoft Excel while statistical analysis was done with SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Statistical comparisons were done using Mann-Whitney test or χ^2-test, as appropriate. The level of significance was set at 0.05.

RESULTS

A total of 170 patients were included in our study. There were 100 patients operated on pump (58.8%) and 70 patients (41.2%) operated off-pump. Of these patients, in 20 (28.6%) retransfusion of blood from cell-saver was performed. The volume of the retransfusion was approximately 480 mL.

Thromboelastographical values are given in Table 1. It can be seen that cardiopulmonary bypass accelerates coagulation according to shortened values of reaction and clotting times (R and K), does not affect the clot strength and activates fibrinolysis. The fibrinolysis activation is statistically significant but may not be clinically significant because the median value of Ly30 is still in the normal range (i.e. <7.5 %). Off-pump procedures have no substantial impact on blood coagulation assessed by thromboelastography because neither coagulation nor fibrinolytical parameters changed significantly. However, comparing values after the surgery in patient given retransfusion from cell-saver at the end of surgery with initial values in these patients (n=20) the same pattern as in on-pump procedures can be seen, i.e. coagulation activation and fibrinolysis enhancement. However, the significance is again statistical but may not be clinical because the value of LY30 is still in the normal ranges.

Table 1. Thromboelastographical values at the start of the operation (T1) and at the end (T2) in on-pump and off-pump patients with/without cell-saver.

	On-pump patients (n=100)		OPCAB patients with cell-saver (n=20)		OPCAB patients without cell-saver (n=50)	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2
Reaction time (s)	28.4 ± 0.3	22.3 ± 0.6	28.5 ± 0,3	26.3 ± 0.5	27.4 ± 0.3	27.4 ± 0.3
Clot formation time (s)	16.5 ± 0.3	12.4 ± 0.8	16.5 ± 0.3	15.7 ± 0.5	15.5 ± 0.1	15.8 ± 0.4
Maximum amplitude (mm)	54.4 ± 0.3	54.2 ± 0.6	54.5 ± 0.3	55.5 ± 0.6	54.4 ± 0.3	52.7 ± 0.1
Ly30 (%)	2.6 ± 0.3	4.3± 0.5*	2.5 ± 0.3	3.2 ± 0.2†	2.4 ± 0.1	2.3 ± 0.1

Abbreviations: OPCAB = Off-Pump Coronary Artery Bypass, Ly30 = clot lysis time 30 min after the maximum amplitude of the clot.
Values are means ± standard deviation.
*There is a significant difference (P=0.01) between Ly30 in the group at the start of the operation (T1) and at the end of the operation (T2).
†There is a significant difference (P=0.01) between Ly30 in the group at the start of the operation (T1) and at the end of the operation (T2).
Other comparisons within and between groups were nonsignificant.

DISCUSSION

In this prospective observational study using thromboelastography we found that both retransfusion of shed blood from cardiopulmonary bypass as well as from cell-saver in off-pump procedures activated coagulation (decreased values R, K, equal MA) as well as fibrinolysis (increased values Ly30). In OPCAB patients operated without cell-saver there were no differences in coagulation or fibrinolysis by TEG parameters at the start and at the end of operation.

Cardiopulmonary bypass used for heart operations in adults has an artificial surface with an area of approximately 4.2 m^2 in the system and 1.6 m^2 in the oxygenator. The contact of blood with this surface and with air in the standard open venous reservoir together with suctioning, ischemia and reperfusion all lead to an acute, intense, but transitory proinflammatory state. Despite anticoagulation with heparin, thrombin generation occurs and secondarily activates fibrinolysis. These disturbances - activation of both coagulation as well as fibrinolysis - can enhance blood loss after the operation and impair the function of bypasses.

In the last decade, there has been a dramatic increase in the popularity of off-pump technology in coronary artery bypass surgery. However, despite abundant evidence validating the safety and efficacy of this approach to coronary revascularization, considerable controversy persists about the long-term outcome due also to hypercoagulable state which can be induced by the operation[3].

In case of surgery in which massive blood loss is expected or can be sudden, a machine for recuperation of blood - a cell-saver is advocated[4]. Cell-saver machines enable processing the blood removed by suction and to return it to the patient's circulation despite impact on coagulation[5,6]. The filters of cell-savers can remove large particles as fat or tissue but cannot delete tissue factor and other cytokines released due to surgical trauma and affecting coagulation[7]. The potential advantages of perioperative blood salvage include the ready availability of large volumes of patient-compatible blood with optimal oxygen-carrying capacity free of exogenous infection[8]. Although the blood loss during off-pump surgery varies usually from 500 to 1800 mL, at our institution the cell-saver is routinely used for suctioning the blood into the reservoir only. The collected blood is then processed and retransfused only when the volume is sufficiently high to warrant further costs incurred by additional setting needed for the procession. These costs are higher than the cost of one transfusion unit of foreign packed red cells.

The strength of the study is the method used to evaluate changes in coagulation and fibrinolysis - thromboelastography. This is unique because it assesses blood coagulation as a whole. It involves the effects of all factors affecting coagulation such as number and function of platelets and leucocytes, activities of coagulation and anticoagulation and fibrinolytic factors and effects of drugs, influence of temperature, acid-base balance, anaemia etc.[9,10]. The other major advantage of TEG is that it can show the stability of the clot in time. Thus, in contrast to conventional coagulation tests performed in plasma, TEG as a whole blood coagulation test is superior in assessing the coagulation status[10].

The limitation of the study is a small number of patients in which a cell-saver was used. The decision is always based on the volume of blood loss, the hemoglobin level and circulatory status of the particular patient and with regard to economy.

CONCLUSION

In this prospective observational study it was shown that retransfusion of patient's own blood from cardiopulmonary bypass as well as from cell-saver have similar effects on coagulation. In both cases, increased fibrinolysis was discovered. On the other hand, the mutual contact of blood with endothelium of serose pericardial cavity did not significantly affect coagulation. Thus, surgery avoiding cardiopulmonary bypass and/or cell-saving techniques, i.e.

careful physiological operating with minimal blood loss in patients with sufficiently high preoperative hemoglobin level, is the only method with no substantial impact on blood coagulation.

ABBREVIATIONS

ACT, Activated coagulation time; CABG, Coronary artery bypass graft; CPB, Cardiopulmonary bypass; IU, International unit; K, Clotting time; Ly30, Clot lysis time 30 min after MA was reached; MA, Maximum amplitude; OPCAB, Off-pump coronary artery bypass; R, Reaction time; TEG, Thromboelastography.

CONFLICTS OF INTEREST STATEMENT

Author's conflict of interest disclosure: The authors stated that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

REFERENCES

1. Bhaskar B, Dulhunty J, Mullany DV, Fraser JF. Impact of blood product transfusion on short and long-term survival after cardiac surgery: more evidence. Ann Thorac Surg 2012;94:460-7.
2. Fabre O, Vincentelli A, Corseaux D, Juthier F, Susen S, Bauters A, Van Belle E, Mouquet F, Le Tourneau T, Decoene C, Crépin F, Prat A, Jude B. Comparison of blood activation in the wound, active vent, and cardiopulmonary bypass circuit. Ann Thorac Surg 2008;86:537-41.
3. Raja SG. Hypercoagulable state after off-pump coronary artery bypass grafting: evidence, mechanism and implications. Expert Rev Cardiovasc Ther 2011;9:599-608.
4. Svenmarker S. The inflammatory response to recycled pericardial suction blood and the influence of cell-saving. Scand Cardiovasc J 2003;37:158-64.
5. Palsgaard-Van Lue A, Strom H, Lee MH. Cellular, hemostatic and inflammatory parameter of the surgical stress response in pigs undergoing partial pericardectomy via open thoracotomy or thoracoscopy. Surg Endosc 2007;21:785-92.
6. Hunt BJ. Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. Ann Thorac Surg 1998;65:712-8.
7. Hansen E. Maschinelle Autotransfusion. Anaesthesist 2011;60:381-90.
8. Ley SJ. Intraoperative and postoperative blood salvage. AACN Clin Issues 1996;7:238-48.
9. Wasowicz M, McCluskey SA, Wijeysundera DN. The incremental value of thrombolelastography for prediction of excessive blood loss after cardiac surgery: an observational study. Anesth Analg 2010;111:331-8.
10. De Somer F. Understanding the delicate balance between bleeding and thrombosis: can we use it to our advantage? J Extra Corpor Technol 2012;44:P13-5.

34

Is Allogeneic Blood Transfusion a Risk Factor for Sternal Dehiscence Following Cardiac Surgery? A Prospective Observational Study

Tomáš VYMAZAL,[1] MD, Michal HORÁČEK,[1] MD, Radim DUŘPEKT,[2] MD, Marie HLADÍKOVÁ,[3] Mgr, *and* Karel CVACHOVEC,[1] MD

SUMMARY

Sternal dehiscence following cardiac surgery has a multifactorial etiology. Significant risk factors contributing to sternal dehiscence include chronic obstructive pulmonary disease (COPD), obesity, or re-exploration due to bleeding or pericardial tamponade. We have focused on the role of allogeneic blood transfusion as a factor leading to the poor healing of surgical wounds.

A prospective observational study of 1553 elective and emergency cardiac surgery patients was performed between January 2003 and June 2007. All of the patients enrolled in this study underwent median sternotomy. We studied the relationship between sternal dehiscence following cardiac surgery and the total number of packed red blood cells transfused.

The incidence of sternal dehiscence in the study group was 3.4%. Diabetic patients did not have a higher incidence of wound dehiscence. Although COPD,[2] obesity,[2] and re-exploration[4] contributed to sternal dehiscence, the number of allogeneic blood transfusions during the perioperative period was an important independent risk factor for sternal dehiscence. Patients with sternal dehiscence received an average of 7.6 transfusion units (TU) of allogeneic blood versus 1.6 TU of allogeneic blood in the group without sternal dehiscence ($P < 0.00005$). The dehiscence affected patients without any other significant risk factor who received 6 or more TU, or patients with at least one significant risk factor who received 4 or more TU of allogeneic blood.

According to our results, the total amount of allogeneic blood transfused is an important risk factor contributing to sternal dehiscence. Regardless of other risk preconditions, the transfusion of 6 or more TU could result in sternal dehiscence following cardiac surgery. (Int Heart J 2009; 50: 601-608)

Key words: Sternal dehiscence, Immune modulation, Blood transfusion, Cardiac surgery

SINCE 1956,[1] median sternotomy has been the most frequently used surgical

From the Departments of [1] Anesthesiology and Intensive Care Medicine and [2] Cardiovascular Surgery, University Hospital Motol, Prague, [3] Medical Informatics, 2nd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic.

Address for correspondence: Tomáš Vymazal, MD, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Motol, V Úvalu 84, 150 06 Prague 5, Czech Republic.

Received for publication September 22, 2008.

Revised and accepted April 27, 2009.

approach to the heart. Sternotomy wound healing difficulties occur in 1-5% of cases and are associated with significant patient suffering, prolonged hospital stay, and increased costs. They can be categorized as either superficial lesions involving only soft tissues (skin and subcutaneous) or sternal dehiscences with or without infection.

The most important risk factor for sternal dehiscence is obesity. Other risk factors include diabetes mellitus, COPD, ACE inhibitor use, bilateral mammary artery harvesting, emergency surgery, or mediastinal re-exploration. Their importance is viewed differently and conflicting results are widely discussed.[2,4)]

Cardiac surgery is associated with significant bleeding and blood loss. This lost blood is often replaced by allogeneic blood transfusion. Blood transfusion, however, can lead to adverse effects such as volume overload, febrile reaction, and allergy. It is also associated with many risks, namely hemolytic reaction, infection transmission, or the possibility of immunomodulation. The role of allogeneic blood transfusion as a possible strong immunomodulating agent has been widely discussed recently.[5,6,19)]

Allogeneic blood transfusion represents a possible risk for its recipients. The immunomodulation affects in-hospital morbidity and mortality,[7,8,17,19)] increases the risk of infectious complications,[9-12,19)] prolongs hospitalization,[11,13)] and increases costs. The restrictive approach to allogeneic blood transfusion should always be adhered to,[19)] and the guidelines for alternatives to blood transfusion should be followed.[14-16,19)] The operation should also be avoided in anemic patients.[18,20)]

Our study was designed to evaluate the role of allogeneic blood transfusion in sternal wound dehiscence following median sternotomy in patients who underwent cardiac surgery.

Methods

Cohort evaluation of all consecutive (ie, elective as well as emergency) patients undergoing cardiac surgery (both off-pump and cardiopulmonary bypass) using median sternotomy at our institution between January 2003 and June 2007 was performed (Table I). Clinical data were collected prospectively and entered into the clinical database. Data analysis was performed retrospectively. The informed consent of patients was not required as follow-up and data analysis is part of the departmental quality management program. This study was approved by the Hospital Institutional Review Board.

Anesthesiological and surgical management including cardiopulmonary bypass were performed in accordance with standard practice in their entirety. Preoperative chest hair removal was performed by manual shaving the day be-

Table I. Baseline and Clinical Patient Characteristics

	Sternal dehiscence ($n = 53$)	Without sternal dehiscence ($n = 1500$)	P
Age, years	67 ± 14	65 ± 33	0.103
BMI, kg.m^{-2}	27.6 ± 3.4	26.5 ± 3.6	0.031
Diabetes, n (%)	28 (52.8%)	643 (42.9%)	0.272
COPD, n (%)	17 (32.3%)	184 (12.3%)	0.033
Left ventricular ejection fraction, %	47	48	0.152
EuroSCORE	4.8 ± 1.2	4.7 ± 1.3	0.098
LIMA + RIMA, n (%)	2 (4%)	90 (6%)	0.324
Blood loss, mL	1480 ± 720 mL	790 ± 560 mL	< 0.0002
Re-exploration, n (%)	9 (17.6%)	127 (8.5%)	< 0.002
RBC administered, TU	7.6	1.5	< 0.00005

BMI indicates body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; LIMA, left internal mammary artery; RBC, red blood cell; RIMA, right internal mammary artery; and TU, transfusion unit.

Table II. Symptoms of Sternal Dehiscence

Symptom	Number	Percentage
Sternal instability	51	96%
Painful deep sternal palpation	47	89%
Positive cultivation	46	88%
Local redness	41	77%
Pus secretion	11	21%

fore the operation in elective cases, or just before the operation in emergencies. Antibiotic prophylaxis was administered at the introduction of anesthesia, ie, 30-60 minutes before the start of operation. Broad spectrum penicillins or 1st or 2nd generation cephalosporins were given for 24 to 48 hours depending on the type of procedure. Perioperative glucose management followed departmental guidelines valid at the time of the study, ie, insulin was given when glycemia exceeded 180 mg% (10 mmol/L). All transfusion units of red blood cells were administered through a deleucotizing filter. Mammary arteries were harvested exclusively as pedicled grafts. Closure of the sternum was (based on the surgeon's preference) by either 8, 6-gauge stainless-steel wire stitches going through-and-through the bone, or by figure-of-eight wire stitches going again through-and-through the bone. The amount of blood lost was assessed regularly every hour and the indication for re-exploration was determined according to Barrat-Boyes criteria or when pericardial tamponade was diagnosed.

The sternal wound was assessed during the patient's stay in hospital and again during a scheduled visit 6 weeks after discharge. Sternal dehiscence was diagnosed by clinical and/or radiological assessment. Clinical signs of sternal dehiscence included local redness or an upswing of temperature, pus secretion,

Table III. Classification of Mediastinitis in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass

1	Mediastinitis present within 2 weeks after operation in the absence of risk factors
2	Between 2nd and 6th week, no risk factor
3 a	Type 1 with one risk factor
3 b	Type 2 with one or more risk factors
4 a	Types 1, 2, or 3 with failure of one therapeutic trial
4 b	Types 1, 2, or 3 with failure of more therapeutic trials
5	After more than 6 weeks

El Oakley RM, Postoperative Mediastinitis: clasification and management, Ann Thorac Surg 1996; 61: 1030-6.

Table IV. Demonstrated Risk Factors and Their Statistical Power

Risk factor	Significance
Diabetes	$P = 0.272$
Age	$P = 0.103$
COPD	$P = 0.033$
BMI	$P = 0.031$
Re-exploration	$P < 0.002$
Dehiscence developed in patients with no risk factor mentioned above received 6 ≥ TU ABT	$P < 0.00004$
Dehiscence developed in patients with risk factors ≥1 mentioned above received 4 ≥ TU ABT	$P < 0.00006$
Number of ABT TU	$P < 0.00005$

tenderness or pain on palpation, and sternal instability (Table II). Infection associated with sternal dehiscence was confirmed by positive microbiological cultivation of mediastinal tissue or fluid. Sternal dehiscence was further classified according to the El Oakley classification (Table III).

The following baseline characteristics were recorded: age, sex, obesity defined by a body mass index (BMI) above 30 (BMI is body weight in kilograms divided by body height in centimeters squared), diabetes (medication with a peroral antidiabetic agent and/or insulin), COPD (regular use of bronchodilators and/or steroids per inhalation or appropriate systemic medication), left ventricular ejection fraction, EuroSCORE, and previous sternotomy. Perioperative parameters included the use of mammary grafts, blood loss, number of red blood cell transfusion units administered during the hospital stay, and re-exploration due to bleeding.

Data are presented as the mean ± standard deviation or percentage. Both groups, ie, the group with sternal dehiscence versus the group without sternal dehiscence, were compared using the Mann-Whitney test or χ^2 test, as appropriate. Statistical analysis was done using SPSS version X (SPSS, Chicago, Ill., USA) and a P value of 0.05 was considered statistically significant.

Results

Cohort analysis involved 1553 patients, 1500 without and 53 with sternal dehiscence. The incidence of sternal dehiscence was thus 3.4%. The baseline and perioperative clinical characteristics are summarized in Table I. Patients with sternal dehiscence tended to be older, demonstrated a greater inclination towards obesity (BMI 27.6 versus BMI 26.5; $P = 0.031$), and were more likely to suffer from COPD (32.3% versus 12.3%; $P = 0.033$). The incidence of diabetes was high in both groups, but the difference was not statistically significant (52.8% versus 42.9%; $P = 0.272$). Left ventricular ejection fraction as well as the operative risk as assessed by EuroSCORE were identical in both groups. Bilateral mammary artery harvesting was quite rare mainly due to the higher age of CABG patients, who represented roughly two thirds of the study population, and the high proportion of diabetic patients. The amount of blood loss in the group with sternal dehiscence was almost twice as high as in the other group, which is also reflected by the number of administered packed red blood cells. Patients who required re-exploration of the chest due to postoperative bleeding and/or tamponade had sternal dehiscence twice as frequently as patients not requiring re-exploration (17.6% versus 8.5%; $P < 0.002$). There was no statistically significant difference in blood loss among different surgeons conducting the procedures.

On average, 7.6 transfusion units (TU) of allogeneic blood were administered to patients with sternal dehiscence versus 1.6 TU of allogeneic blood in patients without sternal dehiscence ($P < 0.00005$). The dehiscence affected patients without any other significant risk factor who received 6 or more TU, or patients with at least one significant risk factor who received 4 or more TU of allogeneic blood (Table IV).

Discussion

The number of administered allogeneic blood transfusion units as a risk factor in patients who suffer sternal dehiscence has yet to be acknowledged. The immunomodulatory effect of blood transfusion was recently widely discussed[5-8,17,19] and also demonstrated in clinical practice in orthopedic surgery by Weber, *et al* who observed problems with wound healing in 31% of transfused patients versus 18% of the nontransfused group ($P < 0.05$) with allogeneic blood transfusion being the only significant predictor for the development of wound-healing disturbances.[3] Our study provides evidence that the transfusion of 6 or more allogeneic blood TU could result in sternal dehiscence following cardiac surgery regardless of other risk preconditions. Furthermore, our study confirmed that the generally appreciated risk factors of COPD and obesity contribute to sternal wound dehiscence following cardiac surgery in contrast to diabetes mellitus type II (DM II), the impact of which was not statistically significant.

Our study targeted the total number of allogeneic blood transfusion units administered regardless of whether patients were re-explored.[4,10,19] All of the surgical procedures were performed by any one of three senior surgeons using standard techniques. None of the patients in the study period suffered from low cardiac output. Nevertheless, the role of a low dose of norepinephrine infusion in a few patients was taken into account. All of the allogeneic blood transfusion units were between 7 and 25 days old. Some authors suggest that the length of storage of blood products could be relevant in the postoperative period.[8,9,12,19] Our study did not investigate such data.

There is no doubt about the negative impact of DM II and high blood sugar levels on both macrocirculation and microcirculation. The proportion of diabetics in our study group was very high indeed (see Table I), and the severity of the diabetes varied. Our results show that DM II did not contribute to a greater incidence of sternal dehiscence.[2] The reason appears to be effective blood sugar level regulation in patients during hospitalization.

COPD[2] is a very common comorbidity affecting postoperative recovery not only in cardiac surgery patients. The bone and soft tissue sutures are strained by intense coughing and efforts to expectorate viscid mucus during the recovery period, leading to incomplete healing of the sternum. Our results confirm that COPD increases the incidence of sternal dehiscence following cardiac surgery.

Overweight and obese[2] people are increasingly more prevalent in the present day population. As fat tissue is poorly vascular, wound healing is compromised. We can confirm that obesity[2] is a contributing factor to the development of sternal dehiscence following cardiac surgery.

Our study also confirms that re-exploration of the chest[4,10,19] due to excessive postoperative bleeding or pericardial tamponade is also a serious and relevant risk factor leading to sternal wound dehiscence following cardiac surgery.

Female gender, age, both LIMA and RIMA harvesting, low ejection fraction of the left ventricle, and high EuroSCORE[18] are commonly considered to be risk factors for poor healing of the sternum as well. In our group of patients, there was no significant difference in the incidence of sternal dehiscence as related to ejection fraction of the left ventricle and frequency of both LIMA and RIMA harvesting. The EuroSCORE of patients suffering from sternal dehiscence was slightly higher, appearing to support some authors,[14,17,20] but this difference was not statistically significant.

In conclusion, the total number of allogeneic blood transfusion units is significant as one of the independent risk factors contributing to sternal dehiscence.

Regardless of other risk preconditions, transfusion of 6 or more allogeneic blood TU can result in sternal dehiscence following cardiac surgery.

References

1. Julian OC, Lopez-Belio M, Dye WS, Javid H, Grove WJ. The median sternal incision in intracardiac surgery with extracorporeal circulation; a general evaluation of its use in heart surgery. Surgery 1957; 42: 753-61.
2. Risk factors for deep sternal wound infection after sternotomy: a prospective, multicentre study. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111: 1200-7.
3. Weber EW, Slappendel R, Prins MH, van der Schaaf DB, Durieux ME, Strümper D. Perioperative blood transfusions and delayed wound healing after hip replacement surgery: effects on duration of hospitalization. Anesth Analg 2005; 100: 1416-21.
4. Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. Ann Thorac Surg 2004; 78: 527-34. (Review)
5. Raghavan M, Marik PE. Anemia, allogenic blood transfusion and immunomodulatinon in the critically ill. Chest 2005; 127: 295-307. (Review)
6. Brand A. Immunological aspects of blood transfusions. Transpl Immunol 2002; 10: 183-90. (Review)
7. Koch CG, Li L, Duncan AI, *et al.* Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. Crit Care Med 2006; 34: 1608-16.
8. Vamvakas EC, Carven JH. Length of storage of transfused red cells and postoperative morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Transfusion 2000; 40: 101-9.
9. Rogers MA, Blumberg N, Saint SK, Kim C, Nallamothu BK, Langa KM. Allogeneic blood transfusions explain increased mortality in women after coronary artery bypass graft surgery. Am Heart J 2006; 152: 1028-34.
10. Gårdlund B, Bitkover CY, Vaage J. Postoperative mediastinitis in cardiac surgery - microbiology and pathogenesis. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21: 825-30.
11. Sirvinskas E, Lenkutis T, Raliene L, Veikutiene A, Vaskelyte J, Marchertiene I. Influence of residual blood autotransfused from cardiopulmonary bypass circuit on clinical outcome after cardiac surgery. Perfusion 2005; 20: 71-5.
12. Vamvakas EC, Carven JH. Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass graft surgery: effect of the length of storage of transfused red cells. Transfusion 1999; 39: 701-10.
13. Vamvakas EC, Carven JH. RBC transfusion and postoperative length of stay in the hospital or the intensive care unit among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the effects of confounding factors. Transfusion 2000; 40: 832-9.
14. Walsh TS, Saleh EE. Anaemia during critical illness. Br J Anaesth 2006; 97: 278-91. (Review)
15. Leal-Noval R, Muñoz M, Páramo JA, García-Erce JA. Spanish consensus statement on alternatives to allogeneic transfusion: the 'Seville document'. TATM 2006; 8: 178-202.
16. Vymazal T. Can epoietin decrease number of allogeneic blood transfusions in cardiac patients ? VI. Congress of NATA 2005; Poster
17. Ranucci M. Allogeneic blood transfusion and infections after cardiac surgery. Am Heart J 2007; 153: e21.
18. Kulier A, Levin J, Moser R, *et al.* Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Circulation 2007; 116: 471-9.
19. Gunst MA, Minei JP. Transfusion of blood products and nosocomial infection in surgical patients. Curr Opin Crit Care 2007; 13: 428-32. (Review)
20. Gardner TJ. To transfuse or not to transfuse. Circulation 2007; 116: 458-60.

Therapeutics and Clinical Risk Management

35

Dovepress
open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

REVIEW

Massive hemorrhage management – a best evidence topic report

Tomas Vymazal

Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, 2nd Faculty of Medicine Charles University, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

Introduction: Massive hemorrhage remains a major cause of potentially preventable deaths. Better control of bleeding could improve survival rates by 10%–20%. Transfusion intervention concepts have been formulated in order to minimize acute traumatic coagulopathy. These interventions still have not been standardized and vary among medical centers.

Materials and Methods: Based on a literature search using free term keywords and Medical Subject Heading (MeSH) index, we analyzed published articles addressing massive hemorrhage, component therapy, fresh whole blood, and fibrinogen from the year 2000 onward, in journals with impact factor >1.000, in Medline, PubMed, and Google Scholar. The evidence was grouped into topics including laboratory testing and transfusion interventions/viscoelastic assays vs standard laboratory tests, the effect of component therapy on patient outcome, the effect of warm fresh whole blood on patient outcome, and the effects of fibrinogen in severe bleeding. The obtained information was compared, evaluated, confronted, and was focused on to present an adequate and individual-based massive hemorrhage management approach.

Results: Viscoelastic whole-blood assays are superior to standard coagulation blood tests for the identification of coagulopathy and for guiding decisions on appropriate therapy in patients with severe bleeding. Replacement of plasma, red blood cells, platelets, and fibrinogen in a ratio of 1:1:1:1 has appeared to be the best substitution for lost whole blood. There is no evidence that cryoprecipitate improves the outcome of patients with severe hemorrhage. Current literature promotes the transfusion of warm fresh whole blood, which seems to be superior to the component therapy in certain clinical situations. Some authors recommend that fibrinogen and other coagulation factors be administered according to the viscoelastic attributes of the blood clot.

Conclusion: This best-evidence topic report brings comprehensive information about massive hemorrhage management.

Keywords: coagulopathy, fibrinogen, transfusion, viscoelastic assay

Introduction

Massive hemorrhage remains a major cause of potentially preventable deaths. All over the world, more than 5 million people die every year from massive hemorrhaging, and it is estimated that 10%–20% would have survived with better control of bleeding.[1] Trauma, perioperative period, and massive transfusions are associated with coagulopathy secondary to tissue injury, hypoperfusion, and consumption of clotting factors (especially fibrinogen) and platelets, together with hypothermia, hemodilution and hypothermia (due to crystalloid overload), and acidosis (as a result of administering NaCl 0.9 % solution).[2–5] Bleeding is the primary cause of death, and coagulopathy contributes significantly to hemorrhage and subsequent poor outcomes.[4–6] The current view emphasizes an endogenous origin of severe coagulopathy. The key role play the massive release of tissue factor, activation of protein C pathways, disturbances in tPA-1 and PAI-1 plasmatic levels and depletion of factors II, V, VII, VIII, IX and X.[3,7,8]

Correspondence: Tomas Vymazal
Department of Anaesthesiology and ICM, Motol University Hospital, V Úvalu 84, 150 06 Prague 5, Czech Republic
Tel +420 22 443 5400
Fax +420 22 443 5420
Email tomas.vymazal@fnmotol.cz

In past decades, transfusion interventions have been changing to reflect the accessibility of blood products, the development of new hemostatic drugs, and better training at medical centers.

Point of care tests

Since 1956, the PubMed database has featured more than 4,000 full-text articles on thromboelastography (TEG) and 170 articles about rotational thromboelastometry (ROTEM) as diagnostic and therapeutic methods in cases of coagulopathy. ROTEM broadens diagnostic alternatives and consequently helps physicians to create goal-targeted, individually tailored treatment of coagulopathy. ROTEM enables the investigation of both intrinsic (INTEM test) and extrinsic (EXTEM test) hemocoagulation pathways, including investigation of the participation of fibrinogen (FIBTEM test) and thrombolysis (APTEM test) and how they play a role in the final quality of the blood clot. Standard plasma coagulation tests take up to 45 minutes to produce results, and the samples must be transported to a hematology laboratory, while TEG and ROTEM can be done as bedside monitoring techniques. Furthermore, both of these viscoelastic assays are unique because they investigate whole fresh blood and thus respect physiological conditions and circumstances, such as blood temperature, pH, hemoglobin and platelet concentrations, and the plasma levels of coagulating factors. Both ROTEM and TEG seem to be superior to standard coagulation blood tests, such as partial thromboplastin time (PTT) and international normalized ratio (INR), for identifying coagulopathy, and for setting appropriate therapy and predicting massive transfusion.[9–14]

A short history of transfusion interventions

Over the last century, there have been major changes in blood transfusion practices, which largely occurred due to the experience of military physicians during major war conflicts. At the end of the World War I, whole blood in combination with saline and colloids was, remarkably, successfully used.[15] During World War II, albumin and freeze-dried (lyophilized) plasma with whole blood were used to achieve balanced volume resusucitation.[16] During the Vietnam war in the 1970s, transfusion practice dramatically changed for the worse due to a lack of blood derivatives on the battlefield and a high risk of infectious disease transmission. Consequently, inadvertent hemodilution became routine and resulted in failure to control bleeding, massive blood loss, and the progress of coagulopathy, hypothermia, and acidosis. Furthermore, the significant volume of crystalloids created abdominal compartment syndrome, acute respiratory distress syndrome, and multiple organ failure.[17] In the late 1990s, it was proved that the excessive volume of crystalloids are harmful,[18,19] and transfusion techniques returned to those that were in practice during World War II. Throughout the following decades, the concept of damage control resuscitation was proposed and began to be used routinely, not only in US combat hospitals.

Component therapy

Damage control resuscitation and massive transfusion techniques involve the rapid control of trauma- and surgery-related bleeding; early and increased use of red blood cells, plasma, and platelets in a 1:1:1 ratio; limitation of excessive crystalloid use; prevention and treatment of hypothermia, hypocalcemia, and acidosis; and permissive hypotension.[2,8,17,20] The same results have been described in civilian patients receiving massive transfusions. Thirty-day survival has been reported to be significantly increased in patients with high plasma to red blood cell ratios (>1:2) compared with those with low ratios (<1:2). It was also shown that a combination of high plasma to platelet ratios (>1:2) increased 1-day and 30-day survival.[21–24] Higher platelet to red blood cell ratios (>1:2) have also been shown to improve 1-day and 30-day survival after massive transfusion secondary to civilian trauma.[4,21,25,26] Thus the current resuscitation approach is to use the 1:1:1 ratio for all casualties expected to receive a massive component transfusion.[18] Component transfusion therapy in similarly economically and socially developed countries is highly variable and is independently associated with adverse events.[27,28] The possible harm from stored red blood cells and platelets has focused attention on the detailed analysis of transfusion practices. It has been found that 8 days is the threshold after which stored red cells begin to have harmful effects on patients.[28,29] This period was consistently found in the most recent reviews of studies investigating the effects of stored red blood cells on critically ill patients.[28,30,31] Similarly, when comparing the in vivo properties of platelets that are stored for 7 versus 5 days, platelets that were stored for a longer period were found to have significantly deteriorated in function;[32] the clinical implications of platelet storage-related defects have been repeatedly reported.[33,34] One last finding of interest is the strong association of reduced plasma fibrinogen level and activated coagulation time (ACT).[3,5,35–38] When taking this into account, the ratio 1:1:1:1, which includes fibrinogen, seems to be very smart and advantageous.[3,5,14,21,25,36–38]

Warm fresh whole-blood (WFWB) transfusion

The primary blood product that is currently the safest and has the least side effects is WFWB.[28,39–41] If complete component therapy is not available or does not adequately correct coagulopathy in patients with life-threatening hemorrhage at risk for massive transfusion, the risk–benefit ratio favors the use of WFWB transfusion. In addition, recent evidence suggests that WFWB is potentially more efficacious than stored component therapy. Efforts must continue to improve the safety of WFWB transfusion for patients when it is required in emergency situations.[22,26,41] The risk of infectious disease transmission with WFWB transfusion can be minimized by rapid screening tests before transfusion. Even the best clinical practice component therapy using the 1:1:1:1 formula is not as effective as WFWB transfusion.[4,28,41] The use of WFWB in cases of massive hemorrhage is associated with improved survival and reduced recipient exposure to the harmful effects of stored blood cells and platelets. However, there can be major logistical difficulties in supplying WFWB.[17,42]

Fibrinogen

There is a strong correlation between massive hemorrhage and low fibrinogen level.[5,3,35–38] Therefore a single injection of fibrinogen concentrate at a dose of 2–4 g intravenously seems to be a smart and useful intervention.[3,5,14,21,25,36–38] There is no evidence that cryoprecipitate would improve the outcome of patients with low fibrinogen levels caused by massive bleeding.[43] Hypothermic coagulopathy is very challenging to treat in bleeding patients, but it was shown that coagulopathy caused by hypothermia can be reversed and successfully corrected by fibrinogen concentrate.[44] However, the prothrombin complex is not able to correct hypothermic coagulopathy.[44]

Topical use of thrombin

Massive hemorrhage during trauma and surgical procedures is common and is potentially life-threatening for patients.[45] In the case of cardiac surgery, eg, bleeding may result from several aspects inherent to cardiac procedures, including the placement of cardiac suture lines in great vessels or chambers of the heart, as well as the creation of high-pressure anastomoses. Therefore, effective and rapid hemostasis is critical to optimize surgical outcomes.[46] For this reason, various topical hemostatic agents, such as thrombin, porcine gelatin, bovine gelatin, bovine collagen, regenerated oxidized cellulose, and their combination products, have been frequently used when hemorrhage cannot be controlled by conventional hemostatic methods. Among them, thrombin is of increasing interest and can be applied to the bleeding site in dry form or after reconstitution with sterile isotonic saline.[47–49]

Conclusion

Viscoelastic assays are superior to standard coagulation tests in the diagnosis of coagulopathy and support of individualized, goal-directed therapy. In general, the most common transfusion intervention is to use fresh frozen plasma, red blood cells, platelets, and fibrinogen concentrate in a ratio of 1:1:1:1 for all patients expected to receive a massive component transfusion. The limitation is the storage duration of the single products, which should not exceed 8 days in red blood cells and 5 days in blood platelets. Even the best-practice component therapy using the 1:1:1:1 formula is not as effective and safe as WFWB transfusion. A limitation of this method is the possible transfer of infectious diseases, and there also can be major logistical difficulties in supplying WFWB. WFWB is not routinely available in most medical centers. There is strong evidence supporting a single-dose injection of fibrinogen to all patients with severe bleeding immediately after admission to the hospital. Following this, individual goal-directed treatment of coagulopathy, based on administration of coagulation factors and fibrinogen, is guided by viscoelastic assay results. This massive hemorrhage management approach appears to be superior to and safer than both component transfusion therapy and WFWB administration, at present. In massive surgical bleeding, various topical hemostatic agents, such as thrombin, are also recommended to minimalize bleeding.

Disclosure

The author reports no conflicts of interest in this work.

References

1. Holcomb JB, McMullin NR, Pearse L, et al. Cause of death in U.S. Special Operations Forces in the global war on terrorism: 2001–2004. *Ann Surg*. 2007;245(6):986–991.
2. Grottke O, Fries D, Nascimento B. Perioperatively acquired disorders of coagulation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(2):113–122.
3. Hayakawa M, Gando S, Ono Y, Wada T, Yanagida Y, Sawamura A. Fibrinogen level deteriorates before other routine coagulation parameters and massive transfusion in the early phase of severe trauma: a retrospective observational study. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(1):35–42.
4. Khan S, Davenport R, Raza I, et al. Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage. *Intensive Care Med*. 2015;41(2):239–247.
5. Deras P, Villiet M, Manzanera J, et al. Early coagulopathy at hospital admission predicts initial or delayed fibrinogen deficit in severe trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;77(3):433–440.
6. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma*. 2008;65(4):951–960.

7. Cohen MJ, Kutcher M, Redick B, et al; PROMMTT Study Group. Clinical and mechanistic drivers of acute traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75(1 Suppl 1):S40–S47.
8. McQuilten ZK, Crighton G, Engelbrecht S, et al. Transfusion interventions in critical bleeding requiring massive transfusion: a systematic review. *Transfus Med Rev*. 2015;29(2):127–137.
9. Schöchl H, Maegele M, Solomon C, Görlinger K, Voelckel W. Early and individualized goal-directed therapy for trauma-induced coagulopathy. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2012;20:15.
10. Hagemo JS, Christiaans SC, Stanworth SJ, et al. Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by means of rotational thromboelastometry: an international prospective validation study. *Crit Care*. 2015;19:97.
11. Moore HB, Moore EE, Chin TL, et al. Activated clotting time of thrombelastography (T-ACT) predicts early postinjury blood component transfusion beyond plasma. *Surgery*. 2014;156(3):564–569.
12. de Lange NM, Lancé MD, de Groot R, Beckers EA, Henskens YM, Scheepers HC. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol Surv*. 2012;67(7):426–435.
13. de Lange NM, van Rheenen-Flach LE, Lancé MD, et al. Peri-partum reference ranges for ROTEM(R) thromboelastometry. *Br J Anaesth*. 2014; 112(5):852–859.
14. Tanaka KA, Mazeffi M, Durila M. Role of prothrombin complex concentrate in perioperative coagulation therapy. *J Intensive Care*. 2014; 2(1):60.
15. Stansbury LG, Hess JR. Blood transfusion in World War I: the roles of Lawrence Bruce Robertson and Oswald Hope Robertson in the "most important medical advance of the war". *Transfus Med Rev*. 2009;23(3): 232–336.
16. Churchill ED. The surgical management of the wounded in the Mediterranean Theater at the time of fall of Rome. *Ann Surg*. 1944;120(3): 268–283.
17. Miller TE. New evidence in trauma resuscitation – is 1:1:1 the answer? *Perioper Med (Lond)*. 2013;2(1):13.
18. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network; Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564–2575.
19. Cotton BA, Guys JS, Morris JA Jr, Abumrad NN. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock*. 2006;26(2):115–121.
20. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma*. 2007;63(4):805–813.
21. Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *J Trauma*. 2008;64(2 Suppl): S79–S85.
22. Spinella PC. Warm fresh whole blood transfusion for severe hemorrhage: U.S. military and potential civilian applications. *Crit Care Med*. 2008; 36(7 Suppl):S340–S345.
23. Van PY, Sambasivan CN, Wade CE, et al. High transfusion ratios are not associated with increased complication rates in patients with severe extremity injuries. *J Trauma*. 2010;69 Suppl 1:S64–S68.
24. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg*. 2008;248(3):447–458.
25. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J, et al. Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion*. 2010;50(2):493–500.
26. Hall S, Murphy MF. Limitations of component therapy for massive haemorrhage: is whole blood the whole solution? *Anaesthesia*. 2015; 70(5):511–514.
27. Wilkinson KL, Brunskill SJ, Dorée C, et al. The clinical effects of red blood cell transfusions: an overview of the randomized controlled trials evidence base. *Transfus Med Rev*. 2011;25(2):145–155.
28. Lacroix J, Hébert PC, Fergusson DA, et al; ABLE Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Age of transfused blood in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1410–1418.
29. Pettilä V, Westbrook AJ, Nichol AD, et al; Blood Observational Study Investigators for ANZICS Clinical Trials Group. Age of red blood cells and mortality in the critically ill. *Crit Care*. 2011;15(2):R116.
30. Aubron C, Nichol A, Cooper DJ, Bellomo R. Age of red blood cells and transfusion in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):2.
31. Blake JT, Hardy M, Delage G, Myhal G. Déjà-vu all over again: using simulation to evaluate the impact of shorter shelf life for red blood cells at Héma-Québec. *Transfusion*. 2013;53(7):1544–1558.
32. Dumont LJ, AuBuchon JP, Whitley P, et al. Seven-day storage of single-donor platelets: recovery and survival in an autologous transfusion study. *Transfusion*. 2002;42(7):847–854.
33. Inaba K, Branco BC, Rhee P, et al. Impact of the duration of platelet storage in critically ill trauma patients. *J Trauma*. 2011;71(6):1766–1773.
34. Pereboom IT, de Boer MT, Haagsma EB, Hendriks HG, Lisman T, Porte RJ. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth Analg*. 2009;108(4):1083–1091.
35. Sørensen B, Tang M, Larsen OH, Laursen PN, Fenger-Eriksen C, Rea CJ. The role of fibrinogen: a new paradigm in the treatment of coagulopathic bleeding. *Thromb Res*. 2011;128 Suppl 1:S13–S16.
36. Gregory JA, Huitron SS, George AA, Simon CD. Optimizing Transfusion Ratios in Massive Transfusion Protocols: An Argument Against the 1:1:1 Dogma and Approach to Trauma Resuscitation. *Lab Med*. 2015;46(2):46–52.
37. Yamamoto K, Usui A, Takamatsu J. Fibrinogen concentrate administration attributes to significant reductions of blood loss and transfusion requirements in thoracic aneurysm repair. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:90.
38. Hannon M, Quail J, Johnson M, et al. Fibrinogen and prothrombin complex concentrate in trauma coagulopathy. *J Surg Res*. 2015;196(2): 368–372.
39. Farrugia A, Vamvakas E. Toward a patient-based paradigm for blood transfusion. *J Blood Med*. 2014;5:5–13.
40. Vamvakas EC. Reasons for moving toward a patient-centric paradigm of clinical transfusion medicine practice. *Transfusion*. 2013;53(4): 888–901.
41. Davies RL. Should whole blood replace the shock pack? *J R Army Med Corps*. Epub 2015 Mar 27.
42. Weiskopf RB. Reconstructing deconstructed blood for trauma. *Anesthesiology*. 2012;116(3):518–521.
43. Olaussen A, Fitzgerald MC, Tan GA, Mitra B. Cryoprecipitate administration after trauma. *Eur J Emerg Med*. Epub 2015 Mar 2.
44. Durila M, Lukáš P, Astraverkhava M, Vymazal T. Evaluation of fibrinogen concentrates and prothrombin complex concentrates on coagulation changes in a hypothermic in vitro model using thromboelastometry and thromboelastography. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015;75(5): 407–414.
45. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma*. 2006;60(6 Suppl):S3–S11.
46. Bruckner BA, Blau LN, Rodriguez L, et al. Microporous polysaccharide hemosphere absorbable hemostat use in cardiothoracic surgical procedures. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:134.
47. Gabay M. Absorbable hemostatic agents. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(13):1244–1253.
48. Romanò CL, Monti L, Logoluso N, Romanò D, Drago L. Does a thrombin-based topical haemostatic agent reduce blood loss and transfusion requirements after total knee revision surgery? A randomized, controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014.
49. Zhuang B, Li Z, Pang J, et al. Nanocomplexation of thrombin with cationic amylose derivative for improved stability and hemostatic efficacy. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:939–947.

43

Special Article

Minimally invasive approach to calcified aortic valve replacement: Anaesthetic considerations

Address for correspondence:
Dr. Tomas Vymazal,
V Úvalu 84, 15000 Prague 5,
Czech Republic.
E-mail: tomas.vymazal@fnmotol.cz

Tomas Vymazal

Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, 2nd School of Medicine, Charles University, V Úvalu 84, 15000 Prague 5, Czech Republic

ABSTRACT

For symptomatic patients with severe calcified aortic valve stenosis, open heart surgery for aortic valve replacement remains the gold standard. However, elderly patients with an increased risk profile can be treated by using transcatheter approaches (transcatheter aortic valve implantation [TAVI]). The major considerations related to use of general and local anaesthesia for TAVI are discussed in this review.

Access this article online

Website: www.ijaweb.org

DOI: 10.4103/0019-5049.158731

Quick response code

Key words: Anaesthesia, aortic valve replacement, calcified aortic valve, aortic valve stenosis, transcatheter aortic valve implantation

INTRODUCTION

Surgical replacement (aortic valve replacement [AVR]) via sternotomy utilising extracorporeal circulation and cardioplegia still remains the gold standard of therapy for patients with symptomatic stenosis of the aortic valve. Excellent long-term clinical results and low mortality, as well as morbidity are achieved in patients with a low perioperative risk.[1] The decision on the type of intervention is taken based on the patient's age, his/ her overall clinical condition, severity of his/ her problems, disease progression, as well as his/ her social background.[2] Interventional cardiology and cardiosurgery units offer minimally invasive, catheter-based AVR or transcatheter aortic valve implantation (TAVI), as an alternative to AVR.[3] In general, high-risk American Society of Anesthesiologists' (ASA physical status) III–IV patients are candidates for TAVI.[4,5] The risks and predicted mortality can be calculated using EURO score II, which is most commonly used in cardiac surgery. The score overestimates the calculated mortality and evaluation of some comorbidities appears insufficient. The success rate of procedures at specialised sites approaches 100%, with perioperative mortality rates reaching 1-5%, and are most commonly caused by acute heart failure.[6] Compared with classical AVR, important benefits offered by the TAVI procedure include its mini-invasiveness and the absence of surgical wound, no extracorporeal circulation, no cross-clamping of the aorta, and no need for administration of blood products.[3] Other benefits include early mobilisation and discharge to the home environment.[3,7,8] TAVI is the method of choice in patients with a markedly calcified ("porcelain") aorta.[5,9] However, TAVI is also associated with complications, the most common of which are acute left-sided heart failure, occlusion of coronary arteries, bleeding due to aortic injury and groin bleeding. In spite of demonstrably better results of TAVI compared with conventional treatment in patients contraindicated for AVR[10] and better short-term mortality in high-risk patients after TAVI compared with AVR,[11] better long-term results (3–5 years) have not yet been demonstrated for TAVI compared to AVR.

How to cite this article: Vymazal T. Minimally invasive approach to calcified aortic valve replacement: Anaesthetic considerations. Indian J Anaesth 2015;59:338-41.

Based on current evidences, TAVI appears to be a safe and less complicated method of AVR for high-risk patient groups.[7,8]

TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION

In 2002, Alain Cribier performed the first catheter-based AVR via the femoral vein. Access to the right atrium through the venous circulation and transseptal access to the left-sided compartments have been replaced by the retrograde route via the femoral arteries, which is the most common route of access for TAVI today.[1] Transapical access is an alternative method in which a mini-thoracotomy is used to "puncture" the anterolateral wall of the left ventricle and an aortic valve is then inserted. However, this procedure is associated with a relatively higher number of complications including the rupture of the left ventricular apex or even aneurysm formation, injuries to the right ventricle, the inter-ventricular septum and coronary arteries, or damage to the mitral valve. Transapical implantation is more suitable in patients with limited femoral blood flow, or other contra indications for its catheterisation.[5,12] Considering the reduction in the sizes of instruments used for transfemoral access, as well as the generally lower complication rates, the transfemoral access has become the preferred access today.[5,12]

ANAESTHETIC TECHNIQUES FOR TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION

Patients undergoing TAVI procedures are high-risk patients as mentioned already (ASA III–IV) and the decision about the anaesthesia management is very important. TAVI can be carried out under local anaesthesia, analgosedation, or general anaesthesia (GA). Spinal or epidural anaesthesia and analgosedation provide the advantage of a lower overall rates of complications for the patient without affecting cognitive functions and subsequent length of hospital stay.[13,14] Local anaesthesia can be used for TAVI when carotid artery is used as route of access.[15] Analysis of data from 2326 patients shows that transfemoral TAVI performed under local anaesthesia is generally preferred but there is a higher incidence of post-procedural aortic regurgitation.[16] We prefer GA for all TAVI procedures at our cardiac centre, including for high-risk patients. The internal jugular vein (most commonly on the right) is cannulated in all patients the evening before the procedure. Two units of red blood cells are reserved in the blood bank. Anticoagulant therapy is continued in these patients. On the day of the procedure, prophylactic antibiotics are administered and the radial artery is most often cannulated on the left, (based on the results of Allen's test) and a urinary catheter is inserted. The Catheterization laboratory is prepared to manage any potential complications [emergency cardiopulmonary bypass (extracorporeal circulation) and extracorporeal membrane oxygenation].[17] Under GA with tracheal intubation, transvenous right-ventricular stimulation electrode and trans-oesophageal echocardiography probe are inserted in the Catheterization laboratory. GA is induced using etomidate 0.2–0.3 mg/kg or propofol 1% 1–2 mg/kg; tracheal intubation is performed with rocuronium 0.6 mg/kg induced relaxation and analgesia provided by sufentanil 0.1–0.4 μg/kg as a single shot. GA is continued with oxygen, air and sevoflurane (expired concentrations not to exceed 1.2%). Sufentanil 10–20 μg is supplemented as necessary. At the end of the procedure, neuromuscular block is reversed with sugammadex 2 mg/kg and patient shifted to Intensive coronary care unit (ICCU). GA is needed in order to maintain ventilation and haemodynamic stability of the patient throughout TAVI implantation, particularly during the balloon valvuloplasty procedure that precedes the valve implantation. In both the phases of TAVI where the flow through the aortic orifice is virtually obliterated, an external pacemaker must be used for some time (usually 20–45 s), to reduce the cardiac output by initiating ventricular tachycardia (by "overstimulation" to approximately 180 beats/min). GA also allows for performing oesophageal echocardiographic assessment at any time during the procedure (to measure the annulus size, determine aortic pathology, determine the left ventricular function, evaluate mitral regurgitation, verify the position of the implanted valve and aortic regurgitation immediately after the procedure). GA is also convenient in the event of a protracted procedure when the patient is expected to be absolutely still.[18] The need for circulatory support using vasopressors (norepinephrine) or inodilators (milrinone, levosimendan) is not uncommon.[18] In the ICCU, trachea is extubated after 30–60 min. Since 2010, Medtronics CoreValve© (Medtronics, Minneapolis, Minnesota, U.S.A.) valves have been used at our unit and till the time of submission of this article, 112 valves have been inserted. Our 30-day mortality is at the same level as other large European medical centres. In order to prevent bleeding complications from the puncture site, surgical haemostasis should be ensured after the procedure. We have not yet encountered post-procedure acute heart failure, adverse cerebrovascular events or coronary ischaemia; however, two patients needed surgical intervention for pericardial tamponade with successful outcomes.

ALTERNATIVE MINI-INVASIVE APPROACHES

In an effort to avoid difficulties following transfemoral and transapical access and in order to make TAVI suitable to patients with compromised femoral and iliac blood flow, some other approaches have been used with success.[19,20] Aortic valve can also be guided through the ascending aorta via a right-sided upper mini-thoracotomy (second or third right intercostal space), in the parasternal region under direct vision.[21] Selective ventilation of the left lung throughout the procedure is necessary (performed at our centre); it ensures better surgeon comfort. This is done by inserting a double lumen endobronchial tube (insertion of a bronchial blocker is an alternative without the need of reintubating using a regular endotracheal tube at the end of the procedure). Selective ventilation of the left lung may, however, precipitate hypoxia in haemodynamically unstable patients with risk of subsequent cardiac failure. This procedure provides the advantage of inserting the instruments in the ascending aorta under visual control.[18,19] It is not suitable for patients with pleural adhesions as there could be incomplete collapse of the lung during one-lung ventilation. Implantation via brachiocephalic artery is suitable in patients with severe atherosclerosis, if the diameter of femoral arteries is less, if there is sepsis in the region of subclavian artery access, prior intrathoracic surgery and in severe calcification of the aorta. It is usually recommended to monitor cerebral tissue oxygen saturation during the procedure.[20,22] Implantation via left carotid artery is suitable and safe in patients where the transfemoral, transapical or transaxial access cannot be used. It is advisable to monitor cerebral tissue oxygen saturation during this procedure also. Transient cerebral ischaemia is a possible complication.[20,23] Implantation via axillary artery is suitable for patients in whom the use of other modes of access is not possible. Dissection of the subclavian artery may be a complication.[24,25] Direct access from the subclavian artery is the method of choice and the most common access.[26]

PARTIAL UPPER STERNOTOMY

This approach provides the advantages of a smaller surgical wound, lower blood loss without the need for blood transfusion, better healing, fewer infectious complications, and a shorter time of overall hospitalisation.[27] This approach is also convenient for repeated surgeries and after previous intrathoracic procedures.[28] It is becoming more popular and even the technique of choice for TAVI.[29,30] A disadvantage of this procedure is the relatively limited orientation of structures and difficulty in tissue manipulation in the event of sudden massive surgical bleeding. Partial upper sternotomy has also been described as an urgent, life-saving approach to handle complications during TAVI using transfemoral access.[31] The greatest advantages of upper partial sternotomy for TAVI include simpler handling of instruments and the incision of the distal part of the ascending aorta, which is then used to insert the instruments.[29,30] This approach does not require one-lung ventilation, and therefore it is well tolerated in compromised patients.

SUMMARY

Surgical replacement remains the gold standard of therapy in patients with symptomatic stenosis of the aortic valve. This procedure is not suitable for certain groups of high-risk patients where mini-invasive, catheter-based AVR is the method of choice. Over the last 12 years, a number of implantation techniques have been developed. The choice of anaesthesia, local or general, is different in different centres. Each technique has its own merits and demerits; we prefer GA in our centre.

REFERENCES

1. Raval J, Nagaraja V, Eslick GD, Denniss AR. Transcatheter valve-in-valve implantation: A systematic review of literature. Heart Lung Circ 2014;23:1020-8.
2. Nishida T, Tominaga R. A look at recent improvements in the durability of tissue valves. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2013;61:182-90.
3. El-Mawardy M, Abdel-Wahab M, Richardt G. Transcatheter aortic valve implantation: Technique, complications and perspectives. Expert Rev Cardiovasc Ther 2014;12:1005-24.
4. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg 2012;42:S1-44.
5. Pascual I, Avanzas P, Muñoz-García AJ, López-Otero D, Jimenez-Navarro MF, Cid-Alvarez B, *et al.* Percutaneous implantation of the CoreValve® self-expanding valve prosthesis in patients with severe aortic stenosis and porcelain aorta: Medium-term follow-up. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2013;66:775-81.
6. Cribier A, Litzler PY, Eltchaninoff H, Godin M, Tron C, Bauer F, *et al.* Technique of transcatheter aortic valve

implantation with the Edwards-Sapien heart valve using the transfemoral approach. Herz 2009;34:347-56.
7. Linke A, Walther T, Schuler G. The utility of trans-catheter aortic valve replacement after commercialization: Does the European experience provide a glimpse into the future use of this technology in the United States? Catheter Cardiovasc Interv 2010;75:511-8.
8. Cheung A, Soon JL. Transcatheter aortic valve replacement: Where will we be in 5 years? Curr Opin Cardiol 2011;26:106-12.
9. Sakaguchi T. Aortic valve surgery for patients with severely calcified aorta. Kyobu Geka 2012;65:648-52.
10. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, *et al.* Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med 2010;363:1597-607.
11. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, *et al.* Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med 2011;364:2187-98.
12. Zierer A, Wimmer-Greinecker G, Martens S, Moritz A, Doss M. The transapical approach for aortic valve implantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2008;136:948-53.
13. Maqbool S, Kumar V, Rastogi V, Seth A. Transcatheter aortic valve implantation under conscious sedation-the first Indian experience. Indian Heart J 2014;66:208-10.
14. Park HS, Kim KM, Joung KW, Choi IC, Sim JY. Monitored anesthesia care with dexmedetomidine in transfemoral percutaneous trans-catheter aortic valve implantation: Two cases report. Korean J Anesthesiol 2014;66:317-21.
15. Azmoun A, Amabile N, Ramadan R, Ghostine S, Caussin C, Fradi S, *et al.* Transcatheter aortic valve implantation through carotid artery access under local anaesthesia. Eur J Cardiothorac Surg 2014;46:693-8.
16. Oguri A, Yamamoto M, Mouillet G, Gilard M, Laskar M, Eltchaninoff H, *et al.* Clinical outcomes and safety of transfemoral aortic valve implantation under general versus local anesthesia: Subanalysis of the French Aortic National CoreValve and Edwards 2 registry. Circ Cardiovasc Interv 2014;7:602-10.
17. Seco M, Forrest P, Jackson SA, Martinez G, Andvik S, Bannon PG, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for very high-risk transcatheter aortic valve implantation. Heart Lung Circ 2014;23:957-62.
18. Billings FT 4th, Kodali SK, Shanewise JS. Transcatheter aortic valve implantation: Anesthetic considerations. Anesth Analg 2009;108:1453-62.
19. Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation: The procedure. Heart 2012;98 Suppl 4:iv44-51.
20. Kpodonu J, Raney AA. Access platform techniques for transcatheter aortic valve replacement. J Card Surg 2010;25:373-80.
21. Bruschi G, de Marco F, Botta L, Cannata A, Oreglia J, Colombo P, *et al.* Direct aortic access for transcatheter self-expanding aortic bioprosthetic valves implantation. Ann Thorac Surg 2012;94:497-503.
22. Philipsen TE, Rodrigus IE, Claeys MJ, Bosmans JM. Alternative access in transcatheter aortic valve implantation: Brachiocephalic artery access. Innovations (Phila) 2012;7:372-5.
23. Modine T, Sudre A, Delhaye C, Fayad G, Lemesle G, Collet F, *et al.* Transcutaneous aortic valve implantation using the left carotid access: Feasibility and early clinical outcomes. Ann Thorac Surg 2012;93:1489-94.
24. Bruschi G, De Marco F, Fratto P, Oreglia J, Colombo P, Botta L, *et al.* Alternative approaches for trans-catheter self-expanding aortic bioprosthetic valves implantation: Single-center experience. Eur J Cardiothorac Surg 2011;39:e151-8.
25. Modine T, Sudre A, Collet F, Delhaye C, Lemesles G, Fayad G, *et al.* Transcutaneous aortic valve implantation using the axillary/subclavian access with patent left internal thoracic artery to left anterior descending artery: Feasibility and early clinical outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;144:1416-20.
26. Bruschi G, Fratto P, De Marco F, Oreglia J, Colombo P, Botta L, *et al.* The trans-subclavian retrograde approach for transcatheter aortic valve replacement: Single-center experience. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;140:911-5, 915.e1-2.
27. Hsiao CY, Ou-Yang CP, Huang CH. Less invasive cardiac surgery via partial sternotomy. J Chin Med Assoc 2012;75:630-4.
28. Byrne JG, Karavas AN, Adams DH, Aklog L, Aranki SF, Couper GS, *et al.* Partial upper re-sternotomy for aortic valve replacement or re-replacement after previous cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2000;18:282-6.
29. Bapat V, Khawaja MZ, Attia R, Narayana A, Wilson K, Macgillivray K, *et al.* Transaortic Transcatheter Aortic valve implantation using Edwards Sapien valve: A novel approach. Catheter Cardiovasc Interv 2012;79:733-40.
30. Clarke A, Wiemers P, Poon KK, Aroney CN, Scalia G, Burstow D, *et al.* Early experience of transaortic TAVI – The future of surgical TAVI? Heart Lung Circ 2013;22:265-9.
31. Schramm R, Mair H, Becker C, Schwarz F, Bombien R, Juchem G, *et al.* Partial inferior sternotomy and deep hypothermic circulatory arrest for rescue of a failed TAVI case: What does constitute 'inoperable'? Thorac Cardiovasc Surg 2013;61:431-4.

Source of Support: Nil, **Conflict of Interest:** None declared

44

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Alternativní mininvazivní přístupy při náhradě kalcifikované aortální chlopně

Vymazal Tomáš

KARIM FN v Motole

Anest. intenziv. Med., 24, 2013, č. 5, s. 00–00

SOUHRN

Zlatým standardem v léčbě pacientů se symptomatickou stenózou kalcifikované aortální chlopně zůstává i nadále její chirurgická náhrada (AVR – aortic valve replacement). Kromě klasické kardiochirurgické operace (AVR) může být dnes provedena i náhrada kalcifikované aortální chlopně miniinvazivně katetrizačně-transkatetrální implantace aortální chlopně (TAVI – Transcatheter aortic valve implantation). Tato metoda je stále častěji používána u starých a rizikových pacientů, kteří jsou ke klasické AVR příliš rizikoví. V článku jsou popsány nejčastěji užívané postupy..

KLÍČOVÁ SLOVA

kalcifikovaná aortální chlopeň – náhrada aortální chlopně – TAVI

ABSTRACT

Alternative mini-invasive approaches to calcified aortic valve replacement

For symptomatic patients with severe calcified aortic valve stenosis, open heart surgery for aortic valve replacement (AVR) remains the gold standard. Elderly patients with an increased risk profile, however, should be treated by using transcatheter approaches (TAVI – transcatheter aortic valve implantation). The most common ways are depicted in the article.

KEYWORDS

scalcified aortic valve stenosis – aortic valve replacement – TAVI

ÚVOD

Zlatým standardem v léčbě pacientů se symptomatickou stenózou kalcifikované aortální chlopně zůstává i nadále její chirurgická náhrada (AVR – Aortic valve replacement) ze sternotomie s mimotělním oběhem a kardioplegií. U pacientů s nízkým perioperačním rizikem je dosahováno výborných dlouhodobých klinických výsledků, nízké mortality i morbidity [1]. Tato metoda je vhodná i pro pacienty starší osmdesáti let, kteří netrpí závažnými komorbiditami [2]. Přesto, že doposud nebyla vypracována jednotná doporučení, bývají pacientům starším než šedesát pět let všeobecně doporučovány biologické náhrady, které spolehlivě fungují ve více než 90 % případů po dobu delší než 10 let [3]. Jak současná populace stárne, setkáváme se s kalcifikovanou stenózou aortální chlopně stále častěji. V rozvaze, jak postupovat, musíme brát v úvahu věk pacienta, jeho celkový klinický stav, závažnost obtíží, jejich progresi i sociální zázemí, podle kterých zvolíme optimální postup [4]. Jako alternativu k AVR může dnes invazivní kardiologie a kardiochirurgie nabídnout i náhradu aortální chlopně miniinvazivně, katetrizačně – transkatetrální implantace aortální chlopně (TAVI – transcatheter aortic valve implantation)

[5]. Tato metoda je stále častěji používána u pacientů, kteří splňují kardiocentrem či odbornými společnostmi zvolená indikační kritéria, jedním z nichž bývá kontraindikace ke klasické AVR [6, 7, 8]. Všeobecně tedy bývají k TAVI indikováni vysoce rizikoví pacienti ASA III–IV. Míra rizika a predikovaná mortalita může být kalkulována různými skórovacími systémy – v kardiochirurgii je nejčastěji používáno EUROScore nebo nověji EUROScore II, které na jedné straně mírně nadhodnocuje vypočítanou mortalitu, ale na straně druhé nedostatečně oceňuje některé komorbidity. Úspěšnost výkonu se na specializovaných pracovištích blíží 100 %, perioperační mortalita se pohybuje v jednotkách procent a její nejčastější příčinou bývá akutní srdeční selhání [9]. Dvanáct měsíců od implantace přežívá více než 60 % pacientů. Velkou výhodou tohoto postupu ve srovnání s klasickou AVR je miniinvazivita, absence operační rány, mimotělního oběhu, příčné svorky na aortě a podání krevní transfuze [5]. Dalšími výhodami je časná mobilizace a dimise do domácího prostředí [5,12,13]. U pacientů s výrazně kalcifikovanou („porcelánovou") aortou je TAVI metodou volby [14]. TAVI má ale i svá omezení a komplikace. Mezi ty nejčastější patří akutní levostranné srdeční selhání, okluze koronárních tepen, extravazální krvácení při poranění aorty a krvácení z třísla, méně často pak poruchy srdečního rytmu a cévní mozková příhoda. I přes prokazatelně lepší výsledky TAVI v porovnání s konvenční léčbou u pacientů kontraindikovaných k AVR [15] a rovněž lepší krátkodobou mortalitu u vysoce rizikových nemocných po TAVI oproti AVR [16], nebyly u TAVI prokázány, podle studií a výsledků z četných registrů, lepší dlouhodobé výsledky (3–5 let) ve srovnání s AVR. Dříve než se indikace k TAVI rozšíří na méně rizikové skupiny pacientů, zbývá zvážit takové problémy, jako je trvanlivost takto zaváděných protéz, dlouhodobý efekt častého paravalvulárního leaku, skutečný výskyt ischemické cévní mozkové příhody (5–6 %) nebo nutnost zavést trvalý kardiostimulátor (5–40 % podle typu chlopně) [17, 18]. Nezanedbatelnou okolností, která může zasáhnout do volby léčebného postupu, je ekonomická situace poskytovatele zdravotní péče. Ve srovnání s klasickou AVR se náklady na TAVI pohybují o řád výše. Nicméně na základě současných zkušeností se zdá, že TAVI zůstává bezpečnější a méně zatěžující metodou náhrady aortální chlopně pro skupinu nejvíce rizikových pacientů [12, 13].

TAVI

Od roku 2002, kdy byla Alainem Cribierem aortální chlopeň poprvé nahrazena katetrizačně z vena femoralis, se medicínské postupy neustále vyvíjejí. Přístup žilním řečištěm do pravé síně a transseptálně do levostranných oddílů nahradila retrográdní cesta z arteria femoralis tak, jak se TAVI dnes provádí nejčastěji [1]. Alternativou k tomuto postupu je transapikální přístup, při kterém se z minitorakotomie „napunktuje" anterolaterální stěna levé komory a následně se po směru toku krve zavede aortální chlopeň. Tento postup má však relativně více komplikací, mezi které patří především ruptura nebo aneurysma hrotu levé komory, poranění pravé komory, mezikomorové přepážky, koronárních arterií či poškození mitrální chlopně. Lze k ní využít jediný typ chlopně. Transapikální implantace je výhodnější u pacientů s neprůchodným nebo ke katetrizaci nevhodným pánevním řečištěm [8,11]. Má méně cévních komplikací souvisejících s instrumentací ve velkých artériích [1]. S ohledem na stále se zmenšující instrumentarium využívané u transfemorálního přístupu i celkově nižšího počtu komplikací je dnes již preferovaným přístupem transfemorální [4, 8, 10, 11]. Nemůže-li být využit transfemorální přístup, lze zvolit některý z alternativních miniinvazivních přístupů, o kterých bude řeč v dalším textu.

ANESTEZIOLOGICKÉ POSTUPY PŘI TAVI

Výkony TAVI je možno provádět v lokální anestezii, analgosedaci nebo celkové anestezii. Výhodou lokální anestezie a analgosedace je nižší celková zátěž pro pacienta bez rizika ovlivnění kognitivních funkcí a následné délky hospitalizace [19]. Podle zvyklostí našeho Kardiocentra je večer před výkonem pacientovi „zakanylována" vena jugularis interna, nejčastěji vpravo. V krevní jsou bance zarezervovány 2 TU erymasy. Pokračuje se v chronické antikoagulační a antiagregační terapii. V den výkonu jsou podána profylakticky antibiotika a „zakanylována arteria radialis", podle Allenova testu, nejčastěji vlevo a zaveden permanentní močový katétr. Připraven je kardiochirurgický sál k řešení eventuálních komplikací, v případě přístupu z minitorakotomie nebo horní parciální sternotomie je na katetrizačním sále přítomen přístroj na mimotělní oběh. V celkové doplňované anestezii s tracheální intubací je na katetrizačním sále zavedena transvenózní stimulační pravokomorová elektroda a sonda pro jícnou echokardiografii.. Důvodem k celkové anestezii s tracheální intubací je potřeba udržení ventilační a hemodynamické stability pacienta po celou dobu implantace TAVI, především v době provádění balonkové valvuloplastiky, která předchází samotné implantaci chlopně. V obou těchto fázích TAVI, kdy je prakticky obturován průtok přes aortální ústí, musí být externím pacemakerem na potřebnou dobu (nejčastěji desítky sekund) snížen srdeční výdej iniciováním komorové tachykardie (tzv. „přestimulováním" na cca 180 tepů/minutu). Celková anestezie také umožní provádět kdykoliv v průběhu procedury jícnové echokardiografické vyšetření (měření velikosti anulu, určení aortální patologie, stanovení funkce levé komory, zhodnocení mitrální regurgitace, ověření polohy implantované chlopně a aortální regurgitace bezprostředně po výkonu). V neposlední řadě je celková anestezie výhodná při protrahovaném výkonu, během kterého musí být pacient v absolutním klidu [20]. Z anestetik s minimálním kardiodepresivním účinkem jsou nejčastěji používány etomidát, propofol, sevofluran, ze svalových relaxancií pak cisatrakurium nebo rokuronium, z opioidů sufentanil. Záleží především na zvyklosti pracoviště. Nezřídka bývá potřeba podpory oběhu vazopresory (noradrenalin) nebo inotropně účinkujícími farmaky (milrinon, levosimendan) [20]. Po výkonu odjíždí ještě intubovaný pacient na koronární jednotku, kde bývá extubován v průběhu následujích několika málo desítek minut. Doznívající anestezie je výhodná pro eventuální klidnou úpravu srdečního rytmu a kontrolu operační rány. Na našem pracovišti jsou používány od roku 2010 chlopně Medtronics CoreValve a doposud jich bylo zavedeno 33. Třicetidenní mortalita se pohybuje na úrovni velkých evropských center. Z důvodu prevence krvácivých komplikací z místa vpichu jsou všechna třísla chirurgicky preparována a po skončení výkonu chirurgicky ošetřena. Doposud jsme nezaznamenali pooperační akutní srdeční selhání, cévní mozkovou příhodu či koronární ischémii. Jeden pacient byl časně revidován pro tamponádu perikardu.

Alternativní miniinvazivní přístupy

Ve snaze vyvarovat se obtížím plynoucím z transfemorálního a transapikálního přístupu a zpřístupnit TAVI pro pacienty s nevhodným femorálním a ilickým řečištěm, byly úspěšně využity i některé další přístupy [21, 22].

Implantace do ascendentní aorty z pravostranné horní minitorakotomie – po chirurgické přípravě v 2. nebo 3. mezižebří vpravo parasternálně je aortální chlopeň pod kontrolou zraku zavedena do ascendentní aorty [23, 24]. Nutnou podmínkou je selektivní ventilace levé plíce po celou dobu výkonu – na našem pracovišti z důvodu vyššího komfortu pro anesteziologa i operatéra zajištěna zavedením biluminální endobronchiální kanyly (alternativou je zavedení bronchiálního blockeru bez nutnosti přeintubovávat běžnou kanylou na konci výkonu). Selektivní ventilace levé plíce bývá nejčastější příčinou perioperačních komplikací, protože u kardiopulmonálně kompromitovaných pacientů může jednostranná (levostranná) ventilace způsobit ventilační a následně oběhové selhání. Velkou výhodou tohoto postupu je zavádění instrumentária do ascendentní aorty pod kontrolou zraku [20, 21, 24]. Tento postup je naopak nevhodný u pacientů s pleurálními srůsty (nedostatečná arteficiální atelektáza levé plíce).

Implantace cestou arteria brachiocephalica – tento postup je vhodný u pacientů s těžkou formou aterosklerózy nebo tenkým průměrem femorálních arterií, patologií v povodí podklíčkových arterií, po předchozí nitrohrudní operaci a při těžké kalcifikaci aorty. Během výkonu bývá doporučeno monitorování saturace mozkové tkáně kyslíkem [22, 25].

Implantace cestou levé arteria carotis – tento postup je vhodný a bezpečný u pacientů, u kterých nelze využít transfemorální, transapikální nebo transaxilární přístup. Po preparaci levé karotické arterie je pod kontrolou zraku provedena její krátká incize a kontraincize a do ní následně zavedeno instrumentárium. Během výkonu je vhodné monitorovat saturaci mozkové tkáně kyslíkem. Možnou komplikací je transientní mozková ischémie [22, 26].

Implantace cestou arteria axilaris – tento postup je vhodný pro pacienty, kterým nemůže být výkon proveden z jiných přístupů. Výhodou je incize nebo punkce arteria axilaris pod kontrolou zraku po předchozí chirurgické preparaci. Komplikací může být disekce arteria subclavia [27,28]. Metodou volby a nejčastějším přístupem je přímý přístup z arteria subclavia [29].

Parciální horní sternotomie

Tento přístup je stále častěji využíván v kardiochirurgii při náhradě aortální chlopně. Výhodou je menší operační rána, menší krevní ztráta, která nevyžaduje transfuzi alogenní krve, lepší hojení, méně infekčních komplikací a kratší doba celkové hospitalizace [30]. S výhodou je tento přístup využíván i při reoperacích a předchozích nitrohrudních výkonech [31]. Stále častěji je také přístupem volby při TAVI [32, 33]. Nevýhodou zůstává relativně omezená orientace a manipulovatelnost pro zvládání náhle vzniklého masivního chirurgického krvácení. Parciální horní sternotomie je také popsána jako urgentní, život zachraňující přístup k řešení komplikací při transfemorálně zaváděné TAVI [34]. Mezi největší výhody horní parciální sternotomie pro TAVI patří jednodušší manipulace s instrumentáriem a incize distální části ascendentní aorty, kterou se následně instrumentárium zavádí [32, 33]. Při tomto přístupu není nutná selektivní ventilace plic, a proto je dobře tolerována i kardiopulmonálně kompromitovanými pacienty.

ZÁVĚR

Zlatým standardem v léčbě pacientů se symptomatickou stenózou kalcifikované aortální chlopně zůstává i nadále její chirurgická náhrada. Tento postup není vhodný pro určité skupiny vysoce rizikových pacientů. Metodou volby je miniinvazivní náhrada aortální chlopně katetrizačně. Od prvního výkonu uplynulo již 11 let, během kterých byla vyvinuta řada technik implantace. Všechny mají svá omezení, rizika i komplikace. Evropská kardiologická společnost (ESC) a Evropská společnost pro hrudní chirurgii a kardiochirurgii (EACTS) pravidelně aktualizují svá doporučení pro tyto postupy. Významnou roli v rozhodování hrají také náklady spojené s moderními technologiemi. Volba konkrétního postupu tak záleží na zkušenosti pracoviště, které výkon provádí. S ohledem na omezené finanční prostředky systému veřejného zdravotnictví ČR a náročnost metodiky TAVI od výběru vhodných kandidátů až po zvládání závažných komplikací, by tyto výkony měly být soustředěny do specializovaných kardiocenter.

LITERATURA

1. **Kallenbach, K., Karck, M.** Percutaneous aortic valve implantation - contra. *Herz.*, 2009 34, 2, p. 130–139.

2. **Walther, T., Arsalan, M., Blumenstein, J., van Linden, A., Kempfert, J.** Aortic stenosis in high-risk patients : Surgical therapy. *Herz.*, 2013, 38, 2, p. 112–117.

3. **Nishida, T., Tominaga, R.** A look at recent improvements in the durability of tissue valves. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2013, Jan 24. [Epub ahead of print].

4. **Lalmand, J., Lalmand, M.** Aortic stenosis in the elderly: what to monitor, when and how to treat? The place of TAVI. *Rev. Med. Brux.*, 2012, 33, 4, p. 283–290.

5. **Thielmann, M., Wendt, D., Eggebrecht, H., Kahlert, P., Massoudy, P., Kamler, M., Erbel, R., Jakob, H., Sack, S.** Transcatheter aortic valve implantation in patients with very high risk for conventional aortic valve replacement. *Ann. Thorac. Surg.*, 2009, 88, 5, p. 1468–1474.

6. **Kočka, V., Widimský, P., Toušek, P., Červinka, P., Bednář, F., Línková, H., Rýdlová, M., Laboš, M., Ulman, J., Jirásek, K., Straka, Z.** Katetrizační implantace aortální chlopně (TAVI) typu VoreValve - první zkušenosti ve FNKV, výhody a úskalí nové metody. *Cor. et Vasa.*, 2010, 52, Suppl 1, p. 70–75.

7. **Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Barón-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M. A., Carrel, T. P., De Bonis, M., Evangelista, A., Falk, V., Lung, B., Lancellotti, P., Pierard, L., Price, S., Schäfers, H. J., Schuler, G., Stepinska, J., Swedberg, K., Takkenberg, J., Von Oppell, U. O., Windecker, S., Zamorano, J. L., Zembala, M.**, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2012, 42, 4, p. S1–44.

8. **Himbert, D., Descoutures, F., Al-Attar, N., Iung, B., Ducrocq, G., Détaint, D., Brochet, E., Messika-Zeitoun, D., Francis, F., Ibrahim, H., Nataf, P., Vahanian, A.** Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, 54, 4, p. 303–311.

9. **Cribier, A., Litzler, P. Y., Eltchaninoff, H., Godin, M., Tron, C., Bauer, F., Bessou, J. P.** Technique of transcatheter aortic valve implantation with the Edwards-Sapien heart valve using the transfemoral approach. *Herz.*, 2009, 34, 5, p. 347–356.

10. **Al-Attar, N., Ghodbane, W., Himbert, D., Rau, C., Raffoul, R., Messika-Zeitoun, D., Brochet, E., Vahanian, A., Nataf, P.** Unexpected complications of transapical aortic valve implantation. *Ann. Thorac. Surg.*, 2009, 88, 1, p. 90–94.

11. **Zierer, A., Wimmer-Greinecker, G., Martens, S., Moritz, A., Doss, M.** The transapical approach for aortic valve implantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2008, 136, 4, p. 948–953.

12. **Linke, A., Walther, T., Schuler, G.** The utility of trans-catheter aortic valve replacement after commercialization: does the European experience provide a glimpse into the future use of this technology in the United States? *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 2010, 75, 4, p. 511–518.

13. **Cheung, A., Soon, J. L.** Transcatheter aortic valve replacement: where will we be in 5 years? *Curr. Opin. Cardiol.*, 2011, 26, 2, p. 106–112.

14. **Sakaguchi, T.** Aortic valve surgery for patients with severely calcified aorta. *Kyobu Geka.*, 2012, 65, 8, p. 648–652.

15. **Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G. et al.** Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. **N. Engl. J. Med.**, 2010, 363, p. 1597–1607.

16. **Smith, C. R., Leon, M. B., Mack, M. J., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G. et al.** Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364, p. 2187-2198.

17. **Subramanian, S., Rastan, A. J., Holzhey, D., Haensig, M., Kempfert, J., Borger, M. A., Walther, T., Mohr, F. W.** Conventional aortic valve replacement in transcatheter aortic valve implantation candidates: a 5-year experience. *Ann. Thorac. Surg.*, 2012, 94, 3, p. 726–729.

18. **Mack, M. J.** Does transcatheter aortic valve implantation mean the end of surgical aortic valve replacement? *Tex Heart Inst. J.*, 2010, 37, 6, p. 658–659.

19. **Vaněk, T., Bednář, F., Kočka, V.** Perkutánní implantace aortální chlopně z pohledu anesteziologa. *Anest. a Int. med.*, 2009, 20, p. 305–308.

20. **Billings, F. T. 4th, Kodali, S. K., Shanewise, J. S.** Transcatheter aortic valve implantation: anesthetic considerations. *Anesth. Analg.*, 2009, 108, 5, p. 1453–1462.

21. **Stortecky, S., Buellesfeld, L., Wenaweser, P., Windecker, S.** Transcatheter aortic valve implantation: the procedure. *Heart*, 2012, 98, Suppl 4, p. iv44–51.

22. **Kpodonu, J., Raney, A. A.** Access platform techniques for transcatheter aortic valve replacement. *J. Card. Surg.*, 2010, 25, 4, p. 373–380.

23. **Bruschi, G., de Marco, F., Botta, L., Cannata, A., Oreglia, J., Colombo, P., Barosi, A., Colombo, T., Nonini, S., Paino, R.,**

Klugmann, S., Martinelli, L. Direct aortic access for transcatheter self-expanding aortic bioprosthetic valves implantation. *Ann. Thorac. Surg.*, 2012, 94, 2, p. 497–503.

24. **Veselka, J., Setina, M., Maly, M., Linhartova, K., Hajek, P., Vymazal, T., Bruschi, G.** Přímá transosaortální implantace chlopně do aortální pozice u nemocného po chirurgické revaskularizaci myokardu. *Cor. Vasa.*, 2011, 53, 10.

25. **Philipsen, T. E., Rodrigus, I. E., Claeys, M. J., Bosmans, J. M.** Alternative access in transcatheter aortic valve implantation: brachiocephalic artery access. *Innovations (Phila).*, 2012, 7, 5, p. 372–375.

26. **Modine, T., Sudre, A., Delhaye, C., Fayad, G., Lemesle, G., Collet, F., Koussa, M.** Transcutaneous aortic valve implantation using the left carotid access: feasibility and early clinical outcomes. *Ann. Thorac. Surg.*, 2012, 93, 5, p. 1489–1494.

27. **Bruschi, G., De Marco, F., Fratto, P., Oreglia, J., Colombo, P., Botta, L., Klugmann, S., Martinelli, L.** Alternative approaches for trans-catheter self-expanding aortic bioprosthetic valves implantation: single-center experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2011, 39, 6, p. e151–158.

28. **Modine, T., Sudre, A., Collet, F., Delhaye, C., Lemesles, G., Fayad, G., Koussa, M.** Transcutaneous aortic valve implantation using the axillary/subclavian access with patent left internal thoracic artery to left anterior descending artery: feasibility and early clinical outcomes. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2012, 144, 6, p. 1416–1420.

29. **Bruschi, G., Fratto, P., De Marco, F., Oreglia, J., Colombo, P., Botta, L., Cannata, A., Moreo, A., De Chiara, B., Lullo, F., Paino, R., Martinelli, L., Klugmann, S.** The trans-subclavian retrograde approach for transcatheter aortic valve replacement: single-center experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2010, 140, 4, p. 911–915.

30. **Hsiao, C. Y., Ou-Yang, C. P., Huang, C. H.** Less invasive cardiac surgery via partial sternotomy. *J. Chin. Med. Assoc.*, 2012, 75, 12, p. 630–634.

31. **Byrne, J. G., Karavas, A. N., Adams, D. H., Aklog, L., Aranki, S. F., Couper, G. S., Rizzo, R. J., Cohn, L. H.** Partial upper re-sternotomy for aortic valve replacement or re-replacement after previous cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2000, 18, 3, p. 282–286.

32. **Bapat, V., Khawaja, M. Z., Attia, R., Narayana, A., Wilson, K., Macgillivray, K., Young, C., Hancock, J., Redwood, S., Thomas, M.** Transaortic Transcatheter Aortic valve implantation using Edwards Sapien valve: a novel approach. *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 2012, 79, 5, p. 733–740.

33. **Clarke, A., Wiemers, P., Poon, K. K., Aroney, C. N., Scalia, G., Burstow, D., Walters, D. L., Tesar, P.** Early Experience of Transaortic TAVI-The Future of Surgical TAVI? *Heart Lung Circ.*, 2012, pii: S1443-9506(12)01370-4. doi: 10.1016/j.hlc.2012.11.002.

34. **Schramm, R., Mair, H., Becker, C., Schwarz, F., Bombien, R., Juchem, G., Sodian, R., Kupatt, C., Schmitz, C.** Partial Inferior Sternotomy and Deep Hypothermic Circulatory Arrest for Rescue of a Failed TAVI Case: What Does Constitute, Inoperable'? *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2013, Jan 23. [Epub ahead of print].

Konflikt zájmů: Autor prohlašuje, že se při psaní tohoto článku nedostal do konfliktu zájmů.

Do redakce došlo dne 25. 3. 2013.
Do tisku přijato dne 30. 6. 2013.

Adresa pro korespondenci:
Prim. MUDr. Tomáš Vymazal
KARIM, 2. LF UK, FN v Motole
V Úvalu 84
150 00 Praha 5
e-mail: tomas.vymazal@fnmotol.cz

45

Přímá transaortální implantace chlopně do aortální pozice u nemocného po chirurgické revaskularizaci myokardu

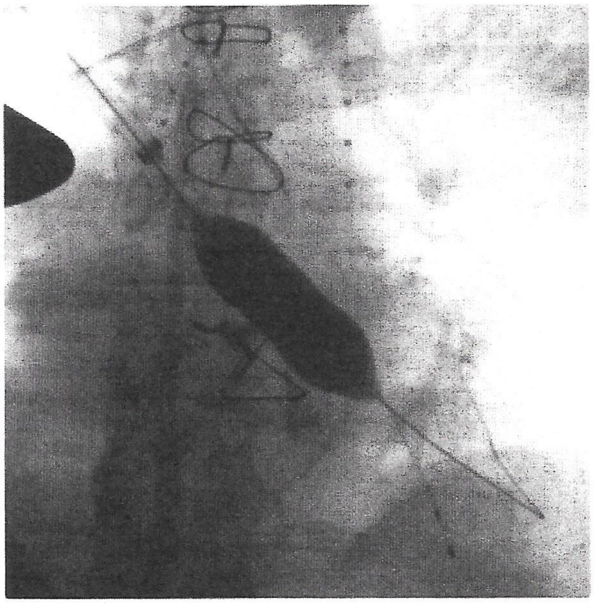
Josef Veselka[1], Marek Šetina[2], Martin Malý[1], Kateřina Linhartová[1], Petr Hájek[1], Tomáš Vymazal[3], Giuseppe Bruschi[4]

[1] Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika
[2] Kardiochirurgická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha
[3] Klinika anesteziologie a intenzivní medicíny, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha
[4] Dipartimento Cardiologico, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano, Italia

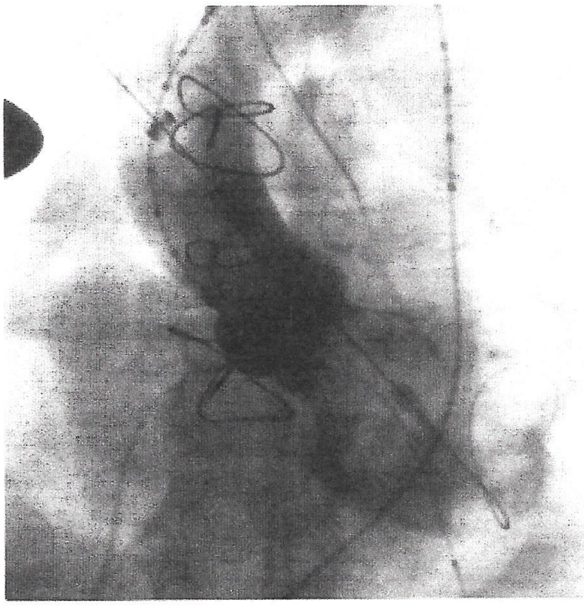
Adresa: Prof. MUDr. Josef Veselka, CSc., Kardiologická klinika, 2. LF UK a FNM, V Úvalu 84, 150 00 Praha 5, e-mail: josef.veselka@fnmotol.cz

Katetrizační implantace aortální chlopně do aortální pozice (TAVI) se stala alternativou chirurgické léčby významné aortální stenózy (AS) u pacientů s nepřiměřeně vysokým rizikem chirurgické náhrady chlopně. Tradiční přístupovou cestu k aortální chlopni představuje přístup transfemorální, alternativně se využívají přístupy transsubklaviální a transapikální – přístup přes hrot levé komory srdeční.[1]

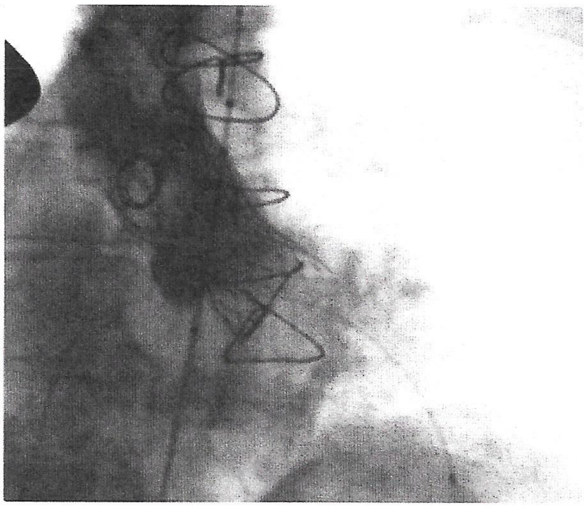
U 78letého nemocného s těžkou AS a po již provedené chirurgické revaskularizaci myokardu s těžkou chorobou tří tepen a průchodným žilním štěpem na ramus marginalis a s mamarokoronárním bypassem na ramus interventricularis anterior nebylo možno pro obliterující aterosklerózu využít žádný z tradičních přístupových cest k aortální chlopni v rámci TAVI. Plánovaně jsme tedy provedli implantaci aortální protézy typu CoreValve 29 mm (Medtronic, USA) cestou pravostranné minithorakotomie ve 2. mezižebří parasternálně s odhalením ascendentní aorty a její kanylací pomocí 18F zavaděče *(obrázky 1–5)*. Implantací chlopně jsme eliminovali tlakový gradient na aortě a výsledně byla přítomna pouze lehká aortální

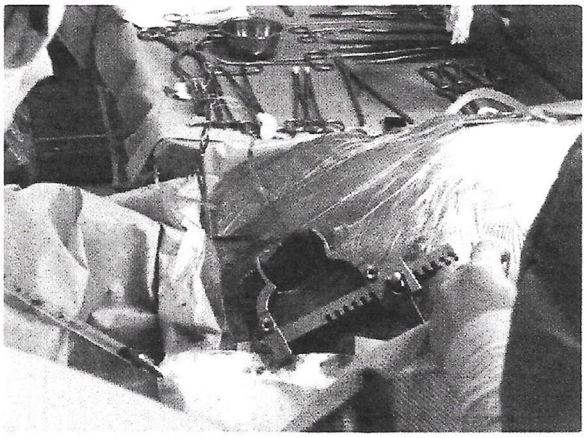


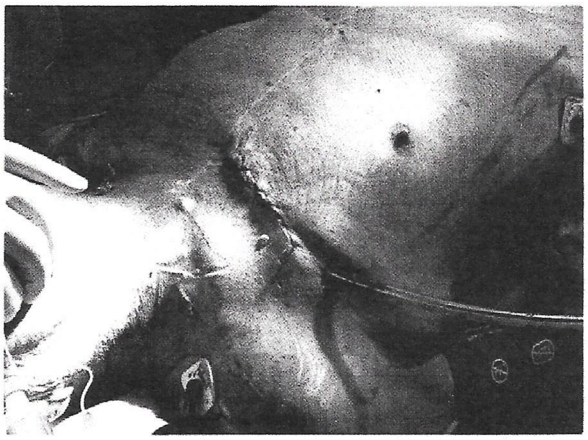
Obrázek 1 **Balonková aortální valvuloplastika chlopně provedená cestou 18F zavaděče v ascendentní aortě**



Obrázek 2 **Částečně rozvinutá chlopeň CoreValve v aortální pozici**


Obrázek 3 **Aortografie po implantaci chlopně s lehkou aortální regurgitací**


Obrázek 4 **Operační pole**


Obrázek 5 **Sutura pravostranné přední minithorakotomie se zavedeným drénem bezprostředně po výkonu**

regurgitace. Pacient byl propuštěn do domácího ošetřování za deset dní po výkonu.

Přímá transaortální TAVI představuje novou alternativu při terapii těžké AS u vysoce rizikových pacientů s obliterující aterosklerózou nedovolující využití tradičních přístupových cest k aortální chlopni.[1] Hybridní výkony kardiologicko-kardiochirurgických týmů budou při terapii nejtěžších kardiovaskulárních pacientů stále častější.

Literatura

1. Bruschi G, De Marco F, Fratto P, et al. Alternative approaches for trans-catheter self-expanding aortic bioprosthetic valves implantation: single-center experience. Eur J Cardiothorac Surg 2011;39:151–158.

Došlo do redakce: 6. 6. 2011
Přijato: 30. 8. 2011

55

DESFLURAN – NEPRÁVEM POPELKOU

Anesteziologie je obor, který zasahuje do téměř všech odvětví medicíny. Po jeho představitelích vyžaduje široké teoretické znalosti a dovednosti. V kontrastu s tím si ale vystačí s relativně málo farmaky. Anesteziolog tak bývá konfrontován s novými přípravky jen zřídka. Od zástupců farmaceutických firem nicméně vždy slýchává, že ten který moderní preparát je významně lepší, kvalitnější a bezpečnější. Argumentováno je řadou čísel, dat a studií na nejrůznějších živých tvorech a jejich orgánových systémech. Ve skutečnosti reálné výhody nebývají vyváženy adekvátní cenou přípravku. Navíc, výhody prokázané ve studiích, nemusí být skutečnými výhodami v klinické praxi, kde není snadné nastavit jasná inclusion a exclusion kritéria. Klinická praxe také odráží letitou zkušenost a vytříbené postupy, ve kterých lepší parametr jednoho z přípravků nemusí znamenat lepší celkový výsledek.

O všech v současnosti používaných volatilních anestetikách lze s jistotou říci, že jsou bezpečná a mají minimum nežádoucích účinků, jsou-li správně užívána. Jsou však mezi nimi rozdíly, které je pro bezpečnou a účelnou anestezii třeba znát.

Éra inhalačních anestetik odstartovala objevením „rajských" účinků oxidu dusného. Jeho výrobce Humpry Davy pořádal od roku 1799 v Bristolu pro bohaté večírky spojené s jeho neřízenou inhalací. Jako analgetikum byl poprvé využit až o 45 let později. Éter (řecky „navozující štěstí") byl pak poprvé pacientovi podán v Massachusetts dentistou Thomasem G. Mortonem roku 1846. Tím byl položen základní kámen inhalační anestezii. Přes počáteční rozpaky spolupodmíněné častými úmrtími v důsledku předávkování a asfyxie se vyčlenila skupina nadšenců, kteří se začali anestezii věnovat. Říkalo se jim „chlápci s lahví a hadrem" podle vybavení, které si nosili s sebou. Na konci 19. století německý lékař a patolog Curt Theodor Schimmelbusch zkonstruoval speciální masku na přesnější dávkování éteru. Jednotlivé fáze éterové narkózy ale definoval americký lékař Arthur Ernest Guedel až v roce 1937. O více než 20 let později byl představen první halogenovaný uhlovodík – halotan. Ten ovládl operační sály na dlouhá léta. Až po několika dalších desetiletích přišly na trh inhalační halogenovaná anestetika druhé generace, metoxyfluran, enfluran a isofluran. Masového využití se dočkal jen isofluran, který je pro své příznivé účinky a přijatelnou cenu využíván do dnešních dnů. Třetí, a doposud poslední generace inhalačních halogenovaných anestetik, byla představena na počátku 90. let minulého století. Jejich klinicky užívanými zástupci jsou sevofluran a desfluran.

DESFLURAN V KLINICKÉ PRAXI

Všechna současná inhalační anestetika jsou účinná a bezpečná. Ne každé je ale vhodné pro každou konkrétní klinickou situaci. Ideální anestetikum by mělo mít rychlý nástup účinku, nízkou rozpustnost v krvi a tkáních bez fyzikální a biologické degradace v organismu, snadnou a bezpečnou řiditelnost, rychlé odeznění účinků a nízkou cenu.

Desfluran má ze všech inhalačních anestetik současnosti nejnižší koeficient rozpustnosti v krvi a tkáních, což podmiňuje jeho rychlý nástup účinku i eliminace v závěru celkové inhalační anestezie (tabulka 1) [1]. Tato jeho jedinečná vlastnost je významná především u obézních pacientů a u dlouhých operačních výkonů, kdy umožňuje časnou extubaci a převoz bdělého pacienta na pooperační oddělení. Na rozdíl od ostatních halogenovaných inhalačních anestetik se v organismu prakticky nemetabolizuje (tabulka 2) [2], a proto je vhodný pro pacienty s dysfunkcí jater a ledvin. Synergické působení opioidů a oxidu dusného je u něj vyjádřeno nejvíce ze všech halogenovaných inhalačních anestetik [3]. Jeho MAC výrazně klesá s přibývajícím věkem pacienta [4]. Nevýhodou desfluranu je, že stejně jako ostatní halogenovaná inhalační anestetika, může zpustit u vnímavých jedinců maligní hypertermii [1]. Při rychlém zvyšování koncentrace ve vdechované směsi může vyvolat transientní sympatomimetickou stimulaci a zvýšení aktivity

Tab. 1 Koeficient rozpustnosti inhalačních halogenovaných anestetik v krvi a tkáních

Tkáň	Halotan	Isofluran	Sevofluran	Desfluran
Krev	2,4	1,4	0,65	0,45
Mozek	3,4	2,1	1,1	0,6
Sval	3,8	2,1	1,1	0,6
Tuk	137,0	71,0	41,0	15,0

Tab. 2 Metabolismus inhalačních halogenovaných anestetik

Anestetikum	Metabolizováno
Halotan	15–20 %
Isofluran	0,17 %
Sevofluran	5 %
Desfluran	0,02 %

systému renin-angiotenzin. Obě tyto situace jsou snadno zvládnutelné podáním betablokátoru [5]. Působí mírnou cerebrální vazodilataci, čímž může zhoršit nitrolební hypertenzi [6].

Desfluran ve srovnání s isofluranem zajišťuje lepší hemodynamickou stabilitu během operace a snadnější vedení permisivní hypotenze [7]. Úvod do anestezie desfluranem je v porovnání s isofluranem, sevofluranem i propofolem rychlejší [8]. Ve srovnání se sevofluranem u operací delších než 3 hodiny pacienti, kterým byl podáván desfluran, významně dříve vyhověli slovním výzvě a bezpečně spolkli 20 ml vody. Mezi pacienty nebyl rozdíl v četnosti pooperační nauzey a zvracení a času do transportu na pooperační oddělení [9]. U pacientů, kterým byl podáván desfluran, byl čas do extubace kratší o 36 %, respektive o 13 % než po isofluranu, respektive sevofluranu. Pacienti po něm neočekávaně „nepřespávali" [10]. Bylo opakovaně prokázáno, že doplňovaná anestezie desfluranem je levnější než s použitím sevofluranu i propofolu [11, 12], a to i v podmínkách našeho zdravotnictví.

DESFLURAN U OBÉZNÍCH PACIENTŮ

Rychlost zotavení po halogenovaných inhalačních anesteticích je přímo úměrná jejich koeficientu rozpustnosti v krvi a tkáních. U obézních a monstrózně obézních pacientů má rychlost návratu obranných reflexů i spolupráce zásadní význam v prevenci pooperační hypoventilace a aspirace. Ve srovnání s propofolem a isofluranem byli pacienti s BMI ≥ 30, kterým byl podáván během operace desfluran, významně dříve extubováni a na pooperačním oddělení měli významně vyšší hodnotu SpO_2. Rovněž vědomí a motorická spolupráce u nich byly významně lepší [13]. U obézních pacientů, kterým byl podáván sevofluran, byla na pooperačním oddělení 30 a 45 minut po extubaci v arteriální krvi změřena významně vyšší hladina $PaCO_2$ a významně nižší pH než u pacientů, kterým byl podáván desfluran [14]. Ve studii, kterou provedl McKay [15], byla u obézních pacientů s BMI ≥ 30 anestezovaných sevofluranem a desfluranem porovnávána délka operace (vyjádřená v MAC hodinách) a rychlost návratu polykacího reflexu. Každá MAC hodina sevofluranu prodloužila čas potřebný k návratu polykacího reflexu po ukončení přívodu anestetika o 268 sekund. U desfluranu pouze o 16 sekund. Po propofolu byly u obézních pacientů dvě hodiny po anestezii prokázány významně snížené spirometrické hodnoty FEV a MEV. U pacientů, kterým byl podáván desfluran, byly tyto hodnoty nezměněny [16]. Všeobecně lze říci, že podání desfluranu obézním pacientům vede k rychlejšímu zotavení po anestezii a rychlejšímu návratu adekvátní ventilace i obranných reflexů.

DESFLURAN U SENIORŮ

Stárnutí je přirozený děj, který se projevuje významně delším zotavováním po celkové anestezii. V roce 2001 byla publikována studie, jejíž autoři hodnotili rychlost zotavení kognitivních funkcí po podání sevofluranu a desfluranu. Zjistili, že čas potřebný k návratu plné kognitivní funkce je u obou anestetik přibližně stejný [17]. U výkonů, které trvaly déle než dvě hodiny, se po sevofluranu návrat kognitivních funkcí významně zpomalil, u desfluranu zůstal stejný [18]. Návrat kognitivních funkcí u seniorů po propofolu a isofluranu je významně pomalejší než po desfluranu [19]. Po desfluranu nebyla u seniorů pozorována kognitivní dysfunkce [20], po propofolu naopak velmi často [21]. Všeobecně lze říci, že desfluran zkracuje dobu potřebnou k návratu plné kognitivní funkce. Neovlivňuje však celkovou dobu hospitalizace, ani výskyt pooperační zmatenosti [22].

DESFLURAN A OCHRANA ORGÁNŮ

Na operační sál se dostávají stále starší a více nemocní pacienti, operace jsou náročnější, komplikovanější, pooperační stonání delší a složitější. Celkové náklady stále stoupají. Potenciální organotoxicita používaných anestetik je proto velmi nebezpečná. Od ledna 1980 do dubna 2010 bylo na toto téma publikováno více než 600 prací, ale pouze přibližně 100 odráží každodenní klinickou praxi [1]. Žádné v současnosti používané anestetikum není jednoznačně lepší než jiné. Vždy je potřeba zohlednit konkrétního pacienta a konkrétní použití. U inhalačních anestetik, zvláště desfluranu a sevofluranu, byl prokázán kardioprotektivní účinek, a proto je jejich použití doporučeno u kardiologicky nemocných i u nekardiochirurgických operací [23]. Neuroprotektivní účinek byl prokázán u desfluranu, sevofluranu, isofluranu i propofolu [24]. Při použití desfluranu byl pozorován méně častý výskyt pooperační nauzey a zvracení u všech skupin pacientů i operačních výkonů [25, 26]. Jedinou klinicky důležitou nevýhodou desfluranu se tak zdá být zvýšené dráždění dýchacích cest [27].

ZÁVĚR

Od uvedení desfluranu na trh uplynulo 20 let, v průběhu kterých byla opakovaně prokázána jeho účinnost a bezpečnost napříč spektrem pacientů i chirurgických výkonů. Jeho dávkování je snadné a dobře řiditelné, jeho účinek silný, stabilní a dobře předvídatelný. Umožňuje rychlé a bezpečné probuzení. Při správném dávkování nemá žádné závažné nežádoucí účinky. Díky výjimečně nízkému koeficientu rozpustnosti je nejlepší volbou pro obézní pacienty a dlouhé operační výkony. Nezatěžuje metabolismus pacienta. Při využití low-flow a ultra low-flow technik je jeho podání ekonomické. Právem patří mezi to nejlepší, co můžeme našim pacientům nabídnout.

Literatura

1. **Jakobsson, J.** Desflurane: A clinical update of a third-generation inhaled anaesthetic. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2012, 56, p. 420–432.
2. **Sutton, T. S. et al.** Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patiens to desflurane. *Anesth. Analg.*, 1991, 73, p. 180–185.
3. **Nost, R. et al.** Balanced anaesthesia with remifentanil and desflurane: clinical considerations for dose adjustment in adults. *J. Opioid. Manag.*, 2008, 4, p. 305–309.
4. **Nickalls, R. W. et al.** Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man. *Br. J. Anaesth.*, 2003, 91, p. 170–174.
5. **Pacentine, G. G. et al.** Effect of fentanyle on sympathetic activation associated with administration of desflurane. *Anaesthesiology*, 1995, 82, p. 823–831.
6. **Holmstrom, A. et al.** Desflurane induses more cerebral vasodilatation than isoflurane in the same A-line autoregresive index level. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 205, 49, p. 754–758.
7. **Beaussier, M. et al.** Haemodynamisc stability during moderate hypotensive anaesthesia for spinal surgery. A comparison between desflurane and isoflurane. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2000, 44, p. 1154–1159.
8. **Dexter, F. et al.** Comparison between desflurane and isoflurane or propotil on time to following commands and time to discharge. A meta-analysis. *Anaesthesiology*, 1995, 83, p. 77–82.
9. **Macario, A. et al.** Meta-analysis of trials comparing postoperative recovery after anesthesia with sevoflurane or desflurane. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2005, 62, p. 63–68.
10. **Agoliati, A. et al.** Meta-analysis of average and variability of time to extubation comparing isoflurane with desflurane or isoflurane with sevoflurane. *Anaesth. Analg.*, 2010, 110, p. 1433–1439.
11. **Golembiewski, J.** Economic considerations in the use of inhaled anesthetic agents. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2010, 67, p. 9–12.
12. **Dolk, A. et al.** Inhalation anaesthesia is cost-effective for ambulatory surgery: a clinical comparison with propofol. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2002, 19, p. 88–92.
13. **Juvin, P. et al.** Postoperative recovery after desflurane, propotil or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: a prospective randomized study. *Anaesth. Analg.*, 2000, 91, p. 714–719.
14. **Bilotta, F. et al.** Early postoperative cognitive recovery and gas exchange patterns after balanced anesthesia with sevoflurane or desflurane in overweight and obese patiens undergoing craniotomy: a prospective randomized trial. *J. Neurosurg. Amaesthesiol.*, 2009, 21, p. 207–213.
15. **McKay, R. E. et al.** Effect of increased body mass index and anesthesia duration on recovery of protective airway reflexes after sevoflurane vs desflurane. *Br. J. Anaesth.*, 2010, 104, p. 175–182.
16. **Zoremba, M. et al.** A comparison of desflurane versus propofol: the effects on early postoperative lung function in overweight patients. *Anaesth. Analg.*, 2011, 113, p. 63–69.
17. **Chen, X. et al.** The recovery of cognitive functions after general anesthesia in elderly patients: a comparison of desflurane and sevoflurane. *Anaesth. Analg.*, 2001, 93, p. 1489–1494.
18. **Heavner, J. E. et al.** Recovery of elderly patients from two or more hours of desflurane or sevoflurane anesthesia. *Br. J. Anaesth.*, 2003, 91, p. 502–506.
19. **Fredman, B. et al.** Fast-track eligibility of geriatric patients undergoing short urologic surgery procedures. *Anaesth. Analg.*, 2002, 94, p. 560–564.
20. **Rortgen, G. et al.** Comparison of early cognitive function and recovery after desflurane or sevoflurane anesthesia in the elderly: a double-blinded randomized controlled trial. *Br. J. Anaesth.*, 2010, 104, p. 167–174.
21. **Royce, C. F. et al.** The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia*, 2011, 66, p. 455–464.
22. **Jildestal, P. K. et al.** Effect of auditory evoked potential-guided anaesthesia on comsuption of anaesthetics and early postoperative cognitive dysfunction: a randomized controlled trial. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2011, 28, p. 213–219.
23. **Fleisher, L. A. et al.** ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 50, p. 1707–1732.
24. **Schifiliti, D. et al.** Anaesthetic-related neuroprotection: intravenous or inhalational agents ? *CNS Druha*, 2010, 24, p. 893–907.
25. **Voigt, M. et al.** Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in elective breast surgery. *J. Clin. Anaesth.*, 2011, 23, p. 461–468.
26. **Apfel, C. C. et al.** A factorial trial of six interventions for prevention of postoperative nausea and vomiting. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, p. 2441–2451.
27. **Saros, G. B. et al.** Desflurane vs sevoflurane as the main inhaled anaesthetic for spontaneous breathing via a laryngeal mask for varicose vein day surgery: a prospective randomized study. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2006, 50, p. 549–552.

MUDr. Tomáš Vymazal
KARIM II LF UK v Motole
V Úvalu 84
150 00 Praha 5
e-mail: tomas.vymazal@fnmotol.cz

56

KAZUISTIKA

Desfluran umožňuje snadné provedení wake-up testu při operaci skoliózy u dětí –kazuistika

Marešová Dagmar, Vymazal Tomáš

KARIM, 2. LF UK, Fakultní nemocnice v Motole

Anest. intenziv. Med., 24, 2013, č. 4, s. 00–00

SOUHRN

Kazuistika popisuje průběh operace 14leté pacientky s BMI 22,1, která byla od svých 10 let v péči dětského ortopéda pro idiopatickou skoliózu. Korzet, který 4 roky nosila, již neposkytoval dostatečnou oporu, a byla proto indikována korekční operace instrumentariem SSE (Spinal Set Evolution). Pacientka byla v péči endokrinologa pro hypofunkci štítné žlázy na substituční terapii a dětského kardiologa ro akcidentální systolický šelest a bifascikulární blokádu. Při wake-up testu jsme ocenili výbornou řiditelnost a promptní reakce na změny koncentrací desfluranu. Pacientka se probudila do dobrého kontaktu a bezvadně vyhověla požadované výzvě. Desfluran zajistil hladké a klidné probuzení do kvalitního kontaktu a přispěl tak ke klidnému a zdárnému průběhu složité operace.

KLÍČOVÁ SLOVA

skolióza – wake-up test u dětí – desfluran

ABSTRACT

Desflurane facilitates a successful wake-up test in scoliosis surgery in children. Case report
The case report depicts scoliosis surgery and a wake-up test in a 14-year old girl with BMI 22.1 who was in care of a paediatric orthopaedic surgeon for idiopathic scoliosis. She wore a corset for four years but it was ineffective and scoliosis surgery became indicated. The girl was in care of an endocrinologist due to thyroideal hypofuction and a paediatric cardiologist due to a persistent systolic murmur and bifascicular blockade. Appropriate choice of short acting and easy to control drugs used for the general anaesthesia, desflurane included, contributed to smooth surgery and rapid, full wakefulness necessary for the wake-up test. Desflurane facilitates a reliable wake-up test in children undergoing scoliosis surgery and delivers safe and effective general anaesthesia.

KEYWORDS

scoliosis – wake-up test in children – desflurane

ÚVOD

Ve FN v Motole je každoročně provedeno přibližně 30 elektivních operací páteře u pacientů ve věku od 5 do 18 let. Převážně se jedná o chirurgické řešení skoliózy. Výkony se provádějí v celkové anestezii s orotracheální intubací v pronační poloze. Po naložení složitého instrumentaria před jeho konečným upevněním s ještě otevřenou operační ranou se provádí wake-up test, při kterém je intubovaný pacient v pronační poloze vyzván, aby zahýbal palci na obou dolních končetinách. Operatér tak kontroluje celistvost a správnou funkci míšních nervových vláken v operované oblasti. I přes to, že pacient tento úkon nacvičuje zpravidla týden před operací, jedná se z anesteziologického hlediska o velmi delikátní situaci.

POPIS PŘÍPADU

Kazuistika popisuje průběh operace 14leté pacientky s BMI 22,1 kg/m^2 (tělesná výška 172 cm, tělesná hmotnost 65 kg), která byla od svých 10 let v péči dětského ortopéda pro idiopatickou skoliózu. Korzet, který 4 roky nosila, již neposkytoval dostatečnou oporu, a byla proto indikována korekční operace instrumentariem SSE (Spinal Set Evolution). Pacientka byla v péči endokrinologa pro hypofunkci štítné žlázy na substituční terapii a dětského kardiologa pro akcidentální systolický šelest a bifascikulární blokádu. Další anamnéza byla nevýznamná.

Operace skoliózy byla provedena v říjnu 2012. Po premedikaci midazolamem 5 mg intramuskulárně byla převezena na operační sál, kde byla po úvodu do anestezie sufentanilem 40 µg, propofolem 180 mg a rokuroniem 50 mg orotracheálně intubována. Byly jí zavedeny invazivní vstupy – CŽK, přímé měření krevního tlaku, nazogastrická sonda a permanentní močový katétr. Byla napolohována do pronace. Doplňovaná anestezie byla vedena směsí O2 + vzduch, sufentanilem, svalová relaxace byla zajištěna rokuroniem s měřením hloubky nervosvalové blokády přístrojem TOF Watch®. Hloubka svalové relaxace byla udržována na TOF-count 1 až 2 opakovanými bolusy rokuronia. Inhalačním anestetikem byl desfluran v end-exspiračních koncentracích do 5 %. Chirurgický řez byl veden zadním přístupem od Th 6 k L 5 páteře. Po 215 minutách operace a 30 minut před požadovaným wake-up testem byl nasazen remifentanil v dávce 0,15–0,5 µg/kg/min. Do té doby bylo podáno 70 µ sufentanilu. Na pokyn operatéra bylo zahájeno probouzení z celkové anestezie, byl vysazen desfluran, remifentanil pokračoval v dávce 0,15 µg/kg/minutu. Při TOF-count 3 byl podán sugammadex v dávce 2 mg/kg. Po 7 minutách se pacientka probudila do plného kvalitního kontaktu, velmi dobré spolupráce a promptně vyhověla výzvě. TOF-ratio byl ≥ 0,9. Celková doplňovaná anestezie byla následně opět prohloubena a výkon hladce dokončen. Vlastní operace trvala 6 hodin 10 minut, s anesteziologickou přípravou, rentgenologickou kontrolou polohy CŽK a polohováním celkem 7 hodin 15 minut. S ohledem na kardiologickou anamnézu jsme nezaznamenali žádné nežádoucí příhody. Po operaci byla pacientka plánovaně ponechána intubovaná a přeložena na jednotku intenzivní péče, kde byla po 4 hodinách hladce extubována. Další hospitalizace proběhla bez komplikací.

DISKUSE

Wake-up test při pronační poloze k operaci skoliózy klade vysoké nároky na vyváženost doplňované anestezie a spolupráci pacienta. Je nutné vybalancovat všechny složky celkové anestezie a pacienta dostatečně edukovat [1]. Lze využít výhod inhalačních anestetik [2] i anestetik intravenózních [3]. Každé z nich mají své výhody i limity [4]. Operace skoliózy s nutností pacienta v průběhu výkonu probudit a vyzvat ke spolupráci se v naší nemocnici provádějí již déle než 15 let. Byla při nich používána různá, v dané době dostupná anestetika. V počátcích byl využíván fentanyl, vekuronium nebo atrakurium a halotan, později pak izofluran. V posledních letech používáme sufentanil, remifentanil, rokuronium a sevofluran [1, 4]. Nejnověji máme k dispozici také desfluran. Operace páteře mají svá anatomická a funkční specifika, která je nutno respektovat. I u těch nejrozsáhlejších výkonů je nutno dbát na neporušenou funkci nervů odstupujících z páteřního kanálu. Je také možné zvolit dostatečně hlubokou celkovou anestezii bez podání svalových relaxancií, avšak k povaze výkonu s tracheální intubací a pronační polohou je dostatečně hluboká nervosvalová blokáda téměř nepostradatelná [5]. Při přetrvávajícím nežádoucím účinku opioidů lze podat jejich antidotum naloxon, přetrvávající nervosvalovou blokádu, která brání provedení wake-up testu lze zvrátit pomocí inhibitorů acetylcholinesterázy (neostigminu) a nyní i nového antidota rokuronia (sugammadexu) [6, 7]. Co však nelze takto farmakologicky vyřešit je stav vědomí ovlivněný inhalačními anestetiky. Okamžik probouzení z celkové anestezie a wake-up test byl doposud pravidelně komplikován dezorientací, neklidem, spontánními pohyby horních i končetin, otáčením hlavy a často také celkovou nespoluprací pacienta [1–4, 8]. Desfluran zajistil hladké a klidné probuzení do kvalitního kontaktu, a bezpochyby tak přispěl ke klidnému a zdárnému průběhu operace.

ZÁVĚR

Při použití desfluranu jsme ocenili jeho výbornou řiditelnost a promptní reakce na změny koncentrací. Pacientka se probudila do dobrého kontaktu a bezvadně vyhověla požadované výzvě. Desfluran umožnil hladké a klidné probuzení do kvalitního kontaktu, a přispěl tak ke klidnému a zdárnému průběhu složité operace.

Konflikt zájmů
Ze strany autorů tohoto sdělení nedošlo ke konfliktu zájmů.

Literatura

1. **Palmer, G. M., Pirakalathanan, P., Skinner, A. V.** A multi-centre multi-national survey of anaesthetists regarding the range of anaesthetic and surgical practices for paediatric scoliosis surgery. *Anaesth. Intensive Care*, 2010, 38, 6, p. 1077–1084.

2. **Seol, T. K., Han, M. K., Lee, H. J., Cheong, M. A., Jun, J. H.** Bispectral index and their relation with consciousness of the patients who receive desflurane or sevoflurane anesthesia du-

ring wake-up test for spinal surgery for correction. *Korean J. Anesthesiol.*, 2012, 62, 1, p. 13–18.

3. **Yamaguchi, K., Sumitomo, M.** Anesthetic management with total intravenous anesthesia for intraoperative wake-up test in pediatric scoliosis surgery. *Masui*, 2010, 59, 12, p. 1522–1525.

4. **Fung, N. Y., Hu, Y., Irwin, M. G., Chow, B. E., Yuen, M. Y.** Comparison between sevoflurane/remifentanil and propofol/remifentanil anaesthesia in providing conditions for somatosensory evoked potential monitoring during scoliosis corrective surgery. *Anaesth. Intensive Care*, 2008, 36, 6, p. 779–785.

5. **Adamus, M., Hrabalek, L., Wanek, T., Gabrhelik, T., Zapletalova, J.** Intraoperative reversal of neuromuscular block with sugammadex or neostigmine during extreme lateral interbody fusion, a novel technique for spinal surgery. *Journal of Anaesthesia*, 2011, 25, 5, p. 716–720.

6. **Cerny, V., Herold, I., Cvachovec, K., Sevcik, P., Adamus, M.** Guidelines for managing neuromuscular block: not only Czech beer deserves a taste. *Anesth. Analg.*, 2011, 112, 2, p. 482.

7. **Berg, H., Roed, J.** Residual neuromuscular blockis a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997, 41, p. 1095–1103.

8. **Bilotta, F. et al. and the PINOCCHIO Study Group** Early postoperative cognitive recovery and gas exchange patterns after balanced anesthesia with sevoflurane or desflurane in overweight and obese patients undergoing craniotomy: a prospective randomized trial. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 2009, 21, p. 207–213.

Do redakce došlo dne 7. 12. 2012.
Do tisku přijato dne 26. 4. 2013.

Adresa pro korespondenci:
Prim. MUDr. Tomáš Vymazal
KARIM, 2. LF UK, FN v Motole
V Úvalu 84
150 00 Praha 5
e-mail: tomas.vymazal@fnmotol.cz

57

KAZUISTIKA

Desfluran jako vhodné inhalační anestetikum u pacientky s těžkou formou myasthenia gravis

Bicek Václav, Vymazal Tomáš

KARIM II LF UK ve Fakultní nemocnici v Motole

Anest. intenziv. Med., 24, 2013, č. 2, s. xx–xx

SOUHRN

Myasthenia gravis (MG) je onemocnění, které postihuje nervosvalový přenos. Typicky se projevuje mezi 20.–40. rokem věku a postihuje více ženy. Při těžších formách onemocnění dochází k rozvoji chronické dechové nedostatečnosti, v terminální fázi s nutností umělé plicní ventilace. Velmi závažné jsou myastenické krize s akutním dechovým selháním. Pacienti vykazují různou a nepredikovatelnou citlivost a odpověď na podání nedepolarizujících svalových relaxancií. Riziko reziduální svalové blokády a pooperačního dechového selhání s následnými komplikacemi je u nich velmi vysoké. Nezbytnou součástí léčby MG, zvláště je-li podmíněna thymomem (10–15 % případů), je chirurgická thymektomie. Zlatým standardem chirurgického řešení je kompletní tymektomie z parciální sternotomie. Kazuistika popisuje případ 45leté pacientky s BMI 28,3 s myasthenia gravis IV. stupně podle Ossermanovy klasifikace, která velmi špatně reagovala na farmakologickou terapii kombinací inhibitorů cholinesterázy, imunosuprese a kortikoidů, včetně opakovaných plazmaferéz. V průběhu dvou let pacientka dvakrát prodělala myastenickou krizi s několikadenní nutností umělé plicní ventilace. Pro nesouhlas s thymektomií ze sternotomie jí byla provedena exstirpace thymomu videotorakoskopicky. Již předoperačně byla hraničně ventilačně kompenzovaná se známkami chronické respirační insuficience a klidovou dušností v sedě. K úspěšnému průběhu operace a rychlému zotavení po doplňované anestezii zcela jistě přispěla vhodná volba dobře řiditelných anesteziologik, včetně desfluranu. Jeho použití se podílí na bezpečné a účinné anestezii pacientů s těžkou formou myasthenia gravis.

KLÍČOVÁ SLOVA

myasthenia gravis – videotorakoskopická thymektomie – respirační insuficience – desfluran

ABSTRACT

Desflurane proves to be the right inhalational anaesthetic agent in a severe stage of myasthenia gravis Case report

Myasthenia gravis (MG) is a disease affecting the neuromuscular transmission. MG is manifested through rapid fatigue and low muscle strength. It typically occurs between the ages of 20 and 40 and mostly affects women. In a severe stage of MG the development of respiratory insufficiency requiring mechanical ventilation is common. Patients show various and unpredictable sensitivity and response to non-depolarizing muscle relaxants. The risk of residual muscular blockade and postoperative respiratory failure with consequent complications is very high in such patients. An essential part of the MG treatment, namely if there is a thymoma present (10–15% of cases), is surgical thymectomy. Full thymectomy by partial sternotomy is the gold standard surgical treatment thereof. Our case report depicts a peri-operative course in a 45 years old woman with BMI of 28.3 and myasthenia gravis grade IV according to the Osserman classification. The farmacological treatment and plasmapheresis were ineffective. During two years she suffered two myasthenic crises requiring mechanical ventilation. Instead of thymectomy by partial sternotomy, a videothoracoscopic thymectomy was performed. Prior to surgery she had late symptoms of chronic respiratory insufficiency with dyspnoea even in the sitting position. Appropriate choice of short acting and well-controlled drugs used for general anaesthesia, desflurane included, contributed to smooth surgery and rapid, full recovery. Desflurane contributes to safe and effective general anaesthesia in patients suffering from severe stage of myasthenia gravis.

KEYWORDS

myasthenia gravis – videothoracoscopic thymectomy – respiratory insufficiency – desflurane

ÚVOD

Myasthenia gravis (MG) je onemocnění, které postihuje nervosvalový přenos. Přibližně 65 % postižených trpí folikulární hyperplazií thymu, při které autoreaktivní B buňky produkují autoprotilátky proti nikotinovému acetylcholinovému receptoru na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky příčně pruhovaných svalů. U 7 % pacientů je možné detekovat protilátky proti tyroxin kináze. MG se projevuje rychlou únavností a malou svalovou silou. Typicky se projevuje mezi 20.–40. rokem věku a postihuje více ženy. Při těžších formách onemocnění dochází k rozvoji chronické dechové nedostatečnosti, v terminální fázi s nutností umělé plicní ventilace. Velmi závažné jsou myastenické krize s akutním dechovým selháním. Pacienti vykazují různou a nepredikovatelnou citlivost a odpověď na podání nedepolarizujících svalových relaxancií. Riziko reziduální svalové blokády a pooperačního dechového selhání s následnými komplikacemi je u nich velmi vysoké. Nezbytnou součástí léčby MG, zvláště je-li podmíněna thymomem (10–15 % případů), je chirurgická thymektomie. Thymom je v naprosté většině případů nezhoubný nádor thymu, který však tvoří autoprotilátky proti acetylcholinovému receptoru, někdy také i proti některým svalovým bílkovinám (titin, ryanodinový receptor). Zlatým standardem chirurgického řešení je kompletní tymektomie z parciální sternotomie.

POPIS PŘÍPADU

Kazuistika popisuje případ 45leté pacientky s BMI 28,3 (výška 163 cm, tělesná hmotnost 75 kg) s myasthenia gravis IV. stupně podle Ossermanovy klasifikace. Příznaky onemocnění byly pozorovány poprvé před 2 lety, I. stupeň nebyl zachycen, poté byl pozorován rychlý nástup obtíží. Onemocnění velmi špatně reagovalo na farmakologickou terapii kombinací inhibitorů cholinesterázy, imunosuprese a kortikoidů. Opakovaně byla prováděna plazmaferéza. V průběhu dvou let pacientka dvakrát prodělala myastenickou krizi s několikadenní nutností umělé plicní ventilace, v obou případech bez tracheostomie. Jako příčina byl diagnostikován thymom indikovaný k operačnímu řešení thymektomii z parciální sternotomie. Pro nesouhlas pacientky s tímto postupem byla exstirpace thymomu provedena videotorakoskopicky. Před operací byla pacientka hraničně ventilačně kompenzovaná se známkami chronické respirační insuficience a klidovou dušností vsedě.

V den operace ráno byl podán bisulepin 2 mg perorálně a chronická medikace inhibitory cholinesterázy a kortikoidy. Úvod do anestezie byl proveden intravenózně propofolem (200 mg), sufentanilem (40 μg), k intubaci použito rokuronium 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti. Inhalačním anestetikem byl desfluran v endexpirační koncentraci 2,5–4 %. V doplňované anestezii byl sufentanil nahrazen kontinuálně podávaným remifentanilem v dávce 0,5 mg/hodina. Byla monitorována byla hloubka nervosvalové blokády přístrojem TOF Watch® – při TOF-count 2–3 byly přidávány dávky rokuronia 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti. Operace trvala 126 minut. Po dokončení kožní sutury byl při TOF-count 3 podán sugammadex v dávce 2 mg/kg tělesné hmotnosti a bylo ukončeno podávání remifentanilu a desfluranu. K návratu kvalitního vědomí s adekvátní reakcí na oslovení došlo za 95 sec, za 125 sec byla pacientka extubována při TOF-ratio > 0,9 a dostatečných spontánních dechových objemech a dechové frekvenci a kardiopulmonálně kompenzována. Za dalších 300 sec byla převezena na dospávací pokoj a po 30 minutách byla ze sálu přeložena na monitorované lůžko chirurgického pracoviště. Analgezie byla následně řešena metamizolem. Sedmý pooperační den byla pacientka propuštěna do domácího léčení bez komplikací.

DISKUSE

Celková doplňovaná anestezie byla podána pacientce s těžkou formou myasthenia gravis IV. stupně podle Ossermanovy klasifikace [1, 2] se známkami respirační insuficience a klidovou dušností vsedě již v předoperačním období [3, 4]. Thymektomie byla na základě rozhodnutí pacientky provedena videotorakoskopicky [5]. Rozvahu vyžadovala volba vhodných farmak a anestetik, inhalačních [6] i intravenózních [7], s uvážením jejich potenciálních výhod i nevýhod u takto kompromitované pacientky [8]. Byla zvolena dobře řiditelná farmaka s rychlým nástupem a rychlým odezníváním účinku. Rizika plynoucí z útlumu dýchání po opioidech lze řešit podáním antidota naloxonu, reziduální nervosvalovou blokádu pak dekurarizací pomocí inhibitorů acetylcholinesterázy (neostigminu) a nejnověji antidota rokuronia (sugammadexu) [9, 10]. Unikátní vlastností sugammadexu je, že dokáže zvrátit i velmi hluboký nervosvalový blok s post-tetanic count (PTC) 1–2. Hluboká nervosvalová blokáda se u pacientů s onemocněním MG vyskytuje podstatně častěji i po obvyklých dávkách svalových relaxancií než u běžné populace. Tito pacienti jsou proto také více ohrožení vznikem PORC [10]. U pacientky popisované v naší kazuistice bylo však nutné, kromě plné svalové síly, zajistit také plné vědomí a úroveň spolupráce bezprostředně před extubací a po ní z důvodu udržení průchodných dýchacích cest a dostatečné spontánní ventilace. Probouzení z celkové anestezie bývá často provázeno dezorientací, neklidem, třesavkou a celkovou nespoluprací pacienta [6, 7, 8]. Desfluran zajistil hladké a klidné probuzení do kvalitního kontaktu, a přispěl tak ke klidnému a zdárnému průběhu operace.

ZÁVĚR

K úspěšnému průběhu operace a rychlému zotavení po doplňované anestezii zcela jistě přispěla vhodná volba dobře řiditelných anesteziologik včetně desfluranu. Jeho podání spolupodmiňuje bezpečnou a účinnou anestezii u pacientů s těžkou formou myasthenia gravis.

Literatura

1. **Osserman, K. E., Genkins, G.** Critical reappraisal of the use of edrophonium (tensilon) chloride tests in myasthenia gravis and significance of clinical classification. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1966, 135, 1, p. 312–334.
2. **Saha, S. P., Mukherjee, S., Das, S. K., Ganguly, P. K., Roy, T. N., Maiti, B., Bhattacharya, S., Sarkar, S.** Clinical profile of myasthenia gravis. J. Assoc. Physicians India, 1998, 46, 11, p. 933–936.
3. **Chen, Y. P., Wang, W., Wang, Z. K., Dou, Y. K., Wei, D. N.** The clinical characteristics of patients with thymoma-associated myasthenia gravis. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2012, 51, 8, p. 623–625.
4. **Bilińska, M., Aloszko, A., Wasilewska, E., Kurowski, W., Mincewicz, G., Nyka, W. M.** Spirometric evaluation of lung function in patients with myasthenia. Pol. Merkur. Lekarski, 2005, 18, 105, p. 275–278.
5. **Agasthian, T., Lin, S. J.** Clinical outcome of video-assisted thymectomy for myasthenia gravis and thymoma. Asian Cardiovasc. Thorac. Ann., 2010, 18, 3, p. 234–239.
6. **Bilotta, F. et al. and the PINOCCHIO Study Group** Early postoperative cognitive recovery and gas exchange patterns after balanced anesthesia with sevoflurane or desflurane in overweight and obese patients undergoing craniotomy: a prospective randomized trial. J. Neurosurg. Anesthesiol., 2009, 21, p. 207–213.
7. **Cordero Escobar, I.** Rocuronium vs vecuronium for neuromuscular block during transsternal thymectomy in the patient with myasthenia gravis. Rev. Esp. Anestesiol. Reanim., 2011, 58, 10, p. 578–582.
8. **Andriescu, L., Păcurariu, M., Dănilă, R., Antonoaie, M., Dragomir, C.** Factors which may influence the surgical outcome in myasthenia gravis. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi., 2001, 105, 4, p. 769–772.
9. **Cerny, V., Herold, I., Cvachovec, K., Sevcik, P., Adamus, M.** Guidelines for managing neuromuscular block: not only Czech beer deserves a taste. Anesth. Analg., 2011, 112, 2, p. 482.

Do redakce došlo dne 24. 10. 2012.
Do tisku přijato dne 26. 2. 2013.

Adresa pro korespondenci:
Prim. MUDr. Tomáš Vymazal
KARIM II LF UK ve FN V Motole
V Úvalu 84
15000 Praha 5
e-mail: Tomas.vymazal@fnmotol.cz

Therapeutics and Clinical Risk Management

65

Dovepress
open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Feasibility of full and rapid neuromuscular blockade recovery with sugammadex in myasthenia gravis patients undergoing surgery – a series of 117 cases

Tomas Vymazal[1]
Martina Krecmerova[1]
Vladimír Bicek[1]
Robert Lischke[2]

[1]Department of Anaesthesiology and ICM, 2nd Faculty of Medicine, [2]3rd Surgical Department of 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

Purpose: Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease interfering with neuromuscular transmission. Patients are at risk of postoperative residual curarization (PORC) if nondepolarizing muscle relaxants are used. Clinically inapparent insufficient muscle strength may result in hypoventilation and postoperative bronchopneumonia. We describe a cohort of 117 cases in which sugammadex was used in MG patients undergoing surgery with muscle relaxation with rocuronium.

Methods and patients: We anesthetized 117 patients with MG using rocuronium and sugammadex as neuromuscular blockade reversal agent. One hundred five patients underwent surgical thymectomy and 12 underwent cholecystectomy (five laparotomic and seven laparoscopic). We measured time from sugammadex administration to recovery and to extubation, using the TOF-Watch® (series of four consecutive electrical impulses [the train-of-four] >0.9). We tracked peripheral capillary oxygen saturation (SpO_2) <95%, elevation of partial pressure of carbon dioxide (pCO_2) >10% above baseline, number of reintubations within the first 48 hours, and number of pneumonias within 120 hours, postoperatively. Results were processed as average, minimum, and maximum values.

Results: The period needed to reach train-of-four of 0.9 following sugammadex administration was on average 117 seconds (minimum of 105 seconds/maximum of 127 seconds) and differed within deviation <10%. The time to extubation following sugammadex administration was on average 276 seconds (minimum of 251 seconds/maximum of 305 seconds) and differed minimally among patients as well. We observed no SpO_2 <95%, no pCO_2 elevation >10% above a baseline, no emergent reintubation within the first 48 hours, and no pneumonia diagnosed on clinical basis within 120 hours, postoperatively in all 117 patients.

Conclusion: In this cohort of MG patients undergoing surgery using rocuronium and sugammadex, we did not observe any signs of postoperative residual curarization and respiratory depression. The neuromuscular blockade recovery was reliable, predictable, and rapid.

Keywords: neuromuscular blockade recovery, myasthenia gravis, general anesthesia, sugammadex

Correspondence: Tomas Vymazal
Department of Anaesthesiology and ICM, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, V Úvalu 84, 150 06 Prague 5, Czech Republic
Tel +420 224 435 400
Fax +420 224 435 420
Email tomas.vymazal@fnmotol.cz

Introduction

Myasthenia gravis (MG) is a disease that affects neuromuscular transmission. Patients show unpredictable sensitivity and response to the administration of nondepolarizing muscle relaxants. The risk of residual neuromuscular blockade and postoperative respiratory failure with consequent complications is very high in such patients.[1] This blockade may not be clinically apparent. Insufficient muscle strength may result in hypoventilation, oxygen desaturation, development of hypercapnia, micro- and macroaspirations, and postoperative bronchopneumonia in the postoperative period.[2] An essential part of MG treatment, namely if there is a thymoma present (10%–15% of cases), is surgical thymectomy. Thymoma is most often a benign tumor of the thymus which produces acetylcholine receptor autoantibodies and can sometimes even produce autoantibodies against certain muscle proteins such as the titin and ryanodine receptor. Full thymectomy by partial sternotomy is the gold standard surgical treatment.[3]

Sugammadex selectively encapsulates steroid nondepolarizing muscle relaxants, thus leaving the receptor free for acetylcholine. Encapsulation is irreversible, and the whole complex is then excreted from the body through the urine. Efficiency and reliability of sugammadex has been repeatedly shown in several clinical studies.[4] The aim of this case series was therefore to verify whether sugammadex can secure full and rapid neuromuscular blockade recovery with avoiding respiratory depression in patients with MG.

Methods and patients

With the approval of the local ethics committee of the Teaching Hospital Motol and with written consents of participants, we anesthetized 117 patients (from June 2010 to September 2014) with MG type IIa and IIb (Osserman's classification) using general anesthesia (GA) with rocuronium and sugammadex as neuromuscular blockade reversal agent. Demographic data are shown in Table 1. One hundred five patients underwent surgical thymectomy with partial sternotomy and 12 patients underwent cholecystectomy (five laparotomic and seven laparoscopic). The degree of neuromuscular blockade was measured with the device TOF-Watch® (Organon, Mainline Medical Inc, Norcross, GA, USA) using a series of four consecutive electrical impulses (TOF, train-of-four). As the primary endpoints, we measured time from sugammadex administration to full muscle strength recovery (generally accepted value TOF 0.9) and to the removal of the endotracheal tube. As the secondary endpoints, we tracked clinical signs of the postoperative residual curarization (PORC) – peripheral blood hyposaturations lower than 95%, measured by standard pulse oximeter in bedside monitor of vital functions, elevation of partial pressure of carbon dioxide (pCO_2) more than 10% (standard deviation >10%) above baseline (quiet spontaneous ventilation prior to induction to GA), measured by emergency capnometer EMMA Monitor® (Phasein AB, Danderyd, Sweden). Patients who underwent laparoscopic cholecystectomy had the arterial line, the number of reintubations within the first 48 hours following the surgery, and the incidence of acquired bronchopneumonias diagnosed on clinical basis (due to possible aspirations) within 120 hours, postoperatively.

GA was administered to all patients, starting with propofol (2 mg kg^{-1}) and sufentanil analgesia, 0.2 μg kg^{-1} to a maximum dose of 0.8 μg kg^{-1}. This was followed by inducing muscle relaxation with an unreduced dose of rocuronium of 0.6 mg kg^{-1} intravenously for orotracheal intubation and a maintenance dose of 0.15 mg kg^{-1} if TOF >0.6. GA was supplemented in all patients by the inhalation of O_2+ air + isoflurane (up to 1.0% in the expired mixture). Depth of muscle relaxation was measured with the device TOF-Watch. In accordance with the manufacturer's recommendations, the ulnar nerve was stimulated, and the accelerometry response of the adductor pollicis muscle was measured by the device. Calibration was performed. Dosage of all pharmaceuticals was converted based on the patient's body weight. Benzodiazepines were not administered. In accordance with pharmaceutical company's recommendations on deep muscle relaxation with a TOF between zero and one, sugammadex was administered at a dose of 4 mg kg^{-1}, while a TOF measurement of two and more was followed by a dose of 2 mg kg^{-1}. We measured the time from sugammadex administration to TOF 0.9. The needed time for extubation was measured from the moment of TOF reaching 0.9 till the removal of endotracheal tube from the patient's airways. Results were processed using Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), with average, minimum, and maximum values.

Table 1 Demographic data

Variables	Average	Minimum/maximum
Age (years)	41.6	32/68
Body mass index (kg/m²)	24.2	19.5/34.7
ASA	Median III	II/IV
Osserman's IIa:IIb	22:95	NA
Sex (female:male)	67:50	NA
Surgery (minutes)	98.6	76/129
Rocuronium total dose (mg)	72.5	50/105
Time interval from last rocuronium-sugammadex (minutes)	15.5	10/28
Time to TOF 0.9 (seconds)	117	105/127
Time to extubation (seconds)	276	251/305
SpO_2 lower than 95% within 24 hours	None	NA
pCO_2 elevation >10% above baseline	None	NA
Reintubations within 48 hours	None	NA
Acquired bronchopneumonias within 120 hours	None	NA

Notes: Osserman's IIa – weakening of eye and limbs muscles; Osserman's IIb – weakening of eye, limbs, and bulbar muscles.
Abbreviations: ASA, American Society of Anesthesiologists scale; NA, not applicable; pCO_2, partial pressure of carbon dioxide; SpO_2, peripheral capillary oxygen saturation; TOF, train-of-four (four consecutive electric impulses).

Results

Our patient population was heterogeneous, with large variations in age, body weight, duration of surgery, and total administered dose of rocuronium. The patient's physical status was determined using the ASA (American Society of Anesthesiologists') scale, with a median of III. The period needed to reach TOF of 0.9 following sugammadex administration was on average 117 seconds (minimum of 105 seconds/maximum of 127 seconds) and differed within a deviation <10%. The time to extubation following sugammadex administration was on average 276 seconds (minimum of 251 seconds/maximum of 305 seconds) and differed minimally among patients as well. All patients were transferred from the operating room to a monitored bed in the postoperative intensive care unit (ICU). We observed no fall of peripheral capillary oxygen saturation (SpO_2) less than 95% on room air, no elevation of pCO_2 more than 10% above the baseline measured for 4 hours in 30-minute intervals after admission to ICU. No patient needed reintubation due to respiratory failure within 48 hours following the surgery. None of our patients had clinical signs of acquired bronchopneumonia in 120 hours, postoperatively. The summary of the results is given in Table 1.

Discussion

The results from our series of 117 patients has shown that sugammadex has brought full and rapid neuromuscular blockade recovery in patients with MG. Patients at higher risk for muscle deficit and function due to MG were successfully reversed to a TOF 0.9. We observed no serious and significant fall in SpO_2 and no hypoventilation in both the operation room and ICU. None of the patients needed reintubation within 48 hours. None of our patients had clinical bronchopneumonia 120 hours, postoperatively. The results of a search in PubMed database from June 2010 to January 2015 suggest that this is the most extensive published group of patients with the aforementioned disorder of neuromuscular transmission.

Steroid nondepolarizing muscle relaxants are a common part of the current overall GA.[5] However, the administration of muscle relaxants is associated with many problems, including difficulties in the quantification of their effects, differences in the sensitivity of individual patients, and also effects related to age and sex.[6,7] The result of often inadequate dosage of muscle relaxants is PORC, which increases the risk of hypoventilation and postoperative pneumonia. Residual neuromuscular blockade also contributes to postoperative aspiration. Studies in awake volunteers and surgical patients have demonstrated that TOF ratios of 0.7–0.9 are associated with impaired airway protective reflexes,[8] upper airway obstruction,[9] a decreased hypoxic ventilatory response,[10] and postoperative hypoxemia.[11] On the basis of these findings, several investigators have recommended that full recovery of neuromuscular function (TOF ratio of 0.9) should be present at the time of tracheal extubation.[9,12,13] PORC (defined by the TOF ratio <0.9 at accelerometry monitoring of neuromuscular transmission) occurs in approximately 34% of patients (upon admission to ward after surgery) relaxed during the surgery using rocuronium without accelerometry monitoring.[14]

In principle, three procedures[15] can be used for PORC treatment. The first is to continue artificial ventilation until full recovery of muscle strength, which is associated with the risks of prolonged ventilation and prolonged occupancy in the operating room that hinder the smooth running of the operational program. The second is to apply standard decurarization using the combination of atropine and neostigmine. Neostigmine is known for its "ceiling effect".[16] Disadvantages of this procedure include possible tachycardias (following atropine administration) and increased secretion from the respiratory tract, which is inconvenient, particularly in patients with incompetency of neuromuscular transmission and lower muscle strength and preexisting lung disease.[7,17] The third and newest option that can only be applied after the application of rocuronium or possibly vecuronium is administration of sugammadex, which selectively binds to aminosteroid muscle relaxants, has no "ceiling effect", and does not impact pulmonary function or hemodynamics.[14]

Similar to some published case reports describing the administration of sugammadex in patients with MG,[18–22] we evaluated a group of 117 patients undergoing surgery with GA. Our results are consistent with the findings of other authors who described its administration in a clinical situation.[4,23–25] We can say that the effect of sugammadex in patients with the diagnosis of MG is reliable and predictable.[26] In a very short time, unaffected by patient's age, body weight, surgery duration, or the total administered dose of rocuronium, it results in full recovery of neuromuscular transmission, guaranteeing full muscle strength. This will significantly reduce the risk of PORC[18,25,26] including all its serious complications.[17,27] We suggest sugammadex as a component of accelerated recovery after surgery to avoid PORC in MG patients.

Limitations

The limitations of this case series can be the enrolling of patients of only IIa and IIb per Osserman's classification and the small number of the patients.

Conclusion

In the largest published cohort of MG patients undergoing surgery in GA using rocuronium and sugammadex, we did not observe any signs of PORC. The neuromuscular blockade recovery was reliable, predictable, and led rapidly to full neuromuscular transmission.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

1. Drachman DB. Myasthenia gravis and other diseases of the neuromuscular junction. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008:2672–2677.
2. Valenstein E, Musulin M. Neuromuscular disorders. In: *Civetta, Taylor & Kirby's Critical Care*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, A Wolters Kluwer Business; 2009:2235–2241.
3. Bailey PD. Surgical approach to myasthenia gravis. In: *Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery*. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc, 2008:655–668.
4. Fennema H, Woo T, Jones K, et al. Sugammadex for rocuronium- or vecuronium-induced blockade reversal: a pooled analysis of 26 controlled studies. Poster presented at: sASA 2013 American Society of Anesthesiologists Annual Meeting; San Francisco, CA. Abstract A4013.
5. Schaller SJ, Fink H. Sugammadex as a reversal agent for neuromuscular block: an evidence-based review. *Core Evid*. 2013;8:57–67.
6. Adamus M, Gabrhelik T, Marek O. Influence of gender on the course of neuromuscular block following a single bolus dose of cisatracurium or rocuronium. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25:589–595.
7. Racca F, Mongini T, Wolfler A, et al. Recommendations for anesthesia and perioperative management of patients with neuromuscular disorders. *Minerva Anesthesiol*. 2013;79:419–433.
8. Sundman E, Witt H, Olsson R, et al. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology*. 2000;92:977–984.
9. Eikermann M, Groeben H, Husing J, Peters J. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. 2003;98:1333–1337.
10. Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW. Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology*. 1993;78:693–699.
11. Bessinger U, Schimek F, Lenz G. Postoperative residual paralysis and respiratory status: a comparative study of pancuronium and vecuronium. *Physiol Res*. 2000;49:455–462.
12. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology*. 2003; 98:1042–1048.
13. Baillard C, Bourdiau S, Le Toumelin P, et al. Assessing residual neuromuscular blockade using acceleromyography can be deceptive in postoperative awake patients. *Anesth Analg*. 2004;98:854–857.
14. Carron M, Veronese S, Foletto M, Ori C. Sugammadex allows fast-track bariatric surgery. *Obes Surg*. 2013;23:1558–1563.
15. Cerny V, Herold I, Cvachovec K, Sevcik P, Adamus M. Guidelines for managing neuromuscular block: not only Czech beer deserves a taste. *Anesth Analg*. 2011;112:482.
16. Bartkowski RR. Incomplete reversal of pancuronium neuromuscular blockade by neostigmine, pyridostigmine, and edrophonium. *Anesth Analg*. 1987;66:594–598.
17. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41(9):1095–1103.
18. Sugawara A, Sasakawa T, Hasegawa N, Takahata O, Iwasaki H. Administration of sugammadex to a patient with myasthenia gravis with fade of the train-of-four ratio. *Masui*. 2011;60:1082–1085.
19. de Boer HD, van Egmond J, Driessen JJ, Booij LH. Sugammadex in patients with myasthenia gravis. *Anaesthesia*. 2010;65:653.
20. Petrun AM, Mekis D, Kamenik M. Successful use of rocuronium and sugammadex in a patient with myasthenia. *Eur J Anaesthesiol*. 2010; 27:917–918.
21. Unterbuchner C, Fink H, Blobner M. The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Anaesthesia*. 2010;65:302–305.
22. Garcia V, Diemunsch P, Boet S. Use of rocuronium and sugammadex for caesarean delivery in a patient with myasthenia gravis. *Int J Obstet Anesth*. 2012;21:286–287.
23. Komasawa N, Noma H, Sugi T, Sukenaga N, Kakiuchi H. Effective reversal of muscle relaxation by rocuronium using sugammadex in a patient with myasthenia gravis undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Masui*. 2011;60:476–479.
24. Porter MV, Paleologos MS. The use of rocuronium in a patient with cystic fibrosis and end-stage lung disease made safe by sugammadex reversal. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39:299–302.
25. Argiriadou H, Anastasiadis K, Thomaidou E, Vilakos D. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex in an obese myasthenic patient undergoing thymectomy. *J Anesth*. 2011;25:316–317.
26. de Boer HD, van Egmond J, Driessen JJ, Booij LH. A new approach to anesthesia management in myasthenia gravis: reversal of neuromuscular blockade by sugammadex. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2010;57:181–184.
27. Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in postoperative period. *Minerva Anestesiol*. 2006;72:97–109.

66

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Myasthenia gravis a anestezie – nový bezpečnější postup

Vymazal Tomáš, Horáček Michal, Bicek Vladimír, Filaun Martin

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy ve Fakultní nemocnici v Motole, Praha

Anest. intenziv. Med., 25, 2014, č. 1, s. 00–00

SOUHRN

Myasthenia gravis postihuje nervosvalový přenos. Léčí se farmakologicky, imunologicky a thymektomií. Exacerbovat ji mohou operace, anestezie a další faktory. Nejbezpečnější technika znecitlivění není dosud stanovena. Doporučuje se anestezie pokud možno bez svalové relaxace – hluboká inhalační, nebo propofol a opioidy, či svodná anestezie. Jsou-li svalová relaxancia nutná k zajištění klidného operačního pole, hlavní problém představuje ovlivnění nervosvalového přenosu. Myastenici na relaxancia reagují nepředvídatelně kvůli změnám nervosvalové ploténky. Nejobávanější komplikací je prodloužený účinek znemožňující spontánní ventilaci spolu se zvýšeným rizikem aspirace a sníženou reakcí na hypoxii. Pak je možné pokračovat v umělé ventilaci do zotavení, klasická dekurarizace bývá omezeně účinná, může vyvolat cholinergní krizi. Novou možností je použít k relaxaci výhradně rokuronium a na konci sugammadex. Rokuronium a sugammadex představují nový, účinný a bezpečný přístup k celkové anestezii u myasteniků.

KLÍČOVÁ SLOVA

anestezie – myasthenia gravis – nervosvalová ploténka – rokuronium – sugammadex

ABSTRACT

Vymazal Tomáš, Horáček Michal, Bicek Vladimír, Filaun Martin: Myasthenia and anaesthesia – a new and safer approach

Myasthenia impairs neuromuscular transmission. Its therapy is pharmacological, immunological and surgical by thymectomy. Surgery, anaesthesia and other factors can induce exacerbation. The safest technique of anaesthesia has not been determined. Anaesthesia without muscle relaxation is being recommended, either deep inhalational anaesthesia, or propofol with opioids, or regional anaesthesia. If neuromuscular blocking agents are needed to create a motionless surgical field, the main problem is neuromuscular transmission impairment. Myasthenic patients react on these agents unpredictably. The most feared complication is a prolonged effect preventing spontaneous ventilation with an increased risk of aspiration and a decreased reaction to hypoxia. In these circumstances mechanical ventilation can be continued, or pharmacological decurarisation is given but it can induce cholinergic crisis and its effect is usually limited. A new possibility is to use rocuronium for muscle relaxation with reversal by sugammadex. Rocuronium and sugammadex represent a new, effective and safe approach to general anaesthesia in myasthenic patients.

KEYWORDS

general anaesthesia – myasthenia gravis – neuromuscular junction – rocuronium – sugammadex

Myasthenia gravis (dále myastenie) je vrozené či získané chronické autoimunitní onemocnění postihující nervosvalový přenos, které se projevuje kolísavou svalovou slabostí a snadnou unavitelností při tělesné zátěži. Počet myasteniků v ČR se v současné době odhaduje na 2 400, ale každým rokem přibývá dalších asi 220 nově diagnostikovaných pacientů. Podobně je tomu i v celosvětovém měřítku [1]. Přibližně 65 % postižených trpí folikulární hyperplazií thymu, při které autoreaktivní

B buňky produkují autoprotilátky proti nikotinovému acetylcholinovému receptoru na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky příčně pruhovaných svalů. U 7 % pacientů je možné detekovat protilátky proti tyroxinkináze. Myastenie se léčí především farmakologicky imunologicky, ale u mnoha pacientů i chirurgicky thymektomií.

Thymektomie se považuje za standardní součást léčby u pacientů s generalizovanou myastenií s hyperplazií thymu a autoprotilátkami proti nikotinovému acetylcholinovému receptoru na postsynaptické části nervosvalové ploténky a u pacientů s thymomem (10–15 % pacientů) [2]. Lze ji provádět transcervikálně, ze sternotomie, nebo videothorakoskopicky. Standardním postupem je rozšířená thymektomie s odstraněním thymu a tukové tkáně z celého předního mediastina cestou částečné sternotomie podle Šmata. V poslední době se však stále častěji operuje videothorakoskopicky (i roboticky) kvůli nižší morbiditě, lepšímu hojení rány (jen měkké tkáně, nikoliv kost), kratší potřebné době hospitalizace a lepším kosmetickým výsledkům. Zatím však přetrvává nejistota o maximálním rozsahu resekce thymu, který je nutný k dosažení nejvyššího přínosu [3].

Myastenie je onemocnění dlouhodobé, a proto mohou pacienti příležitostně potřebovat i jiné chirurgické výkony, které s myastenií nesouvisejí, jako např. cholecystektomii, prostatektomii, operace pro nádory či traumata, císařský řez. Operace i anestezie však mohou spolu s emoční zátěží perioperačního období vést k exacerbaci myastenie. Přispívat k ní mohou i infekce, změny koncentrací iontů, léky (antibiotika – aminoglykosidy, fluorochinolony, makrolidy, benzodiazepiny, betablokátory, D-penicilamin, gabapentin, methimazol), změny imunomodulační léčby či těhotenství.

Krajním projevem exacerbace je myastenická krize. Je definována jako akutní dechové selhání v důsledku slabosti dýchacích svalů spojené s neschopností udržet průchodnost dýchacích cest a polykat. Před rokem 2000 k ní po thymektomii docházelo v 6–34 % případů [4], ale nástup minimálně invazivních chirurgických technik a změna postupů při anestezii umožnily výskyt této komplikace výrazně snížit [4]. Operace v dnešní době samozřejmě vyžadují anestezii, ale nejbezpečnější technika znecitlivění u pacientů s myastenií nebyla doposud stanovena. Moderní celková anestezie se nejčastěji provádí tzv. doplňovanou technikou, při níž anesteziolog současně podává více různých léků. Celková anestetika, ať už inhalační, nebo nitrožilní, se používají k navození „spánku" v průběhu operace, mají však jen hypnotický, nikoliv analgetický účinek (s výjimkou ketaminu). Analgezie se proto musí zajistit současnou aplikací opioidů nebo technikami svodné anestezie. Mnohé operační výkony kromě toho vyžadují i svalovou relaxaci, aby se chirurgovi ulehčil přístup do tělesných dutin. Týká se to zejména operací v nadbřišku a v hrudníku. Svalová relaxace současně snižuje i spotřebu kyslíku v důsledku snížení tonu kosterních svalů. Využívá se jí i k zajištění průchodnosti dýchacích cest intubací a usnadnění řízené ventilace podle potřeb pacienta.

Hlavní problém v souvislosti s anestezií u myasteniků představuje právě ovlivnění nervosvalového přenosu účinkem inhalačních anestetik a svalových relaxancií. Při jakékoliv anestezii s použitím nedepolarizujících svalových relaxancií je pacient ohrožen reziduální nervosvalovou blokádou, která nemusí být klinicky manifestní. V pooperačním období se však menší svalová síla může projevit desaturací, rozvojem hyperkapnie, mikro- i makroaspiracemi a pooperační bronchopneumonií.

Podle výsledků jednodenního observačního dotazníkového průzkumu způsobů anestezie v České republice v roce 2010 (Czech Anaesthesia Day 1. 6. 2010) se svalová relaxancia používají při téměř dvou třetinách anestezií [5], a to ve výše uvedených indikacích. Svalová relaxancia se podle mechanismu účinku dělí na dvě skupiny – depolarizující a nedepolarizující. Depolarizující relaxancia se vážou na nikotinový acetylcholinový receptor na postsynaptické části nervosvalové ploténky a vyvolávají její depolarizaci, která se klinicky projevuje nekoordinovanými svalovými záškuby (fascikulace) postupujícími kraniokaudálním směrem od obličeje k dolním končetinám. Odbourávají se účinkem plazmatické cholinesterázy (butyrylcholinesteráza), ale pomaleji než acetylcholin odbourávaný acetylcholinesterázou. Receptory tak zůstávají obsazené déle, takže membrána není schopna další depolarizace. Nedepolarizující relaxancia působí jako kompetitivní antagonisté acetylcholinu, čili obsazením receptoru znemožňují acetylcholinu vyvolat depolarizaci.

Myastenici na svalová relaxancia reagují nepředvídatelně, protože na nervosvalové ploténce dochází ke změnám, přičemž míra postižení se zvětšuje s trváním onemocnění. Protilátky proti nikotinovým acetylcholinovým receptorům přemosťují dva sousední receptory na postsynaptické části nervosvalové ploténky a aktivují komplement. Následně dochází k destrukci receptorů, jejich počet klesá o 70–80 %, zmenšuje se počet záhybů ploténky (simplifikace) a ploténka se rozšiřuje. U myastenické krize ke slabosti přispívá i funkční blokáda receptorů. Těmito mechanismy se omezuje rozsah depolarizace svalu, takže se snižuje množství vápníku v cytosolu svalových vláken a oslabuje se svalová kontrakce. Při delším trvání myastenie se postupně rozvíjí i svalové postižení – myopatie, dochází k atrofiím, a to zejména u formy myastenie s protilátkami proti svalově specifické tyrozinkináze.

Pacienti s myastenií jsou při nižším počtu acetylcholinových receptorů na ploténce méně citliví vůči depolarizujícím svalovým relaxanciím (sukcinylcholin), vyžadují proto vyšší dávky (až 2,6krát). Účinek sukcinylcholinu je delší, protože jeho odbourávání zpomalují inhibitory plazmatické cholinesterázy, jimiž jsou myastenici běžně léčeni. Vůči nedepolarizujícím relaxanciím jsou myastenici při nižším počtu receptorů naopak citlivější, k navození relaxace stačí nižší dávky, někdy jen desetinové při srovnání se zdravými. Celkově se podávání svalových relaxancií, depolarizujících i nedepolarizujících, u myasteniků nepovažuje za uspokojivě bezpečné [6].

Jaká technika anestezie je tedy pro pacienty s myastenií nejbezpečnější? Nepochybně záleží na typu a rozsahu operačního výkonu. Je-li nutná celková anestezie, doporučují někteří hlubokou inhalační anestezii bez podání svalových relaxancií, protože inhalační anestetika snižují nervosvalový přenos presynaptickým i postsynaptickým účinkem. Jiní naopak dávají přednost anestezii propofolem a opioidy bez použití inhalačních anestetik. V mnoha případech lze též úspěšně využít nervové blokády, i když u vysokých centrálních blokád (epidurální i subarachnoidální) je určité nebezpečí zhoršení ventilace, stejně jako u některých blokád periferních nervů (např. interskalenický blok s doprovodnou parézou n. phrenicus). U některých výkonů, např. právě u videoasistovaných thorakoskopií, se však bez svalové relaxace nelze často obejít, aby se zajistilo klidné a přehledné operační pole.

Nejobávanější komplikací podávání nedepolarizujících svalových relaxancií u myasteniků je prodloužený účinek, tj. přetrvávající relaxace, znemožňující dostatečnou spontánní ventilaci. Ovlivněním orofaryngeálních svalů se kromě toho narušuje faryngo-ezofageální koordinace, což zvyšuje riziko aspirace. Účinkem na karotická tělíska se navíc snižuje reakce na hypoxii.

Při přetrvávající svalové relaxaci jsou možné dva postupy. Prvním je pokračovat v umělé plicní ventilaci přerušovaným přetlakem až do úplného zotavení nervosvalového přenosu. Protrahovaná ventilace má však rovněž svá rizika, k nimž patří atelektázy, rozvoj pneumonie, nepříznivé účinky na oběh a ledviny, nutnost sedace apod. Druhou možností je podat klasickou farmakologickou dekurarizaci, tj. atropin s neostigminem – inhibitorem acetylcholinesterázy. To je také spojeno s nežádoucími účinky, jako jsou nevolnost a zvracení, zvýšení slinění a sekrece v dýchacích cestách, bronchokonstrikce, tachy- i bradykardie. Při hluboké relaxaci může dojít k jejímu paradoxnímu prohloubení. U myasteniků může být podání neostigminu jen omezeně účinné, protože acetylcholinesteráza je již maximálně inhibována chronicky podávanými inhibitory. Navíc lze neostigminem vyvolat i cholinergní krizi, která vyžaduje umělou plicní ventilaci stejně jako krize myastenická.

Třetí možnost postupu se objevila po zavedení sugammadexu do klinické praxe v EU v září 2008. Touto možností je relaxace rokuroniem a reverze blokády sugammadexem, což je modifikovaný cyklodextrin, který dokáže enkapsulovat (ve své molekule uzavřít) steroidní svalová relaxancia rokuronium a vekuronium a snížit tím jejich množství dostupné k vazbě na acetylcholinový receptor nervosvalové ploténky, a zrušit tak blokádu. Je to lék účinný, bezpečný a dobře snášený v dávkách až do 96 mg/kg tělesné hmotnosti. K jeho nežádoucím účinkům patří hypersenzitivita i bez předchozí expozice, obnovení nervové blokády v důsledky vytěsnění svalových relaxancií třemi dalšími léky (toremifen [antiestrogen], kyselina fusidová a flukloxacilin) nebo snížením jeho účinnosti zachycováním jiných léků místo relaxancií. Mohou se případně zvýšit i krevní ztráty, protože sugammadex prodlužuje aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a protrombinový čas v závislosti na dávce, i když jen krátkodobě [7].

Účinnost a bezpečnost této třetí cesty jsme potvrdili vlastní zkušeností u 49 po sobě jdoucích pacientů s myastenií podstupujících rozšířenou thymektomii přístupem z částečné sternotomie. Svou příznivou zkušenost se zvratem svalové relaxace navozené rokuroniem podáním sugammadexu u pacientů s tímto onemocněním jsme potvrdili i publikovanými výsledky dalších autorů. V databázi Pubmed jsme pátrali s použitím strategie „sugammadex“ nebo „Bridion“ a „myasthenia gravis“. Objevili jsme 26 článků popisujících zkušenosti u celkem 42 pacientů (největší soubor 10 pacientů [8]), většinou žen, ve věku 12–85 let, podstupujících většinou thymektomie, ale i operaci štítné žlázy, laparoskopické cholecystektomie, pravostrannou hemikolektomii, císařský řez nebo zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie (u pacientky s cystickou fibrózou na čekací listině před transplantací plic). Sugammadex byl podáván nejčastěji v dávce 2–4 mg/kg. Ve všech v literatuře publikovaných případech zvrátil svalovou relaxaci podle klinického vyšetření, kromě jednoho případu i podle relaxometrie [6, 8, 9, 10]. U pacientů zařazených do naší studie jsme prokázali, že TOF 0,9 bylo po podání sugammadexu dosaženo dříve než v kontrolní skupině po podání neostigminu ($p = 0{,}02$). Všichni pacienti byli extubováni po operaci na operačním sále a v průběhu následujících 48 hodin jsme nezaznamenali žádné nežádoucí účinky nebo reziduální kurarizaci.

Naše i doposud publikované zkušenosti celkem u více než 90 pacientů lze shrnout takto: Je-li k provedení operace u pacientů s myastenií nutné podat svalová relaxancia, volí se přednostně rokuronium, protože umožňuje tzv. „bleskový" úvod (Rapid Sequence Induction – při nutnosti co nejrychleji zajistit průchodnost dýchacích cest, je-li nebezpečí aspirace žaludečního obsahu) a jeho účinek lze spolehlivě a bezpečně zvrátit podáním sugammadexu, které je bez nežádoucích účinků. Zotavení nervosvalového přenosu je přitom podobně rychlé jako u zdravých. Monitorování svalové relaxace je standardem. Rokuronium a sugammadex představují nový, účinný a bezpečný přístup k celkové anestezii u myasteniků.

LITERATURA

1. **McGrogan, A., Sneddon, S., de Vries, C. S.** The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. Neuroepidemiology, 2010, 34, p. 171–183.

2. **Špalek, P.** Myastenia gravis. *Cesk. Slov. Neurol. N.*, 2008, 104, 71, p. 7–24.

3. **Jani-Acsadi, A., Lisak, R. P.** Myasthenia Gravis. *Current Treatment Options in Neurology*, 2010, 12, p. 231–243.

4. **Gritti, P., Sgarzi, M., Carrara, B., Laterna, L. A., Novellino, L., Spinelli, L. et al.** A standardized protocol for the perioperative management of myasthenia gravis patients. Experience with 110 patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2012, 56, p. 66–75.

5. **Černý, V., Adamus, M., Cvachovec, K., Ševčík, P., Herold, I.** Anestezie v České republice 2010 – jednodenní prospektivní observační dotazníková studie. *Anest. intenziv. Med.*, 2011, 22, p. 5–12.

6. **Rudzka-Nowak, A., Piechota, M.** Anaesthetic management of a patient with myasthenia gravis for abdominal surgery using sugammadex. *Arch. Med. Sci.*, 2011, 7, p. 361–364.

7. Souhrn údajů o přípravku BRIDION 100 mg/ml injekční roztok (revize textu 27.2.2012).

8. **Sungur, Ulke Z., Yavru, A., Camci, E., Ozkan, B., Toker, A., Senturk, M.** Rocuronium and sugammadex in patients with myasthenia gravis undergoing thymectomy. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2013, publikováno elektronicky předem (doi: 10.1111/aas.12123).

9. **Kiss, G., Lacour, A., d'Hollander, A.** Fade of train-of-four ratio despite administration of more than 12 mg kg-1 sugammadex in a myasthenia gravis patient receiving rocuronium. *Br. J. Anaesth.*, 2013, 110, p. 854–855.

10. **Nakamori, E., Nitahara, K., Sugi, Y., Katori, K., Matsuzaki, A., Higa, K.** Reversal of rocuronium induced neuromuscular block with sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Masui.*, 2013, 62, p. 972–974.

Konflikt zájmů
Ze strany autora ani spoluautorů nedošlo ke konfliktu zájmů.

Financováno ze zdrojů KARIM II LF UK ve FN v Motole.

Adresa pro korespondenci:
Prim. MUDr. Tomáš Vymazal Ph.D.
KARIM 2. LF UK FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: tomas.vymazal@fnmotol.cz

67

KAZUISTIKA

Obtížné zajištění dýchacích cest – tři kazuistiky se šťastným koncem

Horáková Lenka, Hegedüsová Michaela, Kozák Šimon a Vymazal Tomáš

KARIM, 2. LF UK, Fakultní nemocnice v Motole

Anest. intenziv. Med., 24, 2013, č. 6, s. 00–00

SOUHRN

V každodenní anesteziologické praxi se s obtížným zajištěním dýchacích cest setkáváme s četností 3–18 %. Fatální selhání zajištění dýchacích cest je nejčastější příčinou úmrtí v souvislosti s anestezií. Příčin obtížné intubace je mnoho a patří sem nepříznivé anatomické poměry u pacienta, nedostatečné technické vybavení a nedostatečná erudice intubujícího. Ke zvládnutí technik a postupů bezpečného zajištění dýchacích cest je věnována velká pozornost. Kromě dostatečně fundované teoretické přípravy a praktické zkušenosti intubujícího, je pro úspěšné zajištění dýchacích cest nezbytné správná volba anestetika a použitého instrumentária. Je nutné si uvědomit, že hladký průběh intubace může být narušen anatomickými a funkčními změnami po proběhlých operacích a patologických stavech v oblasti krku a hlavy. Naše kazuistiky popisují některé z možností, jak předejít fatálním komplikacím.

KLÍČOVÁ SLOVA

obtížné zajištění dýchacích cest – kazuistika

ABSTRACT

Difficult airway management. Three happy ending case reports

During routine anaesthesia the incidence of difficult tracheal intubation has been estimated at 3–18 %. Difficulties in intubation have been associated with serious complications, particularly when failed intubation has occurred. Occasionally in a patient with a difficult airway, the anaesthetist is faced with a situation where mask ventilation proves difficult or impossible. This is one of the most critical emergencies that may be faced in the practice of anaesthesia. If the anaesthetist can predict which patients are likely to prove difficult to intubate, he/she may reduce the risk of anaesthesia considerably. These case reports depict possible ways to avoid fatal complications.

KEYWORDS

difficult tracheal intubation – case report

ÚVOD

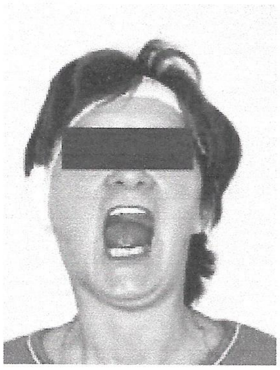
Obtížné zajištění dýchacích cest je takové, které trvá zkušenému déle než 10 minut a jsou k němu potřeba více než 3 pokusy. S očekávanou obtížnou intubací se setkáváme u 3–18 % pacientů, s neočekávanou pak 1 : 10 000. Obtížná ventilace obličejovou maskou se objevuje s frekvencí přibližně 1 : 20, neúspěšná pak 1 : 3 000. Situace, kdy nejde ani ventilovat, ani inkubovat, se objevuje 1 : 5 000. Fatální selhání zajištění dýchacích cest je nejčastější příčinou úmrtí v souvislosti s anestezií a bývá uváděno s četností 1 : 20–30 000. Příčin obtížné intubace je mnoho. Mezi možné příčiny patří nepříznivé anatomické poměry u pacienta [1], nedostatečné technické vybavení [2] a nedostatečná erudice intubujícího [3,4]. Nácviku správného zvládnutí technik a postupů bezpečného zajištění dýchacích cest je celosvětově věnována velká pozornost [5–9]. Ve FN v Motole bylo v roce 2012 podáno více než 14 000 celkových anestezií se zajištěním dýchacích cest tracheální intubací. Statisticky to představuje několik set predikovatelných obtížných intubací a několik jednotlivých nepredikovatelných obtížných intubací. Ve skutečnosti bylo podezření na obtížnou intubaci vysloveno při předoperačním vyšetření u 176 pacientů, z nichž u 118 reálná intubace nesplnila kritéria pro obtížnou. U 10 pacientů musel naopak být pro nepředpokládanou obtížnou a neúspěšnou intubaci operační výkon odložen. Z důvodu akutního stavu byli tři pacienti intubováni fibroskopicky a perioperačně tracheostomováni. Ani inkubovat, ani ventilovat obličejovou maskou nebylo možné 24 pacientů, 22 z nich bylo následně úspěšně ventilováno laryngeální maskou. Dva pacienti byli urgentně tracheostomováni. Ve sledovaném období žádný z našich pacientů nezemřel z důvodu asfyxie. V dalším textu popisujeme tři nejzajímavější případy obtížného zajištění dýchacích cest na našem pracovišti v roce 2012.

POPIS PŘÍPADŮ

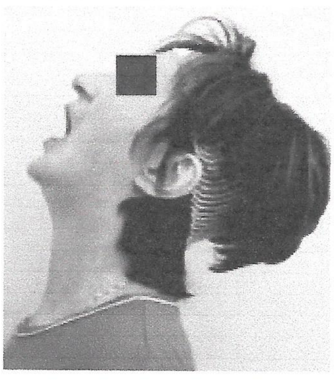
Kazuistika 1

První kazuistika popisuje případ 60leté ženy s BMI 24,6 kg/m^2 (tělesná výška 169 cm, tělesná hmotnost 70 kg). Osobní anamnéza byla bez pozoruhodností až do roku 2002, kdy žena podstoupila na soukromé klinice vaginoplastiku. Během intubace jí byl vylomen 1. a 2. řezák vpravo nahoře. Pro nezdokumentovanou obtížnou intubaci svědčila i popisovaná bolest v krku a chrapot v průběhu následujících 3 dní. Na tuto komplikaci si pacientka vzpomněla až na cílený dotaz. Další operaci pro adenom příštítného tělíska vpravo pacientka prodělala v únoru 2012 na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN Motol. Zajištění dýchacích cest bylo provedeno lékařem naší kliniky s 21letou praxí, který do dokumentace zapsal: „Intubace obtížná pro nepříznivé anatomické poměry 2x opakovaná s vodičem." Detailnější popis chyběl. V říjnu 2012 byla pacientce provedena doposud poslední operace, pravostranná myringoplastika, opět na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN Motol. Předanestetické vyšetření provedl anesteziolog v přípravě s 3letou praxí, zapsal Mallampati 2 bez dalších pozoruhodností. Pacientka přijela na sál po premedikaci bromazepamem (Lexaurin) 1,5 mg perorálně. Anesteziolog s praxí 19 let neshledal na obličeji žádnou anatomickou zvláštnost, která by svědčila pro obtížné zajištění dýchacích cest (obr. 1), otevření úst i záklon hlavy bez omezení (obr. 2 a 3). Při pohledu do nepříliš prostorné dutiny ústní bylo vidět pouze měkké patro – Mallampati 4, palpací

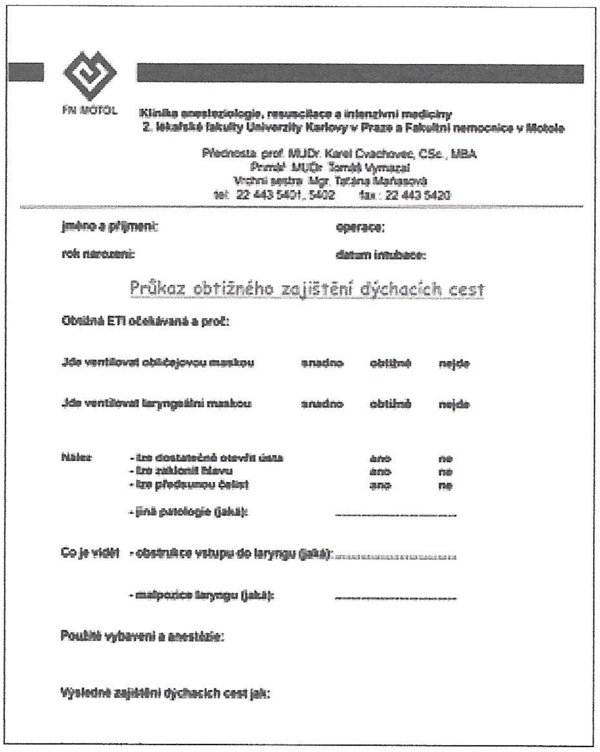
Obr. 1 Anatomie obličeje a krku při čelním pohledu bez viditelných deformit či malformací



Obr. 2 Volné otevření úst na více než 5 cm



Obr. 3 Volný záklon hlavy o více než 15°



FN MOTOL

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice v Motole

Přednosta: prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA
Primář: MUDr. Tomáš Vymazal
Vrchní sestra: Mgr. Taťána Maňasová
tel: 22 443 5401, 5402 fax: 22 443 5420

jméno a příjmení: operace:

rok narození: datum intubace:

Průkaz obtížného zajištění dýchacích cest

Obtížná ETI očekávaná a proč:

Jde ventilovat obličejovou maskou snadno obtížně nejde

Jde ventilovat laryngeální maskou snadno obtížně nejde

Nález
- lze dostatečně otevřít ústa ano ne
- lze zaklonit hlavu ano ne
- lze předsunout čelist ano ne
- jiná patologie (jaká): ____________

Co je vidět
- obstrukce vstupu do laryngu (jaká): ....
- malpozice laryngu (jaká): ____________

Použité vybavení a anestézie:

Výsledné zajištění dýchacích cest jak:

Obr. 4 Navrhovaný „Průkaz obtížného zajištění dýchacích cest" jako součást zdravotnické dokumentace byl zjištěn tuhý neprohmatný krk. Orotracheální intubace byla provedena po úvodu do anestezie propofolem 160 mg, sufentanilem 20 μg a rokuroniem 40 mg (s vědomím možnosti okamžité reverze nervosvalové blokády sugammadexem v dávce 16 mg/kg t. h.) intravenózně s bužií naslepo, první pokus o intubaci byl do jícnu, druhý pak s maximálním tlakem na oblast laryngu s úspěšným „nasondováním“ trachey. Následně volně zavedena kanyla 8,0 s těsnicí manžetou. Operace byla provedena v klidné doplňované anestezii s izofluranem. Extubace na sále proběhla bez komplikací a druhý den byla pacientka bez bolesti v krku a s normální fonací. Tento případ opakovaně nezdokumentované obtížné intubace nás motivoval k vytvoření „Průkazu obtížného zajištění dýchacích cest“, ve kterém jsou uvedeny všechny důležité podrobnosti obtížného zajištění dýchacích cest. Průkaz se stává součástí zdravotnické dokumentace a pacient jej nosí stále u sebe, podobně jako třeba průkaz diabetika nebo průkaz o implantaci trvalého kardiostimulátoru (obr. 4).

Obr. 5 Mutilující defekt levé strany obličeje a brady způsobený organismem Cladosporium cladosporoides s maximálním otevřením úst na méně než 2 cm

Obr. 6 Zjizvená a deformovaná levá část obličeje a brady po řadě drobnějších esteticko-chirurgických operacích

Kazuistika 2

Druhá kazuistika popisuje případ 64leté pacientky s BMI 27,1 kg/m^2 (tělesná výška 171 cm, tělesná hmotnost 78 kg) s velmi vzácnou mykotickou infekcí feohyfomykózou způsobenou *Cladosporiem cladosporoides* (obr. 5), která se hojně vyskytuje v rostlinné říši. U člověka byla popsána pouze v ojedinělých případech u imunokompromitovaných jedinců (HIV pozitivních). Přesto, že u naší pacientky nebyl imunodeficit nikdy prokázán, houba jí způsobila osteomyelitidu maxily i mandibuly a byla příčinou ankylózy temporomandibuláního kloubu vlevo. Mykotická infekce prakticky zdestruovala měkké tkáně na levé polovině obličeje a pacientka prodělala řadu drobnějších chirurgických výkonů, které přispěly k zjizvení celé levé poloviny obličeje (obr. 6). V průběhu května až srpna 2012 žena podstoupila 3 rozsáhlé spondylochirurgické operace (laminektomie Th 11–L 4) v pronační poloze, v září 2012 pak TEP kyčle vpravo pro mykotickou nekrózu hlavice. Pro odmítnutí svodné anestezie byl výkon proveden v doplňované anestezii s tracheální intubací. Úvod do anestezie byl ve všech případech proveden kombinací propofol 150 mg, sufentanil 20 μg a sukcinylcholinjodid 80 mg intravenózně. V prvních třech případech proběhla ventilace obličejovou maskou i tracheální intubace bez komplikací. Při posledním ortopedickém výkonu pacientka nešla ani ventilovat, ani intubovat. Obličejová maska netěsnila pro veliký únik v místě chybějících měkkých tkání, laryngální masku ani lžíci laryngoskopu (McIntosh i McCoy č. 4) nešlo zavést pro trismus přetrvávající i po podání sukcinylcholinjodidu. Dýchací cesty byly následně bezpečně zajištěny orotracheálně fibroskopicky. Po výkonu byla pacientka extubována na operačním sále bez komplikací. Proč ale trval trismus i po podání obvyklé dávky nepolarizujícího svalového relaxans, které dříve zajistilo adekvátní podmínky pro intubaci? Mohly být příčinou dva drobnější esteticko-chirurgické výkony v oblasti levé tváře, provedené mezi poslední laminektomií a TEP kyčle? Ano. Jejich hojením došlo k vazivové přestavbě a fibrotickému zajizvení, které se následně projevilo rigiditou celé oblasti bez ovlivnění svalovým relaxanciem.

Kazuistika 3

Třetí kazuistika popisuje zajištění dýchacích cest u 48letého pacienta s BMI 22,9 kg/m^2 (tělesná výška 180 cm, tělesná hmotnost 75 kg) s diagnostikovaným vřetenobuněčným nediferencovaným karcinomem spodiny dutiny ústní vpravo. Muž podstoupil v roce 2008 endo-orální excizi a pětitýdenní radioterapeutický cyklus. Pro recidivu onemocnění mu byla v roce 2011 provedena rozsáhlá záchovná operace transmandibulární bukofaryngektomie vpravo s hemiglottektomií, mandibulektomií a rekonstrukcí lalokem z musculus pectoralis (obr. 7). Po 10 měsících došlo k další recidivě s nutností chirurgického řešení. Při předanestetickém vyšetření bylo zjištěno Mallampati 2, uspokojivé otevření úst, významně omezený záklon hlavy, postradiační fibróza, tuhý neprohmatný krk s pooperační fibrotizací jizev. V nepřímé laryngoskopii široká epiglottis naléhající na zadní stěnu hypofaryngu znemožňující pohled do hrtanu. Sonograficky byl zjištěn nepřehledný terén s hypoechogenní masou velikosti 6 ml těsně naléhající na a. carotis com.dx., na MRI patrná výrazná malpozice faryngu i dalších struktur (obr. 8 a 9). Na operační sál přijel pacient premedikovaný midazolamem v dávce 10 mg perorálně. Po

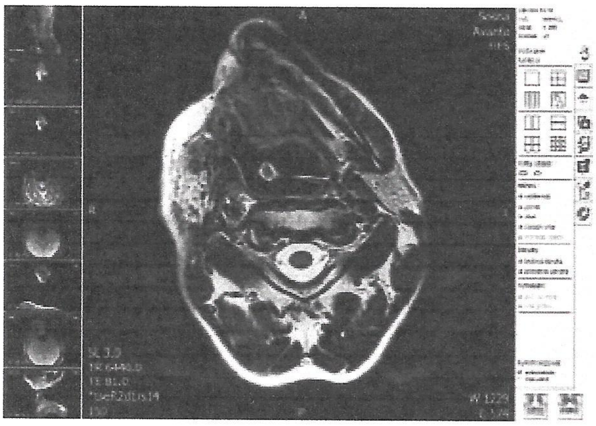
Obr. 7 Štěp z musculus pectoralis major použitý k úpravě rozměrného defektu po rozsáhlé záchovné operaci v levé části krku, tracheotomická kanyla

preoxygenaci 100% kyslíkem obličejovou maskou po dobu 5 minut byl podán propofol 200 mg intravenózně. Anesteziolog s 21letou praxí v přímé laryngoskopii lžící McIntosh č. 4 ozřejmil pouze lem epiglotis a jizevnatou tkáň s postradiační fibrózou, která znemožňovala manipulaci s hrtanem. Byly provedeny dva pokusy „nasondovat" bužií tracheu naslepo, oba však neúspěšné. Po přidání 50 mg propofolu třetí pokus přímým laryngoskopem rovněž neúspěšný, navíc komplikovaný drobným slizničním krvácením okolo vstupu do laryngu. Anesteziolog a přítomný otorhinolaryngolog rozhodli o provedení emergentní tracheotomie. Během výkonu přidáván propofol v dávkách 20 mg, před incizí sufentanil 10 μg jednorázově. Ventilace obličejovou maskou byla obtížná, laryngeální masku se opakovaně nedařilo uspokojivě usadit. Obtížná byla také chirurgická preparace v jizevnatém terénu. Dýchací cesty byly úspěšně zajištěny tracheotomickou kanylou č. 8 po 9 minutách a 22 sekundách. Po celou dobu neklesla saturace kyslíkem SpO_2 měřená pulzním oxymetrem pod 92 % a pacient byl hemodynamicky stabilní. Vlastní chirurgický výkon byl pouze paliativní. Radikální exstirpaci bránil velmi těsný vztah s cévními strukturami. Po výkonu, který trval 196 minut, byl kardiopulmonálně stabilizovaný pacient přeložen na JIP ORL kliniky. 8. den byl propuštěn do domácího ošetřování.

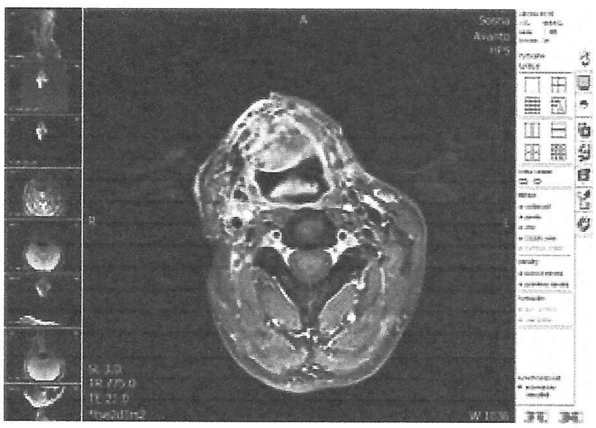
DISKUSE

Ani na první pohled normální anatomické poměry nemusí umožnit hladkou intubaci [8, 9, 11, 12]. Informace získané od pacienta o obtížném zajištění dýchacích cest u předchozí operace nejsou z hlediska opravdu obtížné intubace statisticky významné, protože jsou podávány laikem a ve většině případů se nepodaří zjistit, v jaké anestezii byl výkon prováděn a jaké pomůcky byly použity. Naopak velmi cenné je vyšetření zkušeným anesteziologem [8]. K odhalení možných záludností je nutná zkušenost anesteziologa a vhodná vyšetření k verifikaci anatomických poměrů [8–10, 12]. Celosvětově nejrozšířenějším skórovacím systémem, který slouží k predikci obtížné tracheální intubace je vyšetření podle Mallampatiho (Mallampati skóre). Poprvé bylo použito v roce 1985 a od té doby byla publikována řada studií s často protichůdnými závěry. Mallampati skóre často predikuje obtížnější tracheální intubaci, než jaká ve skutečnosti je, přesto bývá jediným vyšetřením, na které anesteziolog spoléhá [10]. Naopak vzdálenost mezi horními a dolními řezáky při maximálním otevření úst, thyreomentální vzdálenost a omezená pohyblivost temporomandibulárního skloubení jsou významnými prediktory obtížné tracheální intubace [8]. V současné době máme k dispozici celou řadu skórovacích systémů, které slouží k predikci obtížného zajištění dýchacích cest. Žádný však není dostatečně přesný a spolehlivý. Jako nejbezpečnější se zdá zhodnocení alespoň tří současně [9]. Výuce zajištění dýchacích cest musí být věnována patřičná pozornost, stejně jako výběru vhodných pomůcek [2, 3, 6, 7].

Naše kazuistiky potvrdily, že pro bezpečné zajištění dýchacích cest je vhodné znát relevantní



Obr. 8 Řez MRI vyšetření s viditelnou deviací hrtanu do leva



Obr. 9 Řez MRI vyšetření s patologickou masou měkkých tkání vlevo v oblasti hypofaryngu

anamnestické údaje z předchozích obtížných intubací [1, 4, 5, 7]. K úspěšnému zvládnutí bezpečného zajištění dýchacích cest je nutné si uvědomit, že svalová relaxancia ovlivňují svalový tonus. Tkáně, které jsou vazivově změněné a po předchozích operacích zjizvené, relaxovat nelze, což může být příčinou nečekaných komplikací [13]. Ani předchozí hladký průběh zajištění dýchacích cest nepredikuje snadnou intubaci v budoucnu [8, 14]. Přesto, že *Cladosporium cladosporoides* se vyskytuje převážně v rostlinné říši, může výjimečně u imunokompromitovaného člověka způsobit závažné stavy [15] a jak popisuje naše kazuistika, i u imunosuficientního jedince může, byť nepřímo, způsobit vážné komplikace při bezpečném zajištění dýchacích cest. V situacích předpokládané i nečekaně obtížné tracheální intubace je nezbytné správné a včasné rozpoznání hrozícího nebezpečí a volba adekvátního postupu [16]. Podmínkou je také souhra celého týmu, rozvaha o použitých anestetikech i instrumentáriu. Všeobecně však platí, že štěstí přeje připraveným.

ZÁVĚR

Obtížné zajištění dýchacích cest není sice častou, o to však záludnější anesteziologickou komplikací, která může skončit fatálně. Kromě dostatečně fundované teoretické přípravy a praktické zkušenosti intubujícího, je pro úspěšné zajištění dýchacích cest nezbytné správná volba anestetika a použitého instrumentária. Stejně zásadní je také důkladné předanestetické vyšetření pacienta a stanovení výše rizika obtížného zajištění dýchacích cest zkušeným anesteziologem. Je třeba si také uvědomit, že hladký průběh intubace může být narušen anatomickými a funkčními změnami po proběhlých operacích a patologických stavech v oblasti krku a hlavy. Nezbytná je souhra celého perioperačního týmu.

Konflikt zájmů
Ze strany autorů tohoto sdělení nedošlo ke konfliktu zájmů.

LITERATURA

1. **Wilson, H. I.** Prediction and management of difficult tracheal intubation. *Practical Procedures*, 1998, 9, 9, p. 1–4.
2. **Baker, P. A., Flanagan, B. T., Greenland, K. B., Morris, R., Owen, H., Riley, R. H., Runciman, W. B., Scott, D. A., Segal, R., Smithies, W. J., Merry, A. F. Australian and New Zealand College of Anaesthetists.** Equipment to manage a *difficult airway* during anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*, 2011, 39, 1, p. 16–34.
3. **McPherson, D., Vaughan, R. S., Wilkes, A. R., Mapleson, W. W., Hodzovic, I.** A survey of anaesthetic practice in predicting *difficult* intubation in UK and Europe. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2012, 29, 5, p. 218–222.
4. **Theiler, L., Fischer, H., Voelke, N., Basciani, R., Hasty, F., Greif, R.** Survey on controversies in *airway management* among anesthesiologists in the UK, Austria and Switzerland. *Minerva Anestesiol.*, 2012, 78, 10, p. 1088–1094.
5. **Ogilvie, L.** *Difficult Airway* Society guidelines for the *management* of tracheal extubation. *Anaesthesia*, 2012, 67, 11, p. 1277–1278.
6. **Leeuwenburg, T. J.** Access to *difficult airway* equipment and training for rural GP-anaesthetists in Australia: results of a 2012 survey. *Rural Remote Health*, 2012, 12, 3, p. 2127.
7. **Moreno, M. E., Vera, C. P., Tellería, A. M.** The objective structured clinical evaluation of teaching in anaesthesiology and resuscitation. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim*, 2012, 59, 3, p. 134–141.
8. **Fritscherova, S., Adamus, M., Dostalova, K., Koutna, J., Hrabalek, L., Zapletalova, J., Uvizl, R., Janout, J.** Can difficult intubation be easily and rapidly predicted ? *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub*, 2011, 155, 2, p. 165–172.
9. **Adamus, M., Jor, O., Vavreckova, T., Hrabalek, L., Zapletalova, J., Gabrhelik, T., Tomáškova, J., Janout, V.** Inter-observer reproductibility of 15 tests used for predicting difficult intubation. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub*, 2011, 155, 3, p. 275–282.
10. **Adamus, M., Fritscherova, S., Hrabalek, L., Gabrhelik, T., Zapletalova, J., Janout, J.** Mallampati test as a predictor of laryngoscopic view. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub* 2010, 154, 4, p. 339–344.
11. **Mallampati, S., Gatt, S., Gugino, S.** A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 1985, 32, 4, p. 429–434.
12. **Stefan, M., Ciupilan, C., Scutariu, D. M.** Study on the association of imaging and clinical anatomic data in the prediction of difficult intubation. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*, 2012, 116, 1, p. 75–82.
13. **Han, T., Teissler, H., Han, R., Gaines, J., Nguyen, T.** Managing difficult airway in patients with post-burn mentosternal and cicrumoral scar contractures. *Int. J. Burns Trauma*, 2012, 2, 2, p. 80–85.
14. **Isono Shiroh, Ishikawa Teruhiko** Oxygenation, Not Intubation, Does Matter. *Anesthesiology*, 2011,114, p. 7–9.
15. **Pacheco, F. A.** Phaeohyphomycosis due to Cladosporium cladosporioides. *Med. Mycol.*, 2001, 39, 1, p. 135–137.
16. **Schmidt, U., Eikermann, M.** Organizational Aspects of Difficult Airway Management: Think Globally, Act Locally. *Anesthesiology*, 2011, 114, p. 3–6.

Do redakce došlo dne 15. 1. 2013.
Do tisku přijato dne 30. 5. 2013.

Adresa pro korespondenci:
Prim. MUDr. Tomáš Vymazal
KARIM, 2. LF UK, FN v Motole
V Úvalu 84
150 00 Praha 5
e-mail: tomas.vymazal@fnmotol.cz

68

KAZUISTIKA

Úspěšné použití sugammadexu u pacienta s morbidní obezitou s dechovou nedostatečností po předchozí operaci

Brabcová Milena, Vymazal Tomáš

KARIM II LF UK ve Fakultní nemocnici v Motole

Anest. intenziv. Med., 24, 2013, č. 2, s. xx–xx

SOUHRN

Nedepolarizující svalová relaxancia jsou dnes rutinně používána téměř u dvou třetin doplňovaných celkových anestezií. Jejich komplikací bývá pooperační reziduální kurarizace, která zvyšuje nebezpečí hypoventilace, pooperační aspiraci a pneumonie. Kazuistika srovnává perioperační průběh u téhož pacienta, který byl operován v průběhu tří let dvakrát pro stejnou diagnózu. Při druhé operaci byl k antagonizaci nervosvalové blokády navozané rokuroniem použit sugammadex. Kazuistika potvrdila účinnost a spolehlivost sugammadexu.

KLÍČOVÁ SLOVA

pooperační reziduální kurarizace – hypoventilace – sugammadex

ABSTRACT

Successful use of sugammadex in morbidly obese patient with a history of postoperative respiratory failure – Case report

Non-depolarizing muscle relaxing agents are routinely used in nearly two thirds of general anaesthetics. Residual neuromuscular blockade as a major side effect leads to hypoventilation and can contribute to the development of postoperative aspiration and pneumonia. This case report compares the peri-operative course of a patient who underwent the same surgical procedure within tree years. It corroborated the effectiveness and reliability of sugammadex.

KEYWORDS

residual neuromuscular blockade – hypoventilation – sugammadex

ÚVOD

Nedepolarizující svalová relaxancia jsou obvyklou součástí současné celkové doplňované anestezie až ve dvou třetinách případů. Závažnou pooperační komplikací jejich používání je pooperační reziduální kurarizace, která zvyšuje nebezpečí hypoventilace, spolupodílí se na možné pooperační aspiraci a rozvoji pooperační pneumonie. Mezi nejvíce ohrožené patří obézní pacienti s nevyhovující mechanikou dýchání již předoperačně a také pacienti, u kterých je primárně omezená schopnost perioperační spolupráce. K omezení nebezpečí pooperační reziduální blokády je rutinně využívána farmakologická dekurarizace. Nyní je k dispozici specifické antidotum steroidních svalových relaxancií – sugammadex.

POPIS PŘÍPADU

Kazuistika popisuje perioperační průběh u 24letého muže s Downovou nemocí, který byl v průběhu 3 let indikován opakovaně k abdominoplastice pro intertrigo a špatnou hygienu. V dětství podstoupil korekční operaci pro Fallotovu tetralogii. Pacient je nesvéprávný v péči svojí sestry. Je obézní, s BMI nyní 48,4 kg/m^2 (tělesná výška 168 cm, tělesná hmotnost 137 kg) a má makroglosii.

První abdominoplastika byla provedena v únoru 2009. Předoperačně pacient spolupracoval v rámci svých mentálních možností a obtížně se adaptoval na neznámé prostředí. Kardiopulmonálně byl kompenzovaný s BMI 44,3 kg/m² (tělesná hmotnost 125 kg). V premedikaci byl podán bisulepin 3 mg p. o. Vzhledem k habitu byla očekávána obtížná intubace, ale informace o intubaci při korekci srdeční vady v dětství nebyla k dispozici.

Pacient přijel na operační sál lehce sedován, výzvě vyhověl s minimální latencí. Úvod do celkové anestezie byl intravenózní sufentanilem (30 μg), propofolem (200 mg) a se sukcinylcholinjodidem (100 mg). Videolaryngoskopicky asistovaná intubace proběhla hladce. Doplňovaná anestezie byla vedena isofluranem s endexpirační koncentrací 0,8–1,0 %, sufentanilem (celkem 80 μg), k relaxaci použito cisatrakurium (celkem 20 mg), posledních 5 mg podáno 63 minut před koncem výkonu. Během operačního výkonu v délce 178 minut, kdy bylo chirurgem odstraněno 12 kg tkáně, byla nutná trvalá svalová relaxace pro obtížnou ventilaci s vysokými inspiračními tlaky (až 35 cm H_2O). Při předpokládané nedostatečné svalové relaxaci docházelo opakovaně k poklesu SpO_2 a vzestupu PCO_2. Posledních 46 minut operace byl pacient ventilován při spontánní dechové aktivitě manuálně asistovaně s dechovou frekvencí 14–16/minuta a dechovými objemy 450–635 ml. Po dokončení sutury kůže byl vysazen isofluran. Probouzení z celkové anestezie bylo komplikováno výrazným motorickým neklidem, nedostatečnou svalovou silou, necílenými pohyby končetin a hypoventilací (s dechovými objemy 250– 420 ml při frekvenci 30–35dechů/minuta). Pacient byl po celou dobu oběhově stabilizován. Hloubka nervosvalové blokády nebyla měřena (nebyl v té době k dispozici monitor). Byla podána dekurarizační dávka neostigminu 1 mg s 0,5 mg atropinu intravenózně s ohledem na spontánní dechovou aktivitu. V průběhu následujících 30 minut došlo k návratu klinicky plné svalové síly, pacient reagoval na výzvu, avšak nespolupracoval a trval psychomotorický neklid a významná salivace (po neostigminu). Za těchto podmínek byl extubován. Spontánně udržoval velmi dobře průchodnost horních dýchacích cest, trvala salivace a sliny byly opakovaně z úst odsávány. Po 58 minut od ukončení operace byl přeložen na JIP chirurgického pracoviště, kardiopulmonálně kompenzovaný, klidný, oslovitelný. Další pooperační průběh byl bez komplikací.

V květnu 2012 byla u pacienta indikována další abdominoplastika. Zdravotní ani mentální stav pacienta od předchozí operace se nezměnil, jen tělesná hmotnost a BMI byly vyšší. Byl premedikován bisulepinem 3 mg p. o., na sál přijel opět lehce sedován, výzvě vyhověl s minimální latencí. Úvod do anestezie byl proveden opět sufentanilem (30 μg) a propofolem (200 mg). Sukcinylcholjodid nahrazen rokuroniem 1 mg/kg tělesné hmotnosti. Po hladké orotracheální intubaci videolaryngoskopem bylo pokračováno v doplňované anestezii isofluranem s endexpirační koncentrací 0,8–1,0 %. Operace trvala 159 minut a celkově bylo při ní podáno 80 μg sufentanilu. Během výkonu byla monitorována hloubka svalové relaxace přístrojem TOF Watch®, TOF-count byl udržován mezi 1–2. Na základě monitorování bylo v průběhu operace dvakrát přidáno rokuronium v dávce 0,4 mg/kg, podruhé 53 minuty před koncem výkonu. Přístrojová ventilace byla bez obtíží. Postup při probouzení z celkové anestezie jako u předchozí operace, jen po sutuře kůže byl podán sugammadex v dávce 300 mg intravenózně při TOF-count 2. Hodnoty TOF-ratio 0,9 bylo dosaženo po 180 sekundách. Ventilace byla dostatečná, pacient vyhověl výzvě, avšak nespolupracoval, bez motorického neklidu, bez salivace a bez necílených pohybů končetin. Extubace proběhla hladce po podání sugammadexu za 3 minuty a 36 vteřin. I nadále bez salivace a i přes vrozenou makroglosii udržoval volné průchodné horní dýchací cesty. Za 10 minut od skončení operace byl pacient přeložen na JIP chirurgického pracoviště kardiopulmonálně kompenzován, klidný a v kontaktu. Další pooperační průběh bez komplikací.

DISKUSE

Nedepolarizující svalová relaxancia jsou obvyklou součástí současné celkové doplňované anestezie. Podle dotazníkového průzkumu Czech Anaesthesia Day (CAD) provedeného v roce 2010 byla použita ve dvou třetinách všech celkových anestezií [1]. Podávání svalových relaxancií je však spojeno s mnoha problémy, k nimž patří např. obtíže s kvantifikací jejich účinku, velmi rozdílná citlivost jednotlivých pacientů mezi sebou, ale i v závislosti na věku a pohlaví [2]. Mezi nejčastější komplikace spojené s podáváním svalových relaxancií patří pooperační reziduální kurarizace (PORC), která zvyšuje riziko hypoventilace a pooperační pneumonie. Reziduální nervosvalová blokáda se také spolupodílí na pooperační aspiraci. Dříve bývalo za zotavení považováno TOF-ratio ≥ 0,7. Tato hodnota však nezaručí dostatečnou svalovou sílu a spolehlivě nezabrání reziduální nervosvalové blokádě [3]. Za bezpečné zotavení je dnes již rutinně považována hodnota TOF ≥ 0,9 [4]. PORC definovaná poměrem TOF-ratio < 0,9 při monitorování nervosvalového přenosu akcelerometricky se objevuje při přijetí na dospávací pokoj po operaci asi u 34 % pacientů relaxovaných v průběhu operačního výkonu rokuroniem bez relaxometrie [3, 4]. Při úvodu do celkové anestezie u druhé operace jsme sukcinylcholinjodid nahradili rokuroniem, s vědomím možnosti jeho okamžité reverze sugammadexem při nečekaných komplikacích při zajištění dýchacích cest. U pacienta, který de facto tvořil sám sobě kontrolní skupinu, jsme si obdobně jako autoři jednotlivých kazuistik [5] ověřili, že kombinace rokuronia a sugammadexu je vhodná, bezpečná a předvídatelně účinná i u obézních pacientů. Podle doporučení výrobce lze rokuronium u obézních pacientů bezpečně dávkovat podle ideální tělesné hmotnosti při zachované rychlosti nástupu účinku a kvalitních intubačních podmínkách. Data o dávkování sugammadexu podle ideální tělesné hmotnosti jsou však rozporuplná [6]. Na základě naší zkušenosti s podáváním sugammadexu obézním pacientům můžeme říci, že jeho dávkování podle aktuální tělesné hmotnosti je stejně bezpečné a předvídatelné, jako jeho podávání vycházející z ideální tělesné hmotnosti. V obou případech jeho podání významně zkracuje dobu potřebnou k extubaci a výrazně zmenšuje nebezpečí reziduální svalové relaxace po operaci [7]. Tím přispívá k vyšší bezpečnosti pacientů i vyššímu komfortu pro anesteziologa [8].

ZÁVĚR

Podání sugammadexu u stigmatizovaného pacienta vedlo k promptnímu návratu plné svalové síly s možností rychlé extubace a přeložení na monitorované lůžko k další pooperační péči. Nedošlo k hypersalivaci jako po podání neostigminu. Dostupnost sugammadexu umožňuje udržovat adekvátní hloubku svalové relaxace až do konce operace, komfortní umělou plicní ventilaci u obézního pacienta a bezpečnou extubaci na konci výkonu. Zvyšuje tím bezpečnost pacienta v časném pooperačním období a zkracuje čas od konce operace k jeho odjezdu na pooperační oddělení.

Literatura

1. **Černý, V., Adamus, M., Cvachovec, K., Ševčík, P., Herold, I.** Anestezie v České republice 2010 – jednodenní prospektivní observační dotazníková studie. *Anesteziologie a intenzivní medicína*, 2011, 22, 1, p. 5–12.
2. **Naguib, M.** Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br. J. Anaesth.*, 2007, 98, p. 302–316.
3. **Adamus, M., Koutna, J., Neoral, C.** The incidence of postoperative residual curarization in the recovery room after rocuronium administration. *Rozhl. Chir.*, 2007, 86, 1, p. 11–16.
4. **Cerny, V., Herold, I., Cvachovec, K., Sevcik, P., Adamus, M.** Guidelines for managing neuromuscular block: not only Czech beer deserves a taste. Anesth. Analg., 2011, 112, 2, p. 482.
5. **Argiriadou, H., Anastasiadis, K., Thomaidou, E., Vasilakos, D.** Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex in an obese myasthenic patient undergoing thymectomy. *J. Anesth.*, 2011, 25, 2, p. 316–317.
6. **Adamus, M., Herold, I.** Sugammadex z pohledu medicíny založené na důkazech. *Anesteziologie a intenzivní medicína*, 2012, 23, 5, p. 237–240.
7. **Murphy, G. S.** Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in postoperative period. Minerva Anestesiol., 2006, 72, p. 97–109.
8. **Berg, H., Roed, J.** Residual neuromuscular blockis a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1997, 41, p. 1095–1103.

Do redakce došlo dne 24. 10. 2012.
Do tisku přijato dne 6. 3. 2013.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Tomáš Vymazal
KARIM II LF UK ve FN V Motole
V Úvalu 84
15000 Praha 5
e-mail: Tomas.vymazal@fnmotol.cz

78

Title:

Is laryngeal mask airway in open tracheal surgery safe and effective ? – a retrospective analysis of 54 cases

MARTINA KRECMEROVA [1], JAN SCHÜTZNER [2], PAVEL MICHALEK [3] and TOMAS VYMAZAL* [1].

Authors and affiliation:

1) * TOMAS VYMAZAL, MD, Ph.D., MHA tomas.vymazal@fnmotol.cz
1) MARTINA KRECMEROVA, MD martina.krecmerova@fnmotol.cz
2) JAN SCHÜTZNER, MD, Ph.D., Professor jan.schutzner@fnmotol.cz
3) PAVEL MICHALEK, MD, Ph.D., Assoc.Prof pavel.michalek@vfn.cz

1) Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, 2nd School of Medicine, Charles University, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

2) Department of Surgery, 1st School of Medicine, Charles University, University Hospital, Motol, Prague, Czech Republic

3) Department of Anaesthesiology and Intensive Care, 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, Czech Republic

***Corresponding author:**
Tomas Vymazal, MD, Ph.D., MHA, Head of Department of Anaesthesiology and Intensive Care, 2nd School of Medicine, Charles University, University Hospital Motol, V Úvalu 84, 150 06 Prague 5, Czech Republic, phone: +420224435400, fax: +420224435420, e-mail: tomas.vymazal@fnmotol.cz

Word count: 1491

Table count: 3

Figure count: 3

List of Abbreviations:

CPAP – Continuous Positive Airway Pressure, CPB – Cardiopulmonary Bypass, ECMO – Extracorporeal Membrane Oxygenation, ETT - Endotracheal Tube, GA – General Anesthesia, LA – Local Anesthesia, LMA – Laryngeal Mask, PEEP – Positive End-Expiratory Pressure, ROTEM – Rotational Tromboelastometry, TEE – Transesophageal Echocardiography, TIVA – Total Intravenous Anesthesia, VCV – Volume-Controlled Ventilation

Author´s contribution:

MK has made substantial contributions to conception and design, acquisition, analysing and interpretation of data, and has been involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content. She has agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

JS has made a substancial contribution to data acquisition and analysis, he has participated on writing and editing the manuiscript.

PM has made substantial contributions to the conception and design, analysis and interpretation of data, has been involved in drafting the manuscript and revising it critically for important intellectual content, and has given final approval of the version to be published. He has agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

TV has made substantial contributions to the conception and design, analysis and interpretation of data, has been involved in drafting the manuscript and revising it critically for important intellectual content, and has given final approval of the version to be published. He has agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Disclosure:

The authors report no conflicts of interest in this work.

Acknowledgement: The authors would like to thank to Ivan David MD, the pioneer of this airway technique at our workplace.

Abstract:

Resection and reconstruction of trachea in stenotic lesions is complex procedure. The airway management presents many challenges for anaesthesiologist. The aim of this case series is to ascertain the advantages of the laryngeal mask airway.

The charts of 54 consecutive patients operated at our tertiary university hospital during 2009-2016 period were reviewed. We evaluated tracheal stenosis parameters, insertion parameters of laryngeal masks, incidence of their failure, quality of perioperative ventilation, fibreoptic view through the devices, pulmonary aspiration rate, incidence of 24-hour postoperative bleeding, 48-hour suture dehiscence and 30-days mortality following the surgery.

In our 54 patients the laryngeal mask provided patent airway throughout the procedure in 52/54 (96.4%) of them. Insertion of the device failed in one patient (1.8%) due to abnormal upper airway anatomy. Another patient (1.8%) developed laryngeal mask malposition due to neck extention during the procedure requiring tracheal intubation. Fibreoptic view through the devices including insertion of the flexible bronchoscope was satisfactory in 52 patients (96.4%). We did not record any case of pulmonary aspiration, early postoperative bleeding, suture dehiscence and 30-days mortality.

Based on analysis of 54 patients we would consider laryngeal mask airway ventilation safe and effective during tracheal stenosis surgery.

Key words: Tracheal Stenosis Resection - Laryngeal Mask Airway - General Anesthesia - TIVA

Introduction

Open resection of tracheal stenosis is complex operation performed in specialized centers. Surgical resection is the most effective treatment for short stenosis of the trachea and carina. With careful patient selection, meticulous surgical and anesthesia techniques, perioperative mortality and complication rate are acceptable [1-3]. Adequate access to the lumen of trachea is necessary for the surgeon: at the same time an adequate gas exchange must be provided by the anesthesiologist [3-9]. In open tracheal surgery, an anesthesiologist should provide adequate ventilation and oxygenation in stenotic airway, followed by ventilation of transsected airway during the procedure and, finally, a precarious post-operative airway that may be edematosus due to multiple manipulations and also because of cervical flexion positioning [6]. Any coughing should be strictly avoided because it can cause rupture of "end-to-end" suture of resected trachea [5,6,10].

Case Report

We retrospectively analyzed airway management strategy in 54 consecutive patients who underwent during 2009 – 2016 surgery for tracheal stenosis in our university hospital. No carinal reconstruction was performed. The anesthesia was maintained by the skilled anesthesiologist experienced in cardiothoracic for 15 years. The surgery was performed by the team experienced in thoracic and lung transplant surgery for 12 years. Demographic data of reviewed patients are listed in Table 1. Stenosis characteristics are listed in Table 2.

In our cohort, we conventionaly inserted the single use laryngeal masks LarySeal™ (Flexicare Medical Ltd, Cynon Halley Business Park, Mountain Ash Mid Glemorgag CF45 4ER, UK). A nasogastric tube was inserted prior to the induction of general anesthesia (GA) to confirm the course of the esophagus and trachea in all patients. GA was provided as total intravenous anesthesia (TIVA) with propofol, remifentanil and rocuronium in all our patients. Residual neuromuscular blockade was reversed using sugammadex under cautious "train-of-four" monitoring in all patients. After induction of GA, the airway was secured with a laryngeal mask airway (LMA) with a connector allowing an insertion of bronchoscope. We regularly use classic LMAs, therefore not re-inforced nor second-generation LMAs with additional gastric channels. The induction-to-insertion LMA time was measured. Patients were ventilated using volume-controlled ventilation (VCV) mode with the peak pressure up to 20 cmH2O. End-tidal carbon dioxide and oxygen saturation in peripheral blood (SpO2) were monitored in all patients. The fibreoptic control of the LMA position was provided in all patients. As the satisfactory fibreoptic view was considered the inflated cuff of the LMA sealing off the airway with the tip slightly touching the gullet sfincter (Fig. 1). After preoxygenation in apnoea, the surgeon transected the trachea below the stenosis (Fig.2) and inserted an endotracheal tube distally (Fig.3) through which the patient was ventilated. The LMA was left in situ. The surgeons then resected the stenotic section of the trachea and prepared for "end-to-end" anastomosis. The anastomosis was sutured during an apneic pause when the endotracheal tube was removed and then again re-inserted to provide oxygenation. Once the anterior section of the anastomosis was sutured then the dorsal cervical neck extension was changed to cervical flexion in order to minimize tension of the created suture. At this moment, ventilation was switched back to the laryngeal mask airway. At the end of the surgery the LMA was removed in all patients, subsequently they were transferred to the surgical ICU. The extra attention was paid to the cervical flexion positioning. We evaluated total success rate of laryngeal mask insertion, reasons for its failure, quality of ventilation during surgery (end-tidal carbon dioxide level and SpO2), the quality of fibreoptic view through the device, incidence of early 24-hour bleeding, 48-hour suture dehiscence and 30-days mortality rate. The Ethics Committee of the Teaching Hospital Motol provided the consent with retrospective data collection and analysis. All enrolled patients signed the written informed concent. Due to relatively small cohort of patients we used mean and SD as statistics only.

In total, 54 patients undergoing open tracheal surgery were anesthetised using TIVA. The laryngeal mask airway was used in all of them. LMA was succesfully inserted in 53 pateints (98.1%). All these LMAs were introduced with satisfactory fibreoptic view and enabled adequate oxygenation and ventilation with no periods of desaturation or pCO2 increase during surgery. The peak airway pressure was kept up to 20 cmH2O in all patients. In one patient (1.8%) we observed leakage of the LMA during the procedure with fall of SpO2 to 91 % from 94 % at the beginning of surgery. The procedure was initiated with the LMA but due to neck extention the device was dislocated in the course of surgery. Succesfull re-insertion of the LMA was not feasible due to the anatomical changes caused by radiotherapy and prior surgical resections in upper airway caused by laryngeal cancer. The patient was intubated by a standard single-lumen cuffed endotracheal tube. Controlled ventilation through the LMA was not possible in another patient, due to chronic stiff oedema of the laryngeal inlet. This patient therefore had to be subsequently intubated by a standard single-lumen cuffed endotracheal tube prior to surgery and then underwent the procedure. All

52 patients in whom was the LMA inserted we did not observe any episode of 24-hour bleeding and/or dehiscence of the "end-to-end" anastomosis within 48 hours after surgery. 30-days mortality rate was 0 %. The tracheal stenosis parameters and outcome results are summarized in Tables 2 and 3.

Discussion

Airway techniques include standard orotracheal intubation with subsequent of a tube into the opened trachea distal to the area of resection and high-frequency jet ventilation. [1-3,5,6]. Some authors prefer supraglottic airway devices as laryngeal masks (LMAs) and high-frequency jet ventilation in tracheal surgery and bronchoscopy. Use of the laryngeal mask in open tracheal surgery has been published only in two isolated case reports. Both authors employed high-frequency jet ventilation during the procedure [11-14]. Double-lumen tubes are generally not indicated because they carry the risk of trauma [2,15]. A nasogastric tube could be inserted prior to the induction of general anesthesia (GA) to confirm the course of the esophagus and trachea [16]. CPB [2,3,5-8] and ECMO can be the life saving methods in patients with ultimate tracheal stenosis and severe dyspnoe [9].

Conventionaly we have used LMAs airway for tracheal surgery for some years. When compared with tracheal intubation the LMAs should decrease the risk of anastomotic trauma during extubation or coughing of the patient [3,12,16]. We found the LMA safe and effective in regards of oxygenation and ventilation but one case of impaired ventilation due to the LMA dislocation in the neck flection. We found the classic LMA effective especially in regards of manipulation with the patient during the procedure and while performing perioperative flexible bronchoscopy [17,18]. The neck must be extended prior to surgical incision to facilitate surgical access. This is a high risk moment where an increase in inspiratory pressure can occur or the LMA may become dislocated [14,16]. Bronchoscopy allows us to control the LMA position along with the ability to identify the beginning and the end of tracheal stenosis and the tracheal suture. The bronchoscope was used also for suctioning of blood or secretions from the trachea and main bronchi. Nevertheless, the LMA could downfall. Along with other authors we did not observe any pulmonary aspiration in our patients [12, 21]. The association between excessive LMA intracuff pressure and postoperative pharyngolaryngeal morbidity is becoming increasingly studied [6,13]. We kept the intracuff pressure within manufacturer recommendations (with taking individual patient needs into account) and did not observe any difficulties during the surgery. In terms of success of managing the case without need for change of airway, adequacy of oxygenation and ventilation, conditions for surgery, advantages of smooth emergence and incidence of complications we feel that an adoption of the LMA into clinical practice in tracheal stenosis surgery is safe and effective. Importantly, it eliminates coughing and the trachea suture damage by excessive stress at the end of anesthesia. It may significantly improve airway management and anesthetic care in this procedure. Conventional volume controled ventilation with peak pressure up to 20 cmH2O eliminates spraying of blood when compared with high and/or low frequency ventilation [3,6].

Our experience supports suggestion that TIVA is preferred [3,6,10,14,16]. GA prevents patient movements during the procedure and protects them against stressfull and uncomfortable experience from the surgery itself [1,3,5]. GA also represents the most comfortable type of anesthesia for the surgeons [1,6,8,10]. The use of sugammadex avoids postoperative residual muscle curarisation [5,6,22]. Several case reports were published demonstrating awake tracheal resection and creation of anastomosis with spontaneous ventilation under a regional anesthesia techniques. [23-26]. In rare cases where the luminal diameter is severely compromised and adequate oxygenation can not be achieved with conventional airway management and ventilation techniques, than extracorporeal circulation is an optimal choice for those with critical airway occlusion [23]. ROTEM can be performed to exclude hemocoagulation impairment in most severe cases [27].

Based on our experience on 54 patients the laryngeal mask airway ventilation is supposed to be safe and effective useful alternative to tracheal intubation in tracheal stenosis surgery.

References

1] Liu XY, Liu FY, Wang Z, Chen G. Management and surgical resection for tumors of the trachea and carina: experience with 32 patients. *World J Surg.* 2009;33(12):2593-8.

2] Pinsonneault C, Fortier J, Donati F. Tracheal resection and reconstruction. *Can J Anesth.* 1999; 46: 439-55.

3] Sandberg W. Anesthesia and airway management for tracheal resection and reconstruction. *Int Anesthesiol Clin.* 2000; 38:55-75.

4] C. L. Chiu, B. T. Teh and C. Y. Wang. Temporary cardiopulmonary bypass and isolated lung ventilation for tracheal stenosis and reconstruction. *Br J Anaest.* 2003; 91 (5): 742-4.

5] Roman PE, Battafarano RJ, Grigore AM. Anesthesia for tracheal reconstruction and transplantation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013;26(1):1-5.

6] Hobai IA, Chhangani SV, Alfille PH. Anesthesia for tracheal resection and reconstruction. *Anesthesiol Clin.* 2012;30:709-30.

7] Woods FM, Neptune WB, Palatchi A. Resection of the carina and main stem bronchi with the use of extracorporeal circulation. *N Engl J Med.* 1961; 264: 492-4.

8] Villanueva C, Milder D, Manganas C. Peripheral Cardiopulmonary Bypass under Local Anaesthesia for Tracheal Tumour Resection. *Heart Lung Circ.* 2015; Feb 20. pii: S1443-9506(15)00085-2. doi: 10.1016/j.hlc.2015.01.021.

9] Keeyapaj W, Alfirevic A. Carinal resection using an airway exchange catether-assisted venovenous ECMO technique. *Can J Anesth.* 2012; 59: 1075-6.

10] Zhao W, Li CH, Jia NG, Fei HL, Zhao FR. Analysis of anesthetic methods for tracheal resection and reconstruction with artificial trachea: a report of 25 cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2008;46(13):981-4.

11] Timmermann A, Russo SG. Which airway should I use? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007;20:595-9.

12] Michalek P, Miller DM. Airway management evolution: in a search for ideal extraglottic device. *Prague Med Rep.* 2014; 115: 87-103.

13] Russo SG, Wulf H. Advanced indications of the laryngeal mask - Limitations of use. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.*2014;49:152-61.

14] Vorasubin N, Vira D, Jamal N, Chhetri DL. Airway Management and Endoscopic Treatment of Subglottic and Trachea Stenosis: The Laryngeal Mask Airway Technique. *Ann Otol Rhinol Laryngeal.* 2014; 123(4): 293-298.

15] Dumans-Nizard V, Parquin JF, Moyer JD, Dreyfus JF, Fischler M, Le Guen M. Left double-lumen tube with or without a carinal hook: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2014; Dec 8. [Epub ahead of print]

16] J. Schützner, J. Simonek, A. Stolz, J. Kolarik, J. Pozniak, V. Bobek, P. Pafko, R. Lischke: The development of the technique of resection of the trachea – our experiences. Perspectives in Surgery. *Rozhl Chir.* 2016;95: 19-24.

17] Fadaizadeh L, Hosseini MS, Dabir S. Role of laryngeal mask airway in interventional bronchoscopy procedures for upper tracheal stenosis : case series. *Middle East J Anaesthesiol.* 2013; 22(2): 223-7

18] Chhetri DK, Long JL. Airway management and CO2 laser treatment of subglottic and tracheal stenosis using flexible bronchoscope and laryngeal mask anesthesia. *Op Techs Otolaryngol.* 2011; 22: 131-134.

19] Adelsmayr E, Keller C, Brimacombe J. The laryngeal mask and high-frequency jet ventilation for resection of high tracheal stenosis. *Anesth Analg.* 1998; 86: 907-8.

20] Biro P, Hegi TR, Weder W, Spahn DR. Laryngeal mask airway and high-frequency jet ventilation for the resection of a high-grade upper tracheal stenosis. *J Clin Anesth.* 2001; 13: 141-3.

21] Bernardini A, Natalini G. Risk of pulmonary aspiration with laryngeal mask airway and tracheal tube: analysis on 65 712 procedures with positive pressure ventilation. *Anaesthesia.* 2009;64(12):1289-94

22] Stourac P, Krikava I, Seidlova J, Strazevska E, Huser M, Hruban L, Janku P, Gal R. Sugammadex in a parturient with myotonic dystrophy. *Br J Anaesth.* 2013;110(4):657-8. doi: 10.1093/bja/aet037

23] Vachhani S, Tsai JY, Moon T. Tracheal resection with regional anesthesia. *J Clin Anesth.* 2014; 26:697-8.

24] Loizzi D, Sollitto F, De Palma A, Pagliarulo V, Di Giglio I, Loizzi M.Tracheal resection with patient under local anesthesia and conscious sedation. *Ann Thorac Surg.* 2013; 95:63-5.

25] Cho AR, Kim HK, Lee EA, Lee DH. Airway management in a patient with severe tracheal stenosis: bilateral superficial cervical plexus block with dexmedetomidine sedation. *J Anesth.* 2015; 29:292-4.

26] Macchiarini P, Rovira I, Ferrarello S. Awake upper airway surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(2):387-90.

27] Durila M, Lukáš P., Astraverkhava M., Berousek J., Zabrodsky M and Vymazal T. Tracheostomy in intensive care unit patients can be performed without bleeding complications in case of normal thromboelastometry results (EXTEM CT) despote increased PT-INR: a prospective pilot study. *BMC Anestesiology.*2015; DOI: 10.1186/s12871-015-0073-1

Table 1 Demographic data

Gender M:F	35 : 19	**Stenosis reason**	Posttracheostomical 39
Age (years) Av/SD	51.5 / 15.1		- postsurgical 35
BMI Av/SD	29.2 / 5.9		- postpunctional 4
Mallampati Median	3		Postintubational 15
LMA No. Median	5		

M – Male, F – Female, Av – Average, SD – Statistical Diverse, BMI – Body Mass Index, LMA – Laryngeal Mask

Table

Table 2 Stenosis characteristics

Focused parameters	**Mean/SD**
Diameter of stenosis (mm)	8.6 / 3.94
9 mm 3 patients	
8 mm 7 patients	
7 mm 13 patients	
6 mm 14 patients	
5 mm 7 patients	
4 mm 6 patients	
3 mm 2 patients	
2 mm 2 patients	
Vocal cord-to-stenosis distance (mm)	3.5 / 0.57

Table

Table 3 Results

Focused parameters	Mean/SD
LMA Intracuff pressure (mmH2O)	within manufactuer recommendation
Duration of anesthesia (minutes)	128.2 / 14.00
Duration of surgery (minutes)	103.1 / 7.00
Induction-to-insertion LMA time (seconds)	113.2 / 7.74
Outcome parameters	**Incidence (n, %)**
LMA successful insertion and ventilation total	52 (96.3 %)
Successful insertion and ventilation via LMA	52 (100.0 %)
Satisfactory fibreoptic view LMA	52 (100.0 %)
Adequate end-tidal carbon dioxide LMA	52 (100.0 %)
Adequate periph. blood sat. with O2 LMA	52 (100.0 %)
LMA insertion failure (post-radiotherapy)	1 (1.8 %)
LMA intraoperative leakage	1 (1.8 %)
LMA satisfactory fibreoptic view	53 (98.2 %)
Adequate end-tidal carbon dioxide total	54 (100.0%)
Adequate peripheral blood sat. with oxygen	53 (98.2 %)
	1 (1.8%) decrease to SpO2 91%
End-tidal carbon dioxide LMA	5.6 / 0.47
Periph. blood sat. with oxygen LMA	94.6 / 1.38
Pulmonary aspiration LMA	0 (0.0 %)
24-hour bleeding LMA	0 (0.0 %)
48-hour suture dehiscence LMA	0 (0.0 %)
30-days mortality LMA	0 (0.0 %)

79

PŮVODNÍ PRÁCE

První zkušenosti s biluminální fibrooptickou kanylou Vivasight ETView ® v hrudní chirurgii

Bicek Vladimír, Krečmerová Martina, Ungermannová Veronika, Vymazal Tomáš

Klinika anesteziologie, resuscitace aintenzivní medicíny 2. LF UK ve FN v Motole

Anest. intenziv. Med., 25, 2014, č. 4, s. xx–xx

SOUHRN

Cíl studie: Biluminální fibrooptická kanyla Vivasight ETView® je nová pomůcka, která umožňuje selektivní inkubaci plic bez použití fibroskopu. Naším cílem bylo zhodnocení úspěšnosti jejího zavedení a komplikací u výkonů v hrudní chirurgii.
Typ studie: Prospektivní observační studie (klinický audit).
Typ pracoviště: Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny fakultní nemocnice.
Materiál a metodika: Sledovali jsme úspěšnost a rychlost zavedení, malpozice a ostatní komplikace v souvislosti se zavedením fibrooptické biluminální rourky u 65 pacientů, kteří byli indikováni k hrudním výkonům s nutností separace plic.
Výsledky: Rourka byla úspěšně zavedena u 64 z 65 pacientů (98,5 %). U jednoho pacienta (1,5 %) došlo k dislokaci rourky s následnou repozicí flexibilním bronchoskopem. Průměrná rychlost zavedení byla 23,4 (± 4,67) sekundy. Nepozorovali jsme zásadní rozdíly v rychlosti zavedení mezi zkušenými anesteziology a lékaři v tréninku.
Závěr: Biluminální fibrooptická kanyla Vivasight ETView® je kvalitní pomůckou pro separaci plic v hrudní anestezii. Je vhodná i pro edukační účely.

KLÍČOVÁ SLOVA

hrudní anestezie – biluminální kanyla – úspěšnost zavedení

ABSTRACT

Bicek V., Krečmerová M., Ungermannová V., Vymazal T.: Initial experience with the Vivasight ETView® double--lumen fibreoptic tube in thoracic surgery
Objective: The double-lumen fibreoptic tube Vivasight ETView® is a new tool that allows lung isolation without the use of a fibrescope. The aim of the study was to evaluate the success and complication rates of its insertion in thoracic surgery procedures.
Design: Prospective observational study (clinical audit).
Settings: Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital.
Material and methods: We evaluated the success rate, speed of insertion, incidence of malposition and other complications associated with the insertion of a fibreoptic double-lumen tube in 65 patients scheduled for thoracic surgery requiring separation of the lungs.
Results: The tube was successfully inserted in 64 of 65 patients (98.5%). One patient (1.5%) experienced tube dislocation requiring subsequent repositioning using a flexible bronchoscope. The average speed of insertion was 23.4 (± 4.67) seconds. We did not observe any significant differences in the insertion success rates between *experienced anaesthesiologists and trainees.*
Conclusion: The double-lumen Vivasight ETView® fibreoptic cannula is a good tool for the separation of the lungs in thoracic anaesthesia. It is also suitable for educational purposes. .

KEYWORDS

thoracic anaesthesia – double-lumen fibreoptic tube – Vivasight ETView® – insertion success rate

ÚVOD

Rutinním zajištěním dýchacích cest u většiny výkonů v hrudní chirurgii je zavedení biluminální endobronchiální kanyly a selektivní ventilace plic s řízeným kolapsem plíce na operované straně. Mezi tyto výkony patří především lobektomie, pneumonektomie, neanatomické resekce, revize hrudní dutiny pro pneumotorax nebo hemotorax, stenózy trachey, resekční výkony na jícnu, transplantace plic a řada dalších. Správné umístění a bezpečná poloha biluminální kanyly vyžaduje velkou erudici a zkušenost anesteziologa, který se často neobejde bez fibroskopické kontroly. To klade nároky na materiálové vybavení flexibilními bronchoskopy vhodných velikostí a zvyšuje i časové nároky. Cílem této práce je zhodnotit úspěšnost a rychlost zavedení nové biluminální kanyly Vivasight ETView®, která má zavedenou optiku pod úrovní tracheálního lumen rourky.

SOUBOR A METODIKA

Práce popisuje zkušenost u 65 po sobě jdoucích pacientů, kteří byli od července 2013 do konce listopadu 2013 intubováni biluminální kanylou Vivasight ETView®. Jednalo se o klinický audit registrované zdravotnické pomůcky, Etická komise nemocnice byla informována a nepožadovala informovaný souhlas. Všichni pacienti podstoupili torakochirurgický operační výkon s nutností biluminální intubace a selektivní ventilace plic. Vivasight ETView® – DL (ETView Ltd., Misgav, Izrael) je levostranná endobronchiální kanyla s dvojím lumen (obr. 1), s přidaným video zařízením pro zpracování obrazů, se světelným zdrojem na hrotu a s integrovaným kabelem s konektorem. Zařízení je kompatibilní s ETView monitory a se zdravotnickými NTSC video monitory. Reálný obraz z dýchacích cest (obr. 2) je přenášen na obrazovku monitoru. Všem pacientům byla podána identická kombinovaná anestezie 1% propofolem na úvod, sufentanilem, rokuroniem a izofluranem ve vydechované koncentraci 0,6–1,0 % aO, 1% bupivakainem podaným do epidurálního katétru. Dávky intravenózních anestetik a bupivakainu byly podávány podle tělesné hmotnosti pacientů. Jejich základní demografické údaje jsou souhrnně uvedeny v tabulce 1. Pacienti byli po ukončení operačního výkonu buď extubováni na sále, nebo přeintubováni klasickou jednoluminnou endotracheální kanylou a přeloženi k pokračující umělé plicní ventilaci na resuscitační oddělení. Sledovali jsme počet selhání při zavedení a čas do definitivního usazení kanyly.

Tab. 1 Údaje o pacientech (průměrná hodnota a SD)

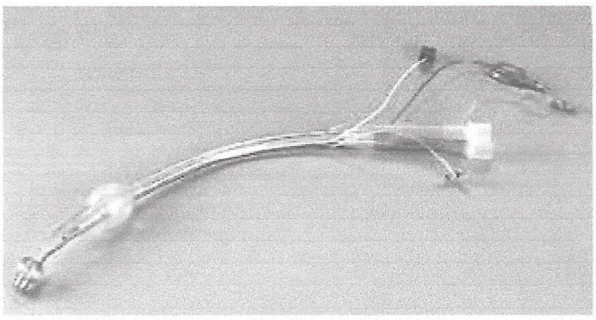
	Kohorta pacientů
Pohlaví M:Ž	39 : 26
věk (v letech)	58,6 ± 15,36
BMI	24,5 ± 2,99
ASA	2,5 ± 0,89
Mallampati	1,7 ± 0,67
Čas do zavedení (s)	23,4 ± 4,67
Počet selhání	1

VÝSLEDKY

Základní charakteristika pacientů je uvedena v tabulce 1. Intubace biluminální kanylou Vivasight ETView® je – podobně jako s klasickou DL kanylou – technicky nenáročná. Obraz z dýchacích cest je přenášen na monitor v dobré kvalitě. Dává přehledné informace o anatomii dýchacích cest i o místě definitivního usazení. S kanylou se dobře manipuluje. Nevyžaduje následnou fibroskopickou kontrolu. Čas do definitivního usazení se u erudovaného anesteziologa a anesteziologa v přípravě zásadně nelišil a nepřesáhl 30 sekund. V jednom případě došlo z důvodu nedostatečné fixace kanyly při polohování pacienta k její dislokaci, správná poloha byla následně upravena pod bronchoskopickou kontrolou.

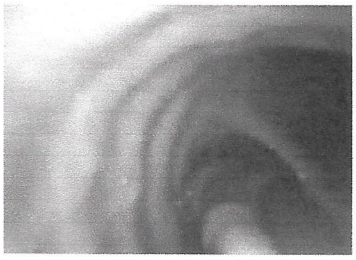
DISKUSE

Prokázali jsme, že kanylu Vivasight ETView® je možné použít jako alternativu klasické biluminální kanyly v hrudní anestezii. Není nutné použít fibroskop a pro méně zkušené anesteziology je pravděpodobně vhodnější technickou i výukovou variantou ke klasické biluminální kanyle. Doposud nebyla publikována žádná práce, se kterou by bylo možné naše pozorování srovnat. V současné době probíhají 2 studie (Prospective, Randomized Clinical Trial Evaluating the ETView Double-



Obr. 1 Biluminální levostranná fibrooptická rourka Vivasight ETView®

Lumen Tube a Assesment of the ETView Double-Lumen Tube – www.clinicaltrials.gov), jejichž výsledky však nejsou v tuto chvíli k dispozici. Limitací naší práce je relativně malý počet pacientů a absence kontrolní skupiny k přesnějšímu porovnání s klasickou biluminální kanylou. Z tohoto důvodu bude provedena ve spolupráci s KARIM 1. LF UK VFN prospektivní multicentrická randomizovaná studie, která tyto nedostatky odstraní.



Obr. 2 Kamera umístěná pod tracheálním ústím rourky snímá bifurkaci a odstup pravého hlavního bronchu

Největší nevýhodou nejčastěji používaného postupu – intubace biluminální endobronchiální kanylou je především nutnost verifikace její správné pozice optickou kontrolou bronchoskopem. To je jednak časově náročné a vyžaduje to i adekvátní přístrojové vybavení [1]. Fibrooptická biluminální kanyla spojuje výhody klasické biluminální kanyly a bronchoskopu. Díky videozařízení na hrotu kanyly má intubující lékař po celou dobu zavádění kanyly až do jejího definitivního usazení vizuální kontrolu anatomických poměrů v dýchacích cestách [2, 3]. Fibrooptickou SL (single lumen) kanylu lze zavádět také skrz laryngální masku Fastrach, což může být přínosné v situacích s primárně obtížnější laryngoskopií [4]. Mezi nevýhody rourky Vivasight ETView® patří nedostatečně účinný způsob čištění optiky bočním ostřikem, především u pacientů s velkým množstvím vazkého hlenu v dýchacích cestách (např. cystická fibróza) nebo při krvavé sekreci.

ZÁVĚR

Kanyla Vivasight ETView® je vhodnou alternativou k zajištění dýchacích cest v hrudní chirurgii. K jejímu bezpečnému usazení není potřeba fibroskop, což velmi zjednodušuje manipulaci v dýchacích cestách a zkracuje dobu přípravy pacienta do chirurgické incize. Je velmi cennou pomůckou v edukaci selektivního zajištění dýchacích cest.

LITERATURA

1. **Seymour, A. H., Prasat B., McKenzie, R. J.** Audit of double-lumen endobronchial intubation. *Br. J. Anaesth.*, 2004, 93, p. 525–527.

2. **Giglio, M., Oreste, D., Oreste, N.** Usefulness of ETView TVT endotracheal tube for correct positioning of bronchial blockers in left lobectomy: an easy and safe combination. *Minerva Anestesiol.*, 2009, 75, p. 1–4.

3. **Huitink, J. M., Koopman, E. M., Bouwman, R. A., Craenen, A., Verwoert, M., Krage, R., Visser, I. E., Erwteman, M., van Groeningen, D., Tinino, R., Schauer, A.** Tracheal intubation with a camera embedded in the tube tip (Vivasight(™)). *Anaesthesia.*, 2013, 68, p. 74–78.

4. **Gaitini, L. A., Yanovski, B., Mustafa, S., Hagberg, C. A., Mora, P. C., Vaida S. J.** A feasibility study using the VivaSight Single Lumen™ to intubate the trachea through the Fastrach laryngeal mask airway: a preliminary report of 50 cases. *Anesth. Analg.*, 2013, 116, p. 604–608.

Konflikt zájmů: V průběhu psaní tohoto článku nedošlo ze strany autora a spoluautorů ke konfliktu zájmů.

Certifikace kanyly Vivasight ETView ®: FDA, CE (MDD 93/42/EEC), ISO 9001:2000, ISO 13485:2003.

Do redakce došlo dne 31. 1. 2014.
Do tisku přijato dne 2. 4. 2014.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Tomáš Vymazal, Ph.D.
KARIM 2. LF UK ve FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: tomas.vymazal@fnmotol.cz

STUD. PNEUMOL. PHTHISEOL., 73, 2013, č. 5, s. 174–178

Plicní alveolární protenóza: Laváž celých plic s podporou mimotělní membránové oxygenace

F. Petřík[1], A. Grandcourtová[1], M. Krečmerová[2], T. Vymazal[2], F. Mošna[2], V. Bicek[2], M. Lekeš[3], M. Marel[1]

[1]Pneumologická klinika, 2. LF UK a FN v Motole,
[2]Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 2. LF UK a FN v Motole,
[3]Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství, 2. LF UK a FN v Motole

SUMMARY

Pulmonary alveolar proteinosis: Whole lung lavage with the support of extra-corporal membrane oxygenation

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare condition characterised by an excessive production of alveolar surfactant filling the alveoli and leading to a diffusion defect and respiratory insufficiency. The number one treatment is a whole lung lavage, during which the pathological masses are washed out by a large volume of saline. The presented case history concerned a patient with a seriously advanced condition, which precluded the use of the common technique of single lung ventilation ensuring sufficient oxygenation during the procedure. Therefore it was necessary to use extra-corporal membrane oxygenation (ECMO). To our knowledge, it was the first use of whole lung lavage with the support of ECMO in the Czech Republic.

Keywords: pulmonary alveolar proteinosis, whole lung lavage, extra-corporal membrane oxygenation

SOUHRN

Plicní alveolární proteinóza (PAP) je vzácné onemocnění, charakterizované nadměrnou tvorbou plicního surfaktantu, který vyplňuje alveoly a vede k poruše difuze a respirační insuficienci. Léčbou první volby je laváž celých plic, při které se patologické hmoty z alveolů odstraňují výplachem velkým množstvím fyziologického roztoku.

V kazuistice referujeme o pacientce s pokročilým onemocněním, které neumožňovalo použít běžnou techniku, při které sycení krve kyslíkem zajišťuje jedna ventilovaná plíce, proto bylo nutno použít extrakorporální membránovou oxygenaci (ECMO). Dle dostupných informací jde o první provedení laváže celých plic s podporou ECMO v ČR.

Klíčová slova: plicní alveolární proteinóza, laváž celých plic, extrakorporální membránová oxygenace

ÚVOD

Plicní alveolární proteinóza (PAP) je vzácné onemocnění, jehož příčinou je porucha homeostázy alveolárního surfaktantu, vedoucí k akumulaci proteino-lipidového materiálu v alveolech s následnou poruchou difuze.

V 90 % případů se jedná o autoimunitní onemocnění s přítomností protilátek proti GM-CSF (granulocyte/macrophage colony-stimulating factor), označované jako autoimunitní (primární) plicní alveolární proteinóza. Dalšími, méně častými příčinami jsou mutace genu pro GM-CSF (kongenitální forma onemocnění), mutace genu pro surfaktantové proteiny (PAP podobná onemocnění) či příčiny sekundární při asociaci s jiným základním onemocněním. Jedná se především o lymfoproliferativní onemocnění a solidní nádory, dále expozici anorganickým prachům a polékové postižení (např. imunosupresiva, amiodaron) [1,2].

Základní léčebnou metodou PAP je bronchoalveolární laváž, při které se z alveolů patologický surfaktant vyplachuje velkým množstvím fyziologického roztoku. Vyplachovat lze jednotlivé segmenty nebo laloky, ale za nejúčinnější je považována laváž celých plic.

V kazuistice popisujeme případ pacientky, které byla terapeutická laváž opakovaně provedena na jiném pracovišti bez výraznějšího efektu a která se na naši kliniku dostala v tak těžké respirační insuficienci, že laváž běžnou technikou nebyla možná.

KAZUISTIKA

Osobní anamnéza: Žena 45 let, exkuřačka 1 rok, kuřácká expozice 20 pack-years, manipulační dělnice v prašném prostředí, doma chová slepice, králíky a psy. V osobní anamnéze operace varixů dolních končetin, operační odstranění ledvinného kamene, zánět ledvin v květnu 2012. Od února 2013 bolesti velkých kloubů nejasné etiologie, v.s. při dekompenzaci poruchy centrace páteře a pletenců kloubů, možný též podíl venostázy, přímá souvislost se základním onemocněním či jiné systémové onemocnění málo pravděpodobné.

Nynější onemocnění: Od dubna 2012 progrese námahové dušnosti, dušnost při malé námaze, neproduktivní kašel, snímek hrudníku se zmnožením intersticiální kresby. V červnu 2012 byla vyšetřena na Pneumologickém oddělení nemocnice České Budějovice, stanovena diagnóza plicní alveolární proteinózy na základě nálezu na počítačové tomografii s vysokou rozlišovací schopností (HRCT) a dle bronchoalveolární laváže (BAL). Biopsie plic nebyla pro respirační insuficienci provedena, ani nebyly vyšetřeny protilátky proti GM-CSF. Dle dokumentace byla léčena postupně laváží pravé plíce s nutností následné 3 denní umělé plicní ventilace (UPV) a levé plíce bez komplikací objemy 13 a 28 litrů v červnu 2012. Další terapeutická laváž v srpnu 2012 pravého plicního křídla, v září 2012 levého plicního křídla (4 litry), v říjnu 2012 pravého plicního křídla (4 litry), v lednu 2013 levého plicního křídla.

Přes uvedenou terapii progredovala respirační insuficience I. typu, od 8/2012 klidové saturace hemoglobinu kyslíkem (SpO_2) na vzduchu kolem 80 %. Tehdy byla zahájena dlouhodobá domácí oxygenoterapie (DDOT) koncentrátorem kyslíku průtokem 6 litrů/min.

V červnu 2012 jedenkrát z BALu vykultivováno *Mycobacterium intracellulare*, kontrolní odběry opakovaně negativní, krátkodobě byla léčena kombinací rifampicin, ethambutol, clarithromycin, vysazeno pro elevaci transamináz.

V lednu 2013 progrese HRCT nálezu i respirační insuficience s klidovou saturací bez oxygenoterapie 72 %, v březnu 2013 pravostranná kardiální subkompenzace při základním onemocnění.

V březnu 2013 byla pacientka přijata na Pneumologickou kliniku FN Motol. Při přijetí klidově na kyslíku bez dušnosti, dušná při pohybu na lůžku a při jídle, poslechově při bazích krepitus, otoky DK do 2/3 bérců.

Z výsledků: Biochemie včetně CRP v normě, krevní obraz v normě, základní imunologické parametry v normě. Skiagram hrudníku – zmnožená intersticiální kresba s maximem ve středních a dolních plicních polích bilaterálně. HRCT hrudníku – pokročilý obraz „crazy paving" bilaterálně. Krevní plyny (KP) – arterializovaná krev pO2 6,36 kPa, pCO2 3,6 kPa, SpO_2 O2 85,6 % při DDOT 6 l/min. Funkční vyšetření – TLC 75% náležitých hodnot (n.h.), RV 102 % n.h. TLCO SB 26,7 % n.h.

Byla indikována oboustranná laváž celých plic, vzhledem k těžké respirační insuficienci s podporou mimotělní membránové oxygenace (ECMO), která byla provedena 7. 3. 2013. Postupovali jsme dle doporučení American College of Chest Physicians z roku 2009 [3].

Na operačním sále byla zahájena neinvazivní monitorace životních funkcí, vstupní hodnoty – sinusový rytmus 90/min, krevní tlak 160/90 Torr, SpO_2 při atmosférickém kyslíku 80 %. Do v. cubitalis l.dx byla zavedena periferní kanyla G 18. K úvodu do anestézie byl použit remifentanil v dávce 0,25 ug/kg/min, propofol v dávce 180 mg, nervosvalová relaxace byla zajištěna rokuroniem v dávce 70 mg. Tracheální intubace provedena levostrannou biluminální rourkou velikosti 37 Ch bez karinálního háku, její poloha zkontrolována bronchoskopicky. Zaveden permanentní močový katétr. Pacientka byla ventilována objemově řízenou ventilací režimem VCV – Vt při oboustranné ventilaci 480 ml, dechová frekvence 10 dechů/minutu, poměr I : E 1 : 2, PEEP 5 cm H_2O, FiO_2 zpočátku nutná 1,0. Ventilační režim byl do zavedení veno-venózní extrakorporální membránové oxygenace (v-v ECMO) upravován dle aktuálních hodnot SpO_2 a $ETCO_2$. Anestézie byla vedena jako TIVA (totální intravenózní anestézie) propofolem v dávce 3 mg/kg/hod a remifentanilem v dávce 0,16 ug/kg/min. Výkon byl zajištěn antibiotikem cefotaxim v dávce 2 g po 6 hodinách.

Do levostranné v. jugularis interna zaveden centrální žilní katétr 8,5 Fr × 20 cm, 4-lumen. Jako rezervní vstup pro eventuální invazivní monitorování hemodynamiky Swan-Ganzovým katétrem nebo nutnost vysokoobjemové volumoterapie byl zaveden do levostranné v. subclavia sheath 8,5 Fr × 10 cm. Pro přímé měření arteriálního tlaku byl zaveden do levostranné a. radialis katétr 20 Ga × 8 cm. Na echokardiografickém vyšetření srdce nález normální kinetiky pravé i levé komory, bez chlopenních vad nebo separace perikardu. Sonograficky ověřena poloha a šíře obou vnitřních jugulárních a femorálních žil. Do pravostranné v. jugularis interna zavedena přívodná kanyla pro veno-venózní extrakorporální membránovou oxygenaci (v-v ECMO), odvodná kanyla zavedena do pravostranné v. femoralis. Na ECMO byl dle tělesného povrchu pacientky (BSA) 1,79 m² nastaven vypočtený průtok 4 837 ml/min. Při dosažení průtoku 4 500 ml/min a FiO_2 na ECMO 0,8 byl adekvátně upraven ventilační režim VCV (snížení FiO_2 a ventilačních objemů). Následně bylo zavedeno teplotní čidlo do jícnu. V pravidelných intervalech bylo kontrolováno ACT (activated clotting time) a bolusy heparinu udržováno v rozmezí 160–200 sekund.

Po fixaci kanyl pro ECMO byla pacientka polohována nejprve na pravý bok. Bronchoskopicky byla znovu zkontrolována poloha biluminální rourky a ponořením pod vodu byla zkontrolována těsnost obou manžet. Operační stůl uveden do anti-Trendelenburgovy polohy (hlavou výše, sklon 20 stupňů) a do výše uložené levé plíce bylo napuštěno prvních 1 000 ml fyziologického roztoku, ohřátého na 37 °C. Potom po dobu 4 minut byly prováděny manuální fyzioterapeutické techniky. Vzhledem k respirační pasivitě pacientky byly uplatněny poklepové posturální masáže a vibrační techniky s cílem, co nejefektivněji uvolnit akumulované surfaktantové komponenty od stěn alveolů a bronchiolů. Postupovalo se v tomto sledu: dolní a horní ventrální hrudní kvadrant, následně laterální a dorzální část levého hemitoraxu. Levá horní končetina byla polohována v téměř 90° flexi a abdukci v ramenním kloubu. Levá lopatka polohována do abdukce pomocí protrakce ramene pro odkrytí větší plochy dorzální části hrudního koše.

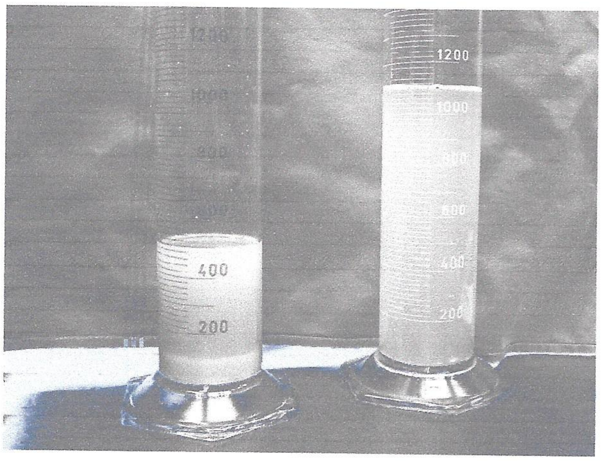
Poté byla pacientka uvedena do Trendelenburgovy polohy (hlavou níže) a tekutina z plíce byla vypuštěna samospádem do odměrné nádoby. Tento postup byl prováděn opakovaně. Zpočátku byla vypouštěná tekutina silně zkalená, žlutobílá s vločkami, které ve sběrném válci sedimentovaly, postupně docházelo k jejímu odbarvování, v posledních porcích vytékala lehce opaleskující čirá tekutina.

Po ukončení proplachu levé plíce byla pacientka polohována na levý bok a stejným způsobem byla ošetřena pravá plíce. Do levé plíce bylo celkem podáno 15 000 ml fyziologického roztoku, návrat byl 14 530 ml, rozdíl činil 470 ml. Do pravé plíce bylo aplikováno 12 000 ml fyziologického roztoku, návrat 11 680 ml, rozdíl 320 ml. Lavážní tekutina vyšetřena bakteriologicky s negativním nálezem, PCR diagnostika na mykobakterie byla též negativní.

Během výkonu docházelo ojediněle k supraventrikulárním a polytopním komorovým extrasystolám, které neovlivňovaly hemodynamiku. Byla korigována tělesná teplota a dle aktuálních výsledků také iontogram zejména kalémie a hladina magnezia. Diuréza byla podporována kontinuálně podávaným furosemidem v dávce 15 mg/hod., k udržení dostatečného perfuzního tlaku MAP okolo 75 Torr byl podáván noradrenalin v dávce 0,10–0,15 ug/kg/min.

Oxygenace během výkonu. Vstupní hodnota paO2 byla při příjezdu pacientky na sál 6,36 kPa, SpO_2 80 %. Po úvodu do anestézie a zavedení UPV s FiO_2 1,0 stoupá SpO_2 k 93 %. Po napojení na v-v ECMO (FiO_2 0,8) byla hodnota paO_2 39,78 kPa, SaO_2 100 %. Hodinu a půl od začátku laváže první (levé) plíce klesá paO_2 k hodnotě 16,16 kPa, SaO_2 98 %. Laváž levé plíce trvala 3 hodiny a 45 minut a po jejím ukončení byla hodnota paO_2 11,59 kPa, SaO_2 95,5 %. Od celkové doby laváže nutno odečíst cca 45 min, kdy řešena dislokace kanyly v pravé jugulární žíle. Laváž pravé plíce trvala 2 hodiny a 30 min a po jejím ukončení byla hodnota paO_2 13,62 kPa, SaO_2 97,7 %. Průtok na v-v ECMO byl stále udržován v maximálních hodnotách (3 500–4 000 ml/min) tak, aby přes v tu dobu nefunkční plíce, protékalo co nejmenší množství desaturované zkratové krve. Hodnota FiO_2 na ECMO byla nastavována dle aktuální saturace mezi 0,6–0,8. Je tedy zřejmé, že bez použití veno-venózní ECMO by v průběhu oboustranné laváže mohlo docházet až k život ohrožující hypoxii. Nebezpečná je také neschopnost eliminace CO_2 s následným vznikem respirační acidózy. Hodnota pCO_2 korigována průtokem plynů ve směšovači na ECMO.

Obrázek 1: Lavážní tekutina. Vlevo první porce obsahující sedimentující patologické hmoty vypláchnuté z alveolů, vpravo poslední porce po proplachu 15 litry fyziologického roztoku, obsahující čirou lehce opaleskující tekutinu.



Po ukončení proplachu obou plic byla pacientka reintubována klasickou tracheální rourkou 7,5 s těsnící manžetou. Byla provedena bronchoskopie s odsátím malého množství zbytkové tekutiny. Kardiopulmonálně stabilizovaná pacientka v pokračující analgosedaci a na podpoře v-v ECMO byla převezena na KARIM FN Motol k další péči. Zde v průběhu prvních hodin postupně zhoršení oxygenace, diagnostikován levostranný pneumotorax, pro který zaveden pleurální drén. Poté promptní úprava stavu. Z důvodu hypervolémie a nedostatečné diurézy téhož dne zahájena CRRT (kontinuální metoda náhrady funkce ledvin). V průběhu dalších tří dnů postupně ukončena CRRT i v-v ECMO, následně pak ventilační weaning. 9. den hospitalizace na KARIM extubována, pro horší oxygenaci s hypoxemickým indexem okolo 200 intermitentní potřeba neinvazivní ventilace. 11. den po výkonu pacientka přeložena na Pneumologickou kliniku FN Motol k další péči.

Při přijetí na Pneumologickou kliniku je pacientka mobilní bez dopomoci, SpO_2 92,6 %, krevní plyny bez kyslíku pH 7,475, pCO2 3,98 kPa, pO2 8,19 kPa, na snímku hrudníku výrazná redukce zmnožené intersticiální kresby. Na HRCT hrudníku intesticiální změny při alveolární proteinóze, jemné zesílení interlobulárních sept, lehké zvýšení denzity parenchymu charakteru mléčného skla, výrazné zlepšení CT obrazu v porovnání s lednem 2013, mírné rozšíření lumen bronchů v dolních lalocích. Během pobytu probíhala intenzivní dechová rehabilitace – kondiční cvičení s využitím proprioceptivní neuromuskulární facilitace (PNF), cviky pro aktivaci hlubokého stabilizačního systému, cvičení pro korekci postury a dechového stereotypu, kondiční chůze a jízda na rotopedu.

21. den po výkonu pacientka dimitována, bez potřeby oxygenoterapie při běžné činnosti, 6-MWT 220 m bez zastavení, SpO_2 95 % bez kyslíku, TLC 89,9 % n.h., RV 108,8 % n.h., TLCO SB 53,9% n.h.

Ambulantní kontrola 2 měsíce po výkonu. Pacientka se cítí dobře, kyslík nepotřebuje, nekašle, chodí na procházky, uklízí, uvaří, vypere. KP arterializovaná krev bez kyslíku: pH 7,437, pCO2 3,69, pO2 9,16, SpO2 96 %. Funkční vyš: VC 90 % n.h. (28.3.13 81% n.h.), FEV_1 93 % n.h. (87 % n.h.), FEV 1% VC 86 (88), TLC 94 % n.h., (89 % n.h.), RV 109 % n.h. (108 % n.h.), TLCO SB 67 % n.h. (48 % n.h.), TLCO VA 80 % n.h. (61 % n.h.)

DISKUZE

Plicní alveolární proteinózu poprvé popsal Rosen v roce 1958 [4]. Jedná se o vzácné onemocnění, incidence se odhaduje na 0,49 a prevalence na 6,2 případů na milión obyvatel [5], což je více, než se dříve předpokládalo [6]. Postiženi jsou převážně mladší jedinci ve věku 30–50 let, dvakrát častěji muži než ženy, častěji také kuřáci [1,5].

Typickým projevem je progredující námahová dušnost, neproduktivní kašel, u třetiny pacientů paličkovité prsty. Prvním projevem může být i akutní respirační infekt s febriliemi. Nejčastější komplikací jsou oportunní infekce (mykózy, nokardióza, mykobakteriózy) způsobené poruchou funkce alveolárních makrofágů a zároveň systémovou poruchou obranyschopnosti v důsledku současného vlivu antiGM-CSF na neutrofily. Poslechový nález může být normální nebo jsou přítomny krepitace. Průměrná doba od začátku příznaků do potvrzení diagnózy je 7 měsíců.

Diagnostika je většinou založena na typickém CT a HRCT obraze a mléčném charakteru bronchoalveolární lavážní tekutiny. V histologickém obraze (transbronchiální či chirurgická biopsie) jsou alveoly vyplněné eozinofilním PAS (periodic acid-Schiff) pozitivním granulárním acelulárním materiálem. Často jsou přítomny i velké pěnovité makrofágy. Alveolární architektura je zachována. Surfaktantový protein může být detekován imunohistochemicky, v elektronové mikroskopii jsou patrná osmiofilní tělíska odpovídající denaturovanému surfaktantu. Při vyšetření krevních plynů je patrná respirační insuficience I. typu a zvýšený alveolo-arteriální gradient (A-a gradient). Funkčně je přítomna restrikce a porucha difuze. Na rtg hrudníku jsou patrné bilaterální infiltráty, často perihilózně. Pro CT obraz je typické tzv. „crazy paving", místa s obrazem mléčného skla a zesílením interlobulárních sept a místa s normálním obrazem. Typicky mléčná bronchoalveolární lavážní tekutina v cytologickém obraze obsahuje acelulární drť i pěnovité makrofágy. Diagnostické je zvýšení protilátek proti GM-CSF v BALu.

První linií léčby PAP je bronchoalveolární laváž, kterou zavedl Ramirez v r. 1963 [7], spočívající v mechanickém odstranění patologických hmot z alveolů výplachem fyziologickým roztokem. Léčba není indikována u všech pacientů – asi 5–7 % případů regreduje spontánně, někteří pacienti jsou pouze sledováni, laváž se provádí u 54–90 % případů onemocnění [8]. Technika laváže není plně standardizována. Na většině pracovišť se provádí laváž celých plic (whole lung lavage – WLL). Výkon vyžaduje celkovou anestezii se selektivní plicní ventilací, při které se sekvenčně vyplachují obě plíce velkým množstvím fyziologického roztoku. Interval mezi ošetřením první a druhé plíce je několik dní. Zhruba u dvou třetin pacientů je jedna WLL dostatečná k plné remisi či dlouhodobému zlepšení [9]. Ilustrují to např. zkušenosti z Pavie, Itálie, sledováno 81 pacientů v letech 1989–2011, 29 bez potřeby laváže, 44 pacientů podstoupilo laváž, z toho u 31 postačila WLL jednorázově, u 13 bylo nutno ji provést opakovaně, pouze u 5 pacientů více než 2× [8].

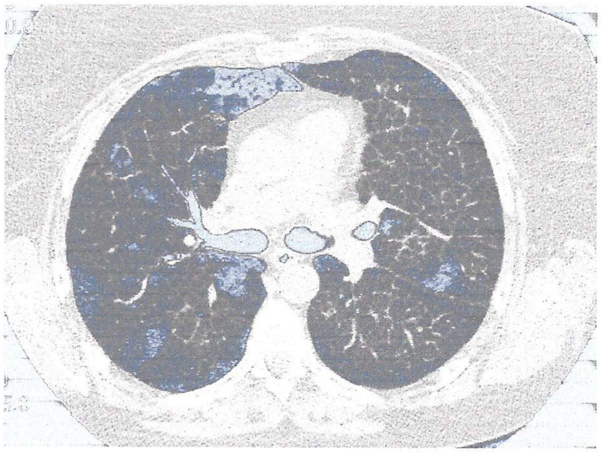
Zajímavý je soubor 241 pacientů z Číny, z nichž 142 bylo léčeno laváží, přičemž WLL a laváž menšího rozsahu byly použity v poměru 1 : 1, v obou skupinách podobné výsledky, většina pacientů potřebovala jen jeden zákrok [10].

Pacienti nereagující na WLL jsou pak kandidáty léčby v podobě substituce GM-CSF (v subkutánní či inhalační podobě), biologické léčby (rituximab – monoklonální protilátka proti CD20 antigenu B-lymfocytů) či plazmaferézy. Přes současné terapeutické možnosti u části pacientů onemocnění přesto progreduje a jedinou možností je pak zvážení indikace transplantace plic [9].

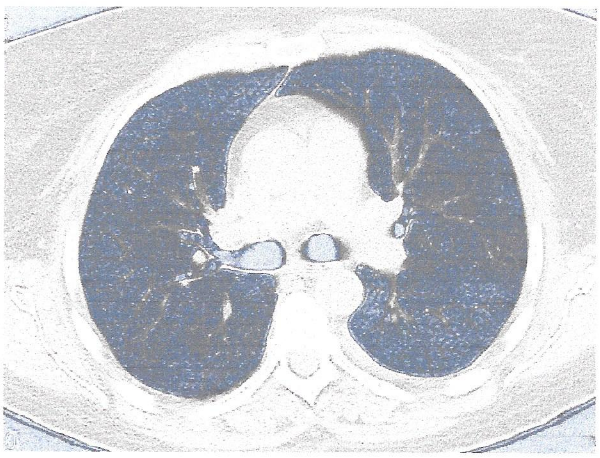
U pokročilých stadií PAP není při selektivní ventilaci jedna plíce schopna zajistit dostatečnou oxygenaci, což neumožňuje provedení WLL obvyklou technikou. Situaci lze řešit použitím ECMO, které oxygenaci během výkonu zajistí. V literatuře se vyskytují pouze ojedinělá sdělení o použití ECMO při WLL [11–15]. V ČR byla WLL u PAP již několikrát provedena [16–17], dle dostupných informací však dosud nikdy s podporou ECMO.

U naší pacientky by bez mimotělní oxygenace výkon vzhledem k pokročilé respirační insuficienci nemohl být vůbec proveden, což by vedlo k terminálnímu respiračnímu selhání v krátké době. Použití ECMO umožnilo nerušený průběh výkonu, při kterém mohly být při jedné anestezii ošetřeny

Obrázek 2: CT před výkonem. Místa s obrazem mléčného skla a zesílením interlobulárních sept střídající se s normálním obrazem, tzv. „crazy paving".



Obrázek 3: CT 3 týdny po výkonu. Jemné zesílení interlobulárních sept, lehké zvýšení denzity parenchymu charakteru mléčného skla, výrazné zlepšení CT obrazu.



obě plíce. Po WLL došlo k vymizení dušnosti, výraznému ústupu CT nálezu, vzestupu pO_2 i zlepšení difuze. Při kontrole po 2 měsících byl efekt ještě výraznější.

Není jasné, proč předchozí laváže neměly efekt, přestože množství tekutiny bylo při prvé aplikaci dostatečné. Výkony však byly prováděny na jiném pracovišti, není nám přesně známa použitá technika. Velký význam přikládáme razantní poklepové fyzioterapii, po které se uvolňovaly zpočátku až kousky patologických hmot.

Pneumotorax a pleurální výpotek, které patří k běžným komplikacím WLL, byly rychle zvládnuty. Poněkud delší dobu trvalo odpojování od ECMO a od UPV, přechodně bylo nutno použít NIV. Problémy s odpojováním byly dle dokumentace i při předchozích anesteziích.

WLL tedy byla úspěšná, nicméně další vývoj onemocnění je nejistý, v úvahu při opětném zhoršování připadají i další výše uvedené léčebné možnosti.

Na základě této zkušenosti i literárních údajů doporučujeme u symptomatické PAP provedení WLL. Výkony je vhodné centralizovat na pracoviště, která mají příslušné personální a materiální vybavení včetně možnosti použít ECMO.

LITERATURA

1. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166(2):215–235.
2. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 2003; 349(26):2527–2539.
3. Michaud G, Reddy C, Ernst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. Chest 2009; 136(6):1678–1681.
4. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 1958; 258(23):1123–1142.
5. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(7):752–762.
6. Ben-Dov I, Kishinevski Y, Roznman J, Soliman A, Bishara H, Zelligson E, Grief J, Mazar A, Perelman M, Vishnizer R, Weiler-Ravel D. Pulmonary alveolar proteinosis in Israel: ethnic clustering. Isr Med Assoc J 1999; 1(2):75–78.
7. Ramirez J, Schultz RB, Dutton RE. Pulmonary Alveolar Proteinosis: a New Technique and Rationale for Treatment. Arch Intern Med 1963; 112:419–431.
8. Campo I, Mariani F, Rodi G, Paracchini E, Tsana E, Piloni D, Nobili I, Kadija Z, Corsico A, Cerveri I, Chalk C, Trapnell BC, Braschi A, Tinelli C, Luisetti M. Assessment and management of pulmonary alveolar proteinosis in a reference center. Orphanet J Rare Dis 2013; 8:40.
9. Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H, Hilberg O. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: treatment options in year 2013. Respirology 2013; 18(1):82–91.
10. Xu Z, Jing J, Wang H, Xu F, Wang J. Pulmonary alveolar proteinosis in China: a systematic review of 241 cases. Respirology 2009; 14(5):761–766.
11. Sivitanidis E, Tosson R, Wiebalck A, Laczkovics A. Combination of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and pulmonary lavage in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 15(3): 370–372.
12. Centella T, Oliva E, Andrade IG, Epeldegui A. The use of a membrane oxygenator with extracorporeal circulation in bronchoalveolar lavage for alveolar proteinosis. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2005; 4(5):447–449.
13. Cai HR, Cui SY, Jin L, Huang YZ, Wang ZY, Cao B, Mu GH, Wang ED, Zhou XM. Pulmonary alveolar proteinosis treated with whole-lung lavage utilizing extracorporeal membrane oxygenation: a case report and review of literatures. Chin Med J (Engl) 2004; 117(11):1746–1749.
14. Sihoe AD, Ng VM, Liu RW, Cheng LC. Pulmonary alveolar proteinosis in extremis: the case for aggressive whole lung lavage with extracorporeal membrane oxygenation support. Heart Lung Circ 2008; 17(1):69–72.
15. Hasan N, Bagga S, Monteagudo J, Hirose H, Cavarocchi NC, Hehn BT, Kavuru MS. Extracorporeal membrane oxygenation to support whole-lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: salvage of the drowned lungs. J Bronchology Interv Pulmonol 2013; 20(1):41–44.
16. Homolka J, Jansa P, Stříteský M, Vaněk I. První úspěšná léčebná plicní laváž u plicní alveolární proteinózy v České republice. Časopis lékařů českých 2001; 140(13):406–408.
17. Mrozek Z, Marek O, Kirchnerová M. Plicní alveolární proteinóza a anestezie u celkové plicní laváže. Praha, 19.–21. 9. 2007 [abstrakt]. I. česko-slovenský kongres intenzivní medicíny dospělých a dětí, Praha, 19.–21. září 2007: sborník abstrakt 2007; 125–125.

Došlo: 22. 7. 2013

Adresa:
Doc. MUDr. František Petřík
Pneumologická klinika, 2. LF UK a FN v Motole
V úvalu 84
155 00 Praha 5
Česká republika
e-mail: frantisek.petrik@fnmotol.cz

89

Krecmerova et al. BMC Anesthesiology (2015) 15:173
DOI 10.1186/s12871-015-0152-3

BMC Anesthesiology

CASE REPORT Open Access

Extracorporeal membrane oxygenation to support repeated whole-lung lavage in a patient with pulmonary alveolar proteinosis in life threatening dyspnoe – a case report

Martina Krecmerova[1,2], Frantisek Mosna[1,2], Vladimír Bicek[1,2], Frantisek Petrik[3], Alzbeta Grandcourtova[3], Marek Lekes[4] and Tomas Vymazal[1,2*]

Abstract

Backgroud: Pulmonary alveolar proteinosis is a rare disorder that is characterized by a large accumulation of lipoproteinaceous material within the alveoli. This causes respiratory failure due to a restriction of gas exchange and changes in the ventilation/perfusion ratio. Clinical symptoms are variable and depend on the severity of damage of the lung parenchyma. Treatment method is whole-lung lavage, where the accumulated lipoproteinaceous material is removed using large quantities of saline.

Case presentation: This case report describes a 45 year old patient with advanced pulmonary alveolar proteinosis. Due to the presence of severe global respiratory insufficiency, this patient could not undergo the classic whole-lung lavage using a double-lumen tube and selective lung ventilation. The whole-lung lavage was performed with the support of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. A total of 27 l of warm saline was used.

Conclusion: According to the current published literature, whole-lung lavage with extra-corporeal membrane oxygenation support is a very rare treatment method. Even when taking into account all of the risks associated with whole-lung lavage and v-v extracorporeal membrane oxygenation support, we found that this technique is very effective and, without a doubt, it saved the life of our patient.

Keywords: Pulmonary alveolar proteinosis (PAP), Whole-lung lavage (WLL), Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), General anesthesia (GA)

Background

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare disorder first described by Rosen and colleagues in 1958 [1]. This disease is characterized by an accumulation of phospholipoproteinaceous material inside the alveoli due to a disruption in surfactant homeostasis. The prevalence of PAP is estimated to be around 4 cases per 1 million. Males, smokers and persons between 30 and 50 years are most commonly affected. Symtoms include shortness of breath (dyspnea), cough and, in one third of cases, nail clubbing. Opportunistic bacterial and mycotic infections are common complications. There is a variable interindividual progression of this disease which can range from spontaneous recovery to terminal cardiorespiratory failure. Diagnosis is based on the results from bronchoalveolar lavage (BAL), histology and immunohistochemical tests, on the presence of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) antibodies and computer tomography (CT) or high resolution computer tomography (HRCT) results which typically shows areas of patchy ground-glass opacification and interlobular thickening, which together produce the "crazy paving pattern" [2, 3].

PAP can occur as an acquired disease (primary or idiopathic PAP) and then is characterized by the production

* Correspondence: tomas.vymazal@fnmotol.cz
[1]Department of Anaesthesiology and ICM, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague, PragueV Úvalu 84, 150 06Praha 5, Czech Republic
[2]Department of Anaesthesiology and ICM, 2nd Faculty of Medicine, Motol University Hospital, PragueV Úvalu 84, 150 06Praha 5, Czech Republic
Full list of author information is available at the end of the article

of GM-CSF antibodies, therefore is autoimmune in origin. Congenital forms of PAP are less commonly seen and they are caused by a mutated gene responsible for surfactant production or by a mutated receptor for GM-CSF. These forms can be treated with medical therapy (GM-CSF substitutes, biological treatment with monoclonal antibodies or plasmapheresis). Secondary forms of PAP are associated with other illnesses, mainly hematooncological diseases, exposure to anorganic materials (eg. silicone), or from side-effect of medication such as immunosuppresive drugs or amiodarone. Rarely, PAP can be a part of the aquired immune deficiency syndrome (AIDS).

The treatment of aquired forms of PAP are mainly bronchoalveolar lavage where the lungs are flushed out with large quantities of saline. This can be performed on individual lung segments, lobes or on the whole lung with possibility for longer pauses between each lavage treatment. The whole-lung lavage (WLL) has been described as the most effective method of treatment [2, 3].

Case presentation

This is a case report of a 45-year old female with a history of work exposure to a dusty environment. She was living on a farm where the hens, rabbits and dogs were present and also had a history of smoking 20 cigarettes a day for 19 years. The patient reported progressive worsening of the shortness of breath on exertion for the last year. A diagnosis of PAP was performed based on the HRCT and BAL results. One-sided lung lavage was repeatedly performed with the final procedure being complicated by acute respiratory failure and the need for mechanical ventilation. The therapeutic effect of the lavage treatments was short-lived and was followed by progression of the disease. Oxygen saturation on room air at rest (SpO2) was measured as low as 80 %. The patient was therefore dependent on a long-term home oxygen therapy. One year following the diagnose of PAP, SpO2 at rest on room air dropped to 72 %. The patient's health status began to deteriorate, withan insufficiency of the right heart developing and a Mycobacterium intracellular lung infection was diagnosed and was subsequently repeatedly treated with a combination of antibodies. High resolution computed tomography results showed a severe 'crazy paving' pattern bilaterally. Arterial blood gas on home oxygen therapy with O2 at 6L/min showed pO2 6.36 kPa and pCO2 3.6 kPa. Due to rapid disease progression and the presence of severe respiratory insufficiency, the patient was indicated for the bilateral lung lavage and the procedure was performed using veno-venous ECMO support. The protocol recommended by the American College of Chest Physicians from 2009 was followed during the performance of this treatment [4].

Upon admission to the operating theatre, non-invasive monitoring was commenced (electrocardiograph - ECG, non-invasive blood pressure measurement – NIBP, pulse oximetry). The initial values were as follows – sinus rhythm 90/min, NIBP 160/90 mmHg, SpO2 (on the room air) was 80 %. An 18 G peripheral venous cannula was placed to the right cubital vein. Induction to general anesthesia was commenced with remifentanil at 0.25 ug/kg/min, 180 mg of propofol and 70 mg of rocuronium. Tracheal intubation was performed with a 37 Ch left-sided double-lumen tube without a carinal hook (Robertshaw) and its position was confirmed with a bronchoscope. A urinary catheter was inserted. The patient was ventilated using volume-controlled ventilation (VCV) with a tidal volume of 480 mL during bilateral lung ventilation, a respiratory rate of 10 breaths/min, an inspiration:expiration ratio of 1:2, positive-end expiratory pressure (PEEP) of 5 cm H2O and the initial FiO2 was 1.0. Ventilation was adjusted based on the SpO2 and ETCO2 values until the introduction of the v-v ECMO. Anesthesia was maintained intravenously (TIVA) with propofol at a dosage of 0.7 mcg/Kg/min and analgesia with remifentanil at a dosage of 0.16 mcg/kg/min. Based on the recommendation of the Local Hospital Drug Commitee, the procedure was performed with antibiotic prophylaxis using 2g of cefotaxim 6 hourly.

After examination of both internal jugular veins and femoral veins, a 8.5 Fr x 20 cm central venous catheter was insered into the left internal jugular vein. Additionally, a 8.5 Fr x 10 cm sheath was placed into the left subclavian vein to allow for potential invasive monitoring using a pulmonary catheter or in the instance that high-volume fluid therapy would be necessary. Arterial cannulation was performed on the left radial artery to ensure direct blood pressure monitoring.

Selective ventilation of the right or left lung was not possible due to the production of a right-left shunt which would lead to the severe derangement of oxygenation and highly increase the accumulation of CO2 in the body.

Using transesophaegeal echocardiography (TEE), the kinetics of the left and right heart were found to be normal without any valve pathology or pericardial separation. A bolus of heparin (5000 I.U.) was administered prior to cannulation for the v-v ECMO. The infusion cannula was placed in the right internal jugular vein while the drainage cannula was placed in the right femoral vein. The position of the both infusion cannulas was confirmed using TEE. The flow through ECMO was set at 4837 mL/min and was determined after calculating the patient's body surface area which was 1.79m2. After reaching a flow of 4500 mL/min on the ECMO with a FiO2 of 0.8, then the parametres of mechanical ventilation were adjusted accordingly (tidal volume - Vt 300-350 ml, respiratory frequency - RF 10 per minute, PEEP 5 cmH2O, FiO2 0,4). Body core temperature was measured in the esophagus. The activated clotting time (ACT) was measured at precise intervals and heparin boluses were given every 160-200 s.

After fixation of the ECMO cannulae, the patient was positioned on her right side. The position of the DLT was checked with a bronchoscope. Prior to insertion, both cuffs were tested under water for any leakage. The operating table was placed in anti-Trendelenburg ("head up") position. Subsequently, the first 1000 mL of warmed (37 °C) saline was introduced into the left lung, after which followed a 4 min long manual physiotherapeutic massage of the chest wall – using percussional postural massage and vibrational techniques with the goal of freeing the maximal amount of accumulated material. Afterwards, the fluid was released with the help of gravity by placing the patient in the Trendelenberg position ("head down"). This procedure was repeated several times. At first, the collected fluid was yellowish-white and cloudy with floccules that sedimented and were collected. Progressively, the fluid became more and more clear (Fig. 1).

After completing the lavage of the left lung, the patient was positioned on her left side and the same procedure was performed on the right lung. Over 225 min, the left lung was rinsed with 12,000 mL of warm saline and 11,680 mL of the fluid was collected (320 mL were absorbed) and over the course of 150 min, the right lung was rinsed with 15,000 mL of warm saline and 14,530 mL were collected (470 mL were absorbed). During the entire procedure, several incidents of isolated hemodynamically insignificant supraventricular and polytopic ventricular ectopics were registered but did not require any intervention. Normothermia was maintained for the duration of the procedure. Electrolyte levels were monitored throughout the procedure and the levels of potassium and magnesium had to be corrected. Diuresis was supported using furosemide at a dosage of 15 mg/h. In order to ensure proper perfusion, mean arterial pressure (MAP) was maintained at 75 mmHg by continuous administration of norepinephrine at a dosage of 0.10-0.15 ug/kg/min.

Fig. 1 The character of the first (on the left) and the last portions of fluid used for the lung lavage

Oxygenation parameters during the procedure which lasted 9 h are summarized at the Table 1.

The v-v ECMO flow was held at maximum values for the entire duration of the procedure, in order to decrease the amount of desaturated blood flow through the lung undergoing lavage. The FiO2 values on the ECMO were determined according to the patient paO2 and varied between 0.6 and 0.8 for the duration of the procedure. It is clear from the initial oxygen values that without the use of the v-v ECMO, the bilateral lung lavage would have caused life threatening hypoxia. The patient's life would also have been endangered by significant hypercarbia leading to respiratory acidosis. The physiological value of pCO2 was adjusted by changing of gas flow on the ECMO.

After completion of the bilateral lung lavage, the patient was placed on her back and re-intubated with an ordinary endotracheal tube size 7.5. A small amount of remaining fluid was removed from the lungs bronchoscopically. The sedated and hemodynamically stable patient was then moved to the intensive care unit with continued support of the v-v ECMO. In the first few hours post-op, there was a progressive worsening of oxygenation and a left-sided pneumothorax was diagnosed. After the prompt insertion of a chest drain, this was corrected. Due to an insufficient diuresis and risk of hypervolemia, continuous renal replacement therapy (CRRT) was initiated. Within three days, the CRRT and v-v ECMO were discontinued and ventilatory weaning was started On the 9th day, the patient was extubated, but due to poor oxygenation and a hypoxemic index of 200, she was soon placed on non-invasive ventilation. On the 11th day the patient was transferred from the ICU to the Respiratory Care Department for further treatment.

Table 1 Oxygenation parameters during the procedure

Initial value	FiO2 0.21	paO2 6.36 kPa	SaO2 85 %, SpO2 80 %
After induction	FiO2 1.0		SpO2 93 %
v-v ECMO start	FiO2 0.8	paO2 39.78 kPa	SaO2 100 %
After 90 min of left lung lavage, v-v ECMO	FiO2 0.6	paO2 16.16 kPa	SaO2 98 %
225 min – end time of left lung lavage, v-v ECMO	FiO2 0.8	paO2 11.59 kPa	SaO2 95,5 %
Next 150 min - end time of right lung lavage, v-v ECMO	FiO2 0.8	paO2 13,62 kPa	SaO2 97,7 %

Conclusion

Pulmonary alveolar proteinosis caused life-threatening respiratory failure in our patient with SaO2 levels below 75 %. The only possibility for treatment was bilateral bronchoalveolar lavage which would rinse the accumulated lipoproteinaceous material out of the lungs using warm saline. Abdelmalak et al. published [2] their experience with high volume wash (up to 50 L in very severe cases) without the need for ECMO and discussed others´approach utilizing hyperbaric oxygen. Noirez et al. presented [3] a 3-step strategy that was used in a patient with PAP-associated refractory hypoxemia and that combined venovenous extracorporeal membrane oxygenation, double-lumen orotracheal intubation, and bilateral multisegmental sequential lavage. In compliance with current literature [2, 3] the oxygenation and ventilation was assured by v-v ECMO and double-lumen orotracheal intubation during the procedure. The oxygenation improved dramatically on v-v ECMO in our patient. In the literature, a few similar cases have been published [5, 6]. The first WLL was performed by Ramirez in 1963 [7]. WLL can be performed with or without ECMO [2, 3, 8]. The WLL procedure could be accompanied by derangements of the acid–base and electrolyte balance and hypervolemia [2, 8]. There is no published information about quantity of absorbed chloride in current literature. In our case, 790 mL of saline was absorbed by the lungs. The plasmatic level of the chloride was checked repeatedly and remained within the physiological range. Since severe generalized oedema of soft tissues was observed together with a change in diuresis, an undefined quantity of chloride is supposed to have been absorbed into the third space. The type of crystalloid to be used in this procedure has not yet been standardized. Derangement of the electrolyte homeostasis causing cardiac arrhythmias could be avoided using Ringer's solution [5]. The WLL may also be complicated by pneumotorax [9]. Standardized protocols for WLL have not yet been established. Other methods of treatment are GM-CSF substitutes applied subcutaneously or inhalationally, biological treatment with monoclonal antibodies, plasmapheresis, hyperbaric oxygenoterapy and, in severe cases, even lung transplantation [2, 3, 10]. In our case, we decided for WLL with v-v ECMO support due to the severity of the patient's clinical status and with full knowledge of all associated risks. We found this technique to be very effective and, without a doubt, it saved the life of our patient.

Bilateral lung lavage with the support of VV-ECMO is an effective, and often the only feasible, therapeutic method in patients with pulmonary alveolar proteinosis. Quality multidisiplinary teamwork is extremely important.

Ethics approval

The agreement of the Ethics Committee of University Hospital Motol with this case report´s publication was voiced.

Statement to confirm

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor of this journal.

Abbreviations

AIDS: acquired immunodeficience virus; BAL: bronchoalveolar lavage; CT: computer tomography; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; GM-CSF: granulocyte-macrophage colony stimulating factor; HRCT: high resolution computer tomography; PAP: pulmonary alveolar proteinosis; PEEP: positive end-expiratory pressure; TIVA: total intravenous anesthesia; VCV: volume-controled ventilation; v-v ECMO: veno-venous extracorporeal membrane oxygenation; WLL: whole-lung lavage.

Competing interests

All authors declare no financial, personal, or relationships with other people or organizations within 3 years of beginning the work submitted that could inappropriately influence the work submitted.

Authors' contributions

MK has made substantial contributions to conception and design, acquisition, analysing and interpretation of data, has been involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content. She agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. FM has made substantial contributions to conception and design, acquisition, analysing and interpretation of data. VB has made substantial contributions to conception and design, acquisition, analysing and interpretation of data. TV has made substantial contributions to conception and design, analysis and interpretation of data, has been involved in drafting the manuscript and revising it critically for important intellectual content, has given final approval of the version to be published. He agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. FP has made contributions to acquisition and interpretation of data and has revised critically for important intellectual content. AG has made contributions to acquisition and interpretation of data and has revised critically for important intellectual content. She has been involved in drafting the manuskript. ML has made contributions to acquisition and interpretation of data and has revised critically for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

[1]Department of Anaesthesiology and ICM, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague, PragueV Úvalu 84, 150 06Praha 5, Czech Republic. [2]Department of Anaesthesiology and ICM, 2nd Faculty of Medicine, Motol University Hospital, PragueV Úvalu 84, 150 06Praha 5, Czech Republic. [3]Pneumology Department, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague, PragueV Úvalu 84, 150 06Praha 5, Czech Republic. [4]Department of Rehabilitation and Sports Medicine, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague, PragueV Úvalu 84, 150 06Praha 5, Czech Republic.

Received: 8 April 2015 Accepted: 19 November 2015
Published online: 30 November 2015

References

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med. 1958;258(23):1123–42.
2. Abdelmalak BB, Khanna AK, Culver DA, Popovich MJ. Therapeutic whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis: a procedural update. J Bronchol Interv Pulmonol. 2015;22(3):251–8. doi:10.1097/LBR.0000000000000180.
3. Noirez L, Koutsokera A, Pantet O, Duss FR, Eggimann P, Tozzi P, et al. A 3-step therapeutic strategy for severe alveolar proteinosis. Ann Thorac Surg. 2015;99(4):1456–8. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.12.080.
4. Michaud G, Reddy C, Ernst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. Chest. 2009;136(6):1678–81.
5. Sivitanidis E, Tosson R, Wiebalck A, Laczkovics A. Combination of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and pulmonary lavage in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. Eur J Cardio-Thorac Surg. 1999;15:370–2.
6. Cohen ES, Elpern E, Silver MR. Pulmonary alveolar proteinosis causing severe hypoxemic respiratory failure treated with sequential whole-lung lavage utilizing venovenous extracorporeal membrane oxygenation. Chest. 2001;120:1024–6.
7. Ramirez J, Schultz RB, Dutton RE. Pulmonary alveolar proteinosis: a New technique and rationale for treatment. Arch Intern Med. 1963;112:419–31.
8. Vymazal T, Krecmerova M. Respiratory strategies and airway management in patients with pulmonary alveolar proteinosis: a review. BioMed Res Int 2015. 2015;Article ID 639543:5. doi:10.1155/2015/639543.
9. Centella T, Oliva E, Andrade IG, Epeldegui A. The use of a membrane oxygenator with extracorporeal circulation in bronchoalveolar lavage for alveolar proteinosis. Interact CardioVasc Thorac Surg. 2005;4:447–9.
10. Borie R, Danel C, Debray M-P, Taille C, Dombret M-C, Aubier M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir Rev. 2011;20(120):98–107.

Hindawi Publishing Corporation
BioMed Research International
Volume 2015, Article ID 639543, 5 pages
http://dx.doi.org/10.1155/2015/639543

90

Hindawi

Review Article

Respiratory Strategies and Airway Management in Patients with Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Review

Tomas Vymazal and Martina Krecmerova

Department of Anaesthesiology and ICM, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, 150 00 Prague, Czech Republic

Correspondence should be addressed to Tomas Vymazal; tomas.vymazal@fnmotol.cz

Received 15 June 2015; Revised 21 July 2015; Accepted 27 July 2015

Academic Editor: Makoto Ozaki

Background. Pulmonary alveolar proteinosis is a rare disorder characterized by a large accumulation of lipoproteinaceous material within the alveoli. This causes respiratory failure due to a restriction of gas exchange and changes in the ventilation/perfusion ratio. Treatment methods include noninvasive pharmacological approaches and invasive procedures, such as whole-lung lavage under general anesthesia. *Methods.* Based on the literature search using free-term key words, we have analyzed published articles concerning the perioperative management of adult and pediatric patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Results and Discussion.* In total, 184 publications were analyzed. Only a few manuscripts were related to anesthetic, respiratory, and airway management in patients suffering from pulmonary alveolar proteinosis. Airway should be strictly separated using a double-lumen tube. Respiratory strategies involve the use of manual clapping, continuous positive airway pressure, high-frequency jet ventilation of the affected lung, and employment of venovenous extracorporeal membrane oxygenation in the most serious of cases. *Conclusion.* The goal of this review is to summarize the current published information about an anesthetic management strategy with a focus on airway management, ventilation, and oxygenation techniques in PAP patients.

1. Introduction

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare disorder first described by Rosen and colleagues in 1958 [1]. This disease is characterized by an accumulation of phospholipoproteinaceous material inside the alveoli due to a disruption in surfactant homeostasis. The prevalence of PAP is estimated to be around 4 cases per 1 million. Male gender, smokers, and adults between 30 and 50 years are most commonly affected. The symptoms due to a restriction in gas exchange and changes in the ventilation/perfusion ratio include shortness of breath (dyspnea), cough, and, in one-third of cases, also nail clubbing. The disease course may be complicated by opportunistic bacterial and fungal infections. There is a variable interindividual progression of this disease which can range from spontaneous recovery to terminal cardiorespiratory failure. Diagnosis is based on the findings from bronchoalveolar lavage (BAL), histology, and immunohistochemical tests and on the presence of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) antibodies and computed tomography (CT) or high resolution computed tomography (HRCT) results which typically shows areas of patchy ground-glass opacification and interlobular thickening which together produce the characteristic, "crazy paving pattern" [2, 3]. PAP can also occur as an acquired disease (primary or idiopathic PAP), characterized by the production of GM-CSF antibodies, which is therefore autoimmune in origin. Congenital forms of PAP are less frequent and they are caused by a mutated gene responsible for surfactant production or by a mutated receptor for GM-CSF. Secondary forms of PAP are associated with other illnesses, mainly hematooncological diseases, exposure to inorganic materials (e.g., silicone), or caused by side-effects of medication, such as immunosuppressive drugs or amiodarone. Rarely, PAP can be a part of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) [4].

2. Therapeutic Approaches

There are two possible methods of the treatment of PAP depending on the etiology and severity of respiratory difficulties. Congenital, primary (idiopathic), and mild forms of PAP characterized by sufficient spontaneous breathing may be treated using a noninvasive, medical approach [4, 5]. The GM-CSF substitution is applied subcutaneously or inhalationally; other methods include biological treatment with monoclonal antibodies, plasmapheresis, or hyperbaric oxygen therapy [5]. Acquired or severe cases are associated with impairment of ventilation, dyspnea, development of severe hypoxemia, and hypercapnia and in these cases the only plausible treatment is lung lavage. In bronchoalveolar lung lavage, the lungs are flushed out with large quantities of saline. This procedure can be performed on individual lung segments, on lobes or on the whole lung with the option for longer periods between each lavage treatment. Whole-lung lavage (WLL) has been described as the most effective method of treatment [5–7]. The ultimate treatment for PAP is lung transplantation. Some published case reports suggest a successful treatment plan starting with WLL and continuing to GM-CSF application and/or other pharmacological treatment [5]. The first segmental washout was performed in 1963 by Ramirez et al. [8] and over the following five decades this procedure has been refined through the routine use of general anesthesia (GA) [4, 8], increasing lavage volumes and the use of warm saline and additional concomitant chest percussion and bilateral sequential WLL in the same treatment session [4]. In extreme situations, oxygenation can be supported using extracorporeal oxygenation (ECMO) [9]. In spite of the superiority of WLL as an interventional therapy for PAP, this procedure has not been yet standardized: it is not yet clear whether saline is superior to other solutions that are used, and each medical centre modifies its own practice [4].

3. Anesthetic, Respiratory, and Airway Management

Since 1965, WLL is routinely provided under general anesthesia (GA). GA presents a challenge due to the preexisting respiratory failure (with PaO_2 being commonly lower than 6 kPa on room air) and the limited functional reserve of PAP patients [5, 6]. Anesthesiologists can take advantage of short acting anesthetics with the minimum of side-effects, analgesics, which are well tolerated by the patient, and reliable neuromuscular blockade recovery agents, which are all available for routine use in the operating theatre. Application of total intravenous anesthesia (TIVA) is recommended in these patients as it does not require the uptake of volatile anesthetics by the affected lungs and it enables the accurate conduction of GA during WLL [10]. Routine monitoring should include electrocardiography (ECG), invasive arterial blood pressure (IABP) measurement, and peripheral blood saturation (SpO_2). Central venous line can be useful in blood gases analysis, intravascular volume assessment, and inotropic and vasoactive drugs administration. The CVP measures during pouring and draining the fluid in lateral position have limited value. Insertion of permanent urinary catheter with a temperature probe is recommended in procedures exceeding 4 hours. Point-of-care testing (POCT) of blood gases, sodium, potassium, chloride, magnesium, and osmolarity is recommended. Patients undergoing WLL can become hypothermic during these long procedures and therefore the appropriate management of body temperature is beneficial [11]. We also recommend transesophageal echocardiography (TEE) assessment prior to this procedure to evaluate cardiac function and during WLL for assessment of the lung tissue [12]. The manipulating TEE probe can move the DLT; therefore, immobilizing and fastening both the DLT and the probe are recommended. Based on our experience, PAP patients can suffer from pulmonary hypertension and symptoms of long-term right heart failure with an impact on left ventricular function. During WLL, an unpredictable volume of saline can be absorbed which may also overload the circulation.

3.1. Airway Management. Separation/isolation of lungs using double-lumen endotracheal tubes (DLT) for selective lavage of each lung and ventilation of the "dry" lung are necessary together with flexible bronchoscopy to confirm appropriate tube placement [11]. The use of double-lumen fiberoptic tubes (Vivasight ETView) have no superiority because bronchoscopic control of the lung tissue should be done by pneumologists prior to WLL. We have found that the optical lens can get smudgy immediately after the first wash cycle, thus becoming unusable for the remainder of the procedure.

Several case reports have described the use of serial lobar lavages with the use of a flexible bronchoscope together with endobronchial intubation of the healthy lung [13]. Davis et al. reported serial lavage in an awake patient under local anesthesia only [14].

Techniques for anesthetic management for WLL in children with PAP are determined by their age, weight, and severity of the disease. Pediatric airway management for WLL differs slightly from those techniques used in adults. Cuffed double-lumen tubes may be used for adolescents and school-age children. The smallest size of cuffed double-lumen tube which is available on the market has a diameter of 8.7 mm (26 F) [10]. This size may be used for pediatric patients older than 8 years of age [15]. Airway management techniques for younger children are usually very challenging. These include insertion of two separate narrow cuffed tracheal tubes inserted alongside into each bronchus or one of them endobronchially and the other one endotracheally [10, 16], insertion of a cuffed endobronchial tube into the healthy lung, with the lavage being performed with a flexible fibrescope inserted alongside into the other lung, and insertion of a standard cuffed tracheal tube with a cuffed bronchial blocker inserted into the affected main bronchus and the lavage performed via a gastric tube inserted alongside the bronchial blocker [17].

A special Marrano double-lumen tube which is available for smaller children cannot be used for WLL. This tube is uncuffed and therefore cannot protect the ventilated lung [10]. Neonates and infants undergoing WLL for pulmonary alveolar proteinosis are routinely managed with an endotracheal tube sitting above the carina and pulmonary artery flotation catheter inserted into the mainstem bronchus of the affected lung. The balloon of the catheter is then inflated and the lung is lavaged through it [18].

Some centers use the support of venovenous extracorporeal oxygenation (v-v ECMO) in the most difficult pediatric patients [19, 20]. Alternatively, WLL utilizing cardiopulmonary bypass (CPB) can be used in small children with severe form of PAP to support ventilation during lavage [17].

3.2. Respiration and Ventilation. Volume-controlled ventilation is preferred due to the higher rigidity and lower compliance of the affected lungs. Pressure-controlled modes would not guarantee the adequate ventilation. PAP patients suffer from hypercapnia and further elevation of CO_2 partial pressure could affect microcirculation (the risk of brain oedema) and could provoke arrhythmias. The tidal volumes for each lung vary according to the condition of the pulmonary tissue, usually 200–350 mL at a rate of 12–16 breaths per minute in adults. In children, a sophisticated ventilatory regimen is not available due to the differences in age-based physiology and the degree to which the pulmonary tissue is affected [10, 12, 17]. The adjustment of end-tidal PCO_2 or better $PaCO_2$ (due to a restriction of gas exchange and changes in the ventilation/perfusion ratio in PAP) is recommended [21, 22]. Positive end-expiratory pressure is usually set between 5 and 7 cmH_2O. The FiO_2 in the inspired gas mixture is adjusted according to PaO_2 values, with fractions higher than 0.6 often required [6, 12]. In one case report, the authors applied continuous positive airway pressure (CPAP) ventilation into the washed lung, aiming to improve oxygenation [23]. Manual clapping performed by a respiratory physiotherapist during WLL can help to clear out the protein-rich alveolar material from the affected lung tissue [24]. This technique has been found to be superior to mechanical chest percussion or to WLL without any chest percussion. Several case reports have described the successful perioperative use of a novel system for clearance of the airway secretions in patients with PAP. The vest employs complex technology in which increased airflow velocities are generated, thus creating shear forces similar to spontaneous coughing while simultaneously reducing viscosity of secretions including the lavaged material [25, 26]. Oxygenation in the most severely affected adult and pediatric patients may be achieved with the aid of extracorporeal oxygenation techniques, v-v ECMO, or even full cardiopulmonary bypass (CPB), regardless of the risk of significant morbidities [10, 17].

Other methods supporting ventilation and oxygenation during this procedure have been tested only in experiments. Partial liquid ventilation (PLV) using perflubron improved oxygenation only temporarily and had no positive effect on protein removal in an infant with PAP scheduled for WLL [27]. Hyperoxygenated saline solution was found to improve oxygenation in five patients undergoing WLL for PAP in comparison with normal saline [28].

The duration of WLL is usually several hours and the accumulated phospholipoproteinaceous material is washed out of the lungs with 0.5–2.0 L of body temperature warmed saline in aliquots for 10–30 wash cycles per each lung. The total volume of saline can reach 30 liters [11, 29]. The patient must be positioned step by step into the right decubitus position and subsequently onto the left side according the protocol recommended by the American College of Chest Physicians in 2009 [11]. The aliquots of saline are subsequently loaded into the inferiorly placed lung following 4–6 minutes of percussion postural massage of the chest wall with the aim of evacuating the maximal amount of accumulated material. Afterwards, the effluent is drained with the help of gravity by placing the patient into the Trendelenburg position ("head down"). This procedure has to be repeated until the rinsed fluid is clear. The same algorithm is applied to the other lung [11, 12]. The volume of solution is essential. If the volume of solution was high enough, pulmonary blood flow shifts to the ventilated lung, and as a result the oxygenation improved. This shift of blood flow became smaller during the drainage phase, and oxygenation became worse. The nature is the hypoxemic pulmonary vasoconstriction effect and the bypassing of the affected lung. The adequate volume also facilitates effectiveness of the WLL. Validated data about the absorbed volume of saline is missing in the published cases. Extensive suction of the residual solution is required for the better oxygenation after procedure. The amount of chloride absorbed has not also been evaluated in any published report. We noted the development of significant facial soft tissue oedema during WLL as a possible result of absorption of electrolytes into the third space. The WLL procedure can be accompanied by derangements of acid-base

and electrolyte balances or hypervolemia. The type of crystalloid to be used in this procedure has not yet been standardized. Therefore, hourly electrolyte assessment can be recommended in WLL cases with extensive NaCl lavage considerations. Derangement of the electrolyte homeostasis causing cardiac arrhythmias might be avoided using Ringer's solution [30].

3.3. Management of Severe PAP. Whole-lung lavage can also be performed with ECMO or CPB support in adult and pediatric patients. The decision depends on the severity of clinical symptoms [31]. Most commonly, the cannulae used in v-v ECMO are placed such that the infusion cannula is inserted in the right internal jugular vein and the drainage cannula in the right femoral vein [32]. In the case of heart failure, it is possible to choose venoarterial ECMO [33]. Cannulae for venoarterial ECMO are then placed using either a percutaneous or surgical technique. In the literature, there is a case of WLL and lung resection being performed simultaneously, although the operation was complicated by cardiac arrest due to hypoxia. After successful CPR, the procedure was continued with the support of v-v ECMO [34]. Adequate oxygenation with the support of ECMO allowed the completion of the procedure and prevented cardiac arrhythmias and hemodynamic instability. It also avoided the complications that may occur in the interval from the end of procedure to the restoration of the lung tissue with traditional techniques of mechanical ventilation [9, 31]. v-v ECMO cannulation is an invasive technique with many possible complications such as bleeding, arterial puncture, vessel rupture, or development of pseudoaneurysms. WLL may be also complicated by pneumothorax. However, it remains the only possible technique that prevents serious hypoxia during WLL. Even when taking into account all of the risks connected with WLL and v-v ECMO support, this technique is very effective [32, 35].

4. Conclusions

This review has aimed to present an anesthetic management strategy with a focus on airway management, ventilation, and oxygenation techniques for easier perioperative decision-making in patients scheduled for whole-lung lavage under general anesthesia due to pulmonary alveolar proteinosis. Further prospective studies or larger cohort studies are needed to obtain more robust data from which it is hoped that further guidelines could arise.

Abbreviations

AIDS:	Acquired immunodeficiency syndrome
BAL:	Bronchoalveolar lavage
CPAP:	Continuous positive airway pressure
CT:	Computed tomography
ECMO:	Extracorporeal membrane oxygenation
GA:	General anesthesia
GM-CSF:	Granulocyte-macrophage colony stimulating factor
HRCT:	High resolution computed tomography
PAP:	Pulmonary alveolar proteinosis
PEEP:	Positive end-expiratory pressure
POCT:	Point-of-care testing
TEE:	Transesophageal echocardiography
TIVA:	Total intravenous anesthesia
VCV:	Volume-controlled ventilation
v-v ECMO:	Venovenous extracorporeal membrane oxygenation
WLL:	Whole-lung lavage.

Conflict of Interests

The authors declare that there is no financial, personal, and nonfinancial conflict of interests.

Authors' Contribution

Tomas Vymazal has made substantial contributions to conception and design and analysis and interpretation of data, has been involved in drafting the paper and revising it critically for important intellectual content, and has given the final approval of the version to be published. He agrees to be accountable for all aspects of the work, ensuring that the questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Martina Krecmerova has made substantial contributions to conception and design, acquisition, analysis, and interpretation of data, has been involved in drafting the paper, or revising it critically for important intellectual content. She agrees to be accountable for all aspects of the work, ensuring that the questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

References

[1] S. H. Rosen, B. Castleman, and A. A. Liebow, "Pulmonary alveolar proteinosis," *The New England Journal of Medicine*, vol. 258, no. 23, pp. 1123–1142, 1958.

[2] J. F. Seymour and J. J. Presneill, "Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years," *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 166, no. 2, pp. 215–235, 2002.

[3] B. C. Trapnell, J. A. Whitsett, and K. Nakata, "Pulmonary alveolar proteinosis," *The New England Journal of Medicine*, vol. 349, no. 26, pp. 2527–2539, 2003.

[4] I. Campo, Z. Kadija, F. Mariani et al., "Pulmonary alveolar proteinosis: diagnostic and therapeutic challenges," *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, vol. 7, no. 1, article 4, 2012.

[5] S. Leth, E. Bendstrup, H. Vestergaard, and O. Hilberg, "Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: treatment options in year 2013," *Respirology*, vol. 18, no. 1, pp. 82–91, 2013.

[6] F. Gao, G. C. Lu, X. Y. Zhou, Z. Yu, H. M. Wang, and T. Bian, "Repeated whole-lung lavage for unremitting pulmonary alveolar proteinosis: a eight-year follow-up of a case," *Genetics and Molecular Research*, vol. 13, no. 3, pp. 6135–6141, 2014.

[7] X. Zhou, G. Lu, Z. Yu, F. Gao, and T. Bian, "Long-term follow-up of whole lung lavage in patients with pulmonary alveolar proteinosis," *Experimental and Therapeutic Medicine*, vol. 8, no. 3, pp. 763–768, 2014.

[8] J. Ramirez, R. B. Schultz, and R. E. Dutton, "Pulmonary alveolar proteinosis: a new technique and rationale for treatment," *Archives of Internal Medicine*, vol. 112, no. 3, pp. 419–431, 1963.

[9] E. S. Cohen, E. Elpern, and M. R. Silver, "Pulmonary alveolar proteinosis causing severe hypoxemic respiratory failure treated with sequential whole-lung lavage utilizing venovenous extracorporeal membrane oxygenation," *Chest*, vol. 120, no. 3, pp. 1024–1026, 2001.

[10] C. A. Wilson, S. L. Wilmshurst, and A. E. Black, "Anesthetic techniques to facilitate lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis in children—new airway techniques and a review of the literature," *Paediatric Anaesthesia*, vol. 25, no. 6, pp. 546–553, 2015.

[11] G. Michaud, C. Reddy, and A. Ernst, "Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis," *Chest*, vol. 136, no. 6, pp. 1678–1681, 2009.

[12] T. Tsubo, I. Sakai, A. Suzuki, H. Okawa, H. Ishihara, and A. Matsuki, "Lung image changes during bronchopulmonary lavage estimated using transoesophageal echocardiography," *European Journal of Anaesthesiology*, vol. 19, no. 2, pp. 141–144, 2002.

[13] D. Rodrigo, A. Rathnapala, and W. Senaratne, "Therapeutic limited bronchoalveolar lavage with fiberoptic bronchoscopy as a bridging procedure prior to total lung lavage in a patient with pulmonary alveolar proteinosis: a case report," *Journal of Medical Case Reports*, vol. 9, no. 1, article 93, 2015.

[14] K. R. Davis, D. T. Vadakkan, E. V. Krishnakumar, and A. M. Anas, "Serial bronchoscopic lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis under local anesthesia," *Lung India*, vol. 32, no. 2, pp. 162–164, 2015.

[15] G. B. Hammer, "Pediatric thoracic anesthesia," *Anesthesiology Clinics of North America*, vol. 20, no. 1, pp. 153–180, 2002.

[16] C. Paquet and C. Karsli, "Technique of lung isolation for whole lung lavage in a child with pulmonary alveolar proteinosis," *Anesthesiology*, vol. 110, no. 1, pp. 190–192, 2009.

[17] B. Radpay, T. Parsa, S. Dabir, M. Boloursaz, A. Arbab, and S. Tabatabaei, "Whole lung lavage of nine children with pulmonary alveolar proteinosis: experience in a tertiary lung center," *Iranian Journal of Pediatrics*, vol. 23, no. 1, pp. 95–99, 2013.

[18] K. Reiter, C. Schoen, M. Griese, and T. Nicolai, "Whole-lung lavage in infants and children with pulmonary alveolar proteinosis," *Paediatric Anaesthesia*, vol. 20, no. 12, pp. 1118–1123, 2010.

[19] M. Lippmann, M. S. Mok, and K. Wasserman, "Anaesthetic management for children with alveolar proteinosis using extracorporeal circulation. Report of two cases," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 49, no. 2, pp. 173–177, 1977.

[20] E. M. Hurrion, G. A. Pearson, and R. K. Firmin, "Childhood pulmonary alveolar proteinosis: extracorporeal membrane oxygenation with total cardiopulmonary support during bronchopulmonary lavage," *Chest*, vol. 106, no. 2, pp. 638–640, 1994.

[21] C. Putensen, N. Theuerkauf, J. Zinserling, H. Wrigge, and P. Pelosi, "Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury," *Annals of Internal Medicine*, vol. 151, no. 8, pp. 566–576, 2009.

[22] A. S. Neto, S. N. Hemmes, C. S. Barbas et al., "Protective versus conventional ventilation for surgery: a systematic review and individual patient data meta-analysis," *Anesthesiology*, vol. 123, no. 1, pp. 66–78, 2015.

[23] A. El-Dawlatly, W. Hajjar, S. Alnassar, R. Alsafar, and A. Abodonya, "Continuous positive airway pressure ventilation during whole lung lavage for treatment of alveolar proteinosis—a case report and review of literature," *Saudi Journal of Anaesthesia*, vol. 5, no. 1, pp. 76–78, 2011.

[24] W. E. Hammon, D. R. McCaffree, and A. J. Cucchiara, "A comparison of manual to mechanical chest percussion for clearance of alveolar material in patients with pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis)," *Chest*, vol. 103, no. 5, pp. 1409–1412, 1993.

[25] A. B. Kumar and H. W. Schweiger, "Intraoperative use of a chest physiotherapy system during whole lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis," *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, vol. 6, no. 4, pp. 239–242, 2012.

[26] C. Ars, P. Delguste, M. P. M'bazoa et al., "Whole lung lavage in alveolar proteinosis: manual clapping versus mechanical chest percussion," *BMJ Case Reports*, vol. 2009, 2009.

[27] W. C. Tsai, D. Lewis, S. Z. Nasr, and R. B. Hirschl, "Liquid ventilation in an infant with pulmonary alveolar proteinosis," *Pediatric Pulmonology*, vol. 26, no. 4, pp. 283–286, 1998.

[28] B. Zhou, H.-Y. Zhou, P.-H. Xu, H.-M. Wang, X.-M. Lin, and X.-D. Wang, "Hyperoxygenated solution for improved oxygen supply in patients undergoing lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis," *Chinese Medical Journal*, vol. 122, no. 15, pp. 1780–1783, 2009.

[29] F. Bonella, P. C. Bauer, M. Griese, T. E. Wessendorf, J. Guzman, and U. Costabel, "Wash-out kinetics and efficacy of a modified lavage technique for alveolar proteinosis," *European Respiratory Journal*, vol. 40, no. 6, pp. 1468–1474, 2012.

[30] E. Sivitanidis, R. Tosson, A. Wiebalck, and A. Laczkovics, "Combination of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and pulmonary lavage in a patient with pulmonary alveolar proteinosis," *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, vol. 15, no. 3, pp. 370–372, 1999.

[31] P. L. Shah, D. Hansell, P. R. Lawson, K. B. M. Reid, and C. Morgan, "Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis," *Thorax*, vol. 55, no. 1, pp. 67–77, 2000.

[32] A. Combes, M. Bacchetta, D. Brodie, T. Müller, and V. Pellegrino, "Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in adults," *Current Opinion in Critical Care*, vol. 18, no. 1, pp. 99–104, 2012.

[33] H.-R. Cai, S.-Y. Cui, L. Jin et al., "Pulmonary alveolar proteinosis treated with whole-lung lavage utilizing extracorporeal membrane oxygenation: a case report and review of literatures," *Chinese Medical Journal*, vol. 117, no. 11, pp. 1746–1749, 2004.

[34] T. Centella, E. Oliva, I. G. Andrade, and A. Epeldegui, "The use of a membrane oxygenator with extracorporeal circulation in bronchoalveolar lavage for alveolar proteinosis," *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, vol. 4, no. 5, pp. 447–449, 2005.

[35] H. Lingadevaru, M. A. Romano, K. Fauman, E. Cooley, G. M. Annich, and T. T. Cornell, "Challenges during repeat extracorporeal life support in a patient with pulmonary alveolar proteinosis," *ASAIO Journal*, vol. 57, no. 5, pp. 473–474, 2011.

96

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Současné možnosti anestezie pro karotickou angiochirurgii

Horáček Michal[1], Vymazal Tomáš[1], Novotný Karel[2], Mošna František1, Filaun Martin[1]

[1]Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice v Motole a 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha
[2]Klinika kardiovaskulární chirurgie, Fakultní nemocnice v Motole a 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Anest. intenziv. Med., 24, 2013, č. 1, s. 14–24

SOUHRN

Karotická endarterektomie (KEA) je standardní léčbou závažných symptomatických a asymptomatických stenóz karotických tepen. Je to preventivní operace s cílem snížit riziko iktu v důsledku embolie z ateromového plátu v oblasti bifurkace spíše, než odstranit překážku průtoku krve. Riziko iktu se sníží asi o 50 %, ale přínos se projeví jen tehdy, pokud rizika operace a související anestezie nepřevýší snížení rizika iktu v důsledku operace. Navíc může KEA chránit před zhoršování neurokognitivních funkcí. Nejobávanějšími komplikacemi jsou úmrtí a perioperační iktus, může dojít i k infarktu myokardu, významný je rovněž mozkový hyperperfuzní syndrom. Anestezie je možná celková, regionální (krční epidurální, nebo povrchní, intermediální nebo hluboký krční blok či jejich kombinace), nebo lokální infiltrační anestezie. Každý postup však vyžaduje zajistit dostatečnou oxygenaci a normokapnii, přiměřený krevní tlak a volnou žilní drenáž mozku. Klinickým neurologickým vyšetřením u pacientů při vědomí a/nebo přístrojovými technikami je rovněž nutné ověřit dostatečnost mozkového průtoku ke stanovení nutnosti zavedení zkratu. Přístrojové techniky však dosud nemají uspokojivou senzitivitu ani specificitu. Na základě provedených studií se doporučuje volit techniku anestezie individuálně podle potřeby, nejbezpečnější jsou celková anestezie se selektivním zavedením zkratu podle monitorování dostatečnosti mozkové perfuze, nebo povrchní a/nebo intermediální krční blok. Zdá se, že regionální anestezie je ekonomičtější.

KLÍČOVÁ SLOVA

karotická endarterektomie – celková anestezie – krční epidurální anestezie – krční blok povrchní – krční blok intermediální – krční blok hluboký

ABSTRACT

Current view of anaesthesia for carotid surgery

Carotid endarterectomy (CEA) is a standard treatment of serious symptomatic or asymptomatic stenoses of carotid arteries. It is a prophylactic operation performed more to reduce the risk of embolic stroke from atheromatous disease at the carotid bifurcation than to relieve the hemodynamic stenosis. The risk is reduced by 50% but the benefit can be realized only if the risks of operation and associated anaesthesia are lower than the achieved reduction of the risk of stroke. The most feared complications are death and peri-operative stroke. Myocardial infarction can occur as well. An important adverse event is also a cerebral hyper-perfusion syndrome. CEA can be carried under general, regional (cervical epidural blockade or superficial, intermediate or deep cervical block or their combinations) or local infiltration anaesthesia. Each anaesthetic technique must provide sufficient ventilation and oxygenation, cardiovascular stability and free cerebral venous drainage. It must also allow shunt insertion based on the sufficiency of cerebral perfusion. This can be accomplished by clinical neurological assessment (in awake patients) and/or by technical devices. Unfortunately, they do not have satisfactory sensitivity or specificity. Based on the studies performed, the safest techniques are general anaesthesia with selective shunting determined by cerebral perfusion monitoring or superficial and/or intermediate cervical block. Regional anaesthesia seems more economical.

KEYWORDS

carotid endarterectomy – general anaesthesia – cervical epidural anaesthesia – superficial cervical block – intermedial cervical block – deep cervical block

ÚVOD

Cévní nemoci mozku postihují v České republice 3 % dospělé populace a 10 % seniorské populace [1]. Jejich příčinou jsou nejčastěji ateroskleróza, hypertenze a diabetes mellitus (> 90 %), vzácně je způsobují zánět (arteriitida), fibromuskulární dysplazie, ozáření krku, disekce nebo stavy po operacích krku. Ateroskleróza zužuje větve odstupující z oblouku aorty asi v 17 % případů, bifurkace karotid je postižena asi u 10 % lidí starších 70 let. Stenózy v této oblasti jsou příčinou asi 10 % všech iktů [2]. Standardní léčbou závažných symptomatických (tj. již po proběhlé tranzitorní ischemické atace [TIA] nebo iktu) i asymptomatických stenóz karotických tepen v důsledku jejich uzávěrového onemocnění je doposud karotická endarterektomie (KEA).

Karotickou endarterektomii poprvé provedl americký kardiochirurg Michael DeBakey (1908–2008) v roce 1953. Je to preventivní operace s cílem snížit riziko iktu v důsledku embolie z ateromového plátu v oblasti bifurkace spíše, než odstranit překážku průtoku krve [3]. Operací se riziko iktu sníží asi o 50 % [4]. Přínos se projeví jen tehdy, pokud rizika operace a související anestezie nepřevýší snížení rizika iktu v důsledku operace [3]. Navíc, KEA zřejmě může eliminací zdroje embolů i mikroembolů a někdy i zlepšením průtoku krve mozkem chránit před zhoršováním neurokognitivních funkcí [5], nebo je dokonce může u některých pacientů zlepšit [6].

V roce 2008 bylo Ústavu pro zdravotnickou informatiku a statistiku ČR (ÚZIS ČR) vykázáno 1970 endarterektomií karotických a ostatních tepen (kód operace 54320) provedených jako hlavní operační výkon [7], a proto není možné přesný počet provedených KEA jednoznačně stanovit. Vzhledem ke stárnutí populace a stoupajícím nárokům na kvalitu života lze očekávat, že počty KEA v blízké budoucnosti zřejmě nebudou příliš klesat. Nejnovější studie však naznačují, že riziko TIA/iktu je dnes v důsledku zlepšení farmakologické léčby (statiny, protidestičková léčba) významně nižší, než bylo dříve, přičemž operační riziko je stále přibližně stejné. Zdá se tedy, že u asymptomatických závažných stenóz karotid může být nejlepší možností optimalizovaná farmakologická léčba [8, 9]. Definitivní závěr bude možné stanovit teprve po roce 2015, kdy se očekávají výsledky studie SPACE-2 (www.space-2.de). Ve studii se pacienti s asymptomatickou stenózou karotid ≥ 70 % randomizují k léčbě buď KEA, nebo karotickým stentem (KAS), nebo farmakologicky [10].

Anestezie ke KEA je možná celková, regionální (krční epidurální, krční bloky) i lokální infiltrační. O tom, který z postupů je nejvýhodnější, se vedou trvalé debaty, takže v různých centrech dávají na základě svých zkušeností přednost různým postupům. Cílem tohoto přehledového článku je přiblížit anesteziologům problematiku KEA a představit současné možnosti anestezie u tohoto výkonu. Problematikou pooperační péče se u těchto operací nedávno zabývali Michálek et al. [11].

OPERACE

Principem operace je odstranit z karotidy aterosklerotický plát jako zdroj embolizací do mozku. Cévu je pak třeba pečlivě anatomicky a fyziologicky rekonstruovat. Arteriotomii lze uzavřít primárně stehem nebo plastikou s použitím záplaty ze žíly nebo ze syntetického materiálu tak, aby bylo zachováno její lumen. Operaci je možné provést touto klasickou (ventrojugulární nebo retrojugulární) technikou, ale i everzně. Při této technice se vnitřní karotida úplně oddělí od bifurkace příčnou arteriotomií, plát se odstraní otočením karotidy naruby a tepna se reimplantuje zpět. Everzní technika se často používá při tzv. „kinkingu", kdy je průtok karotidou omezen v důsledku anatomického zalomení tepny. Volba techniky vždy záleží na zkušenostech chirurga.

Indikace k operaci se stanovuje v závislosti na neurologických příznacích, stupni stenózy, přítomnosti přidružených chorob, anatomických poměrech na krku a v tepně a podle morfologie plátu. Podle doporučení European Society for Vascular Surgery (ESVS) z roku 2009 [12] je KEA absolutně indikována u symptomatických pacientů s > 70% stenózou a pravděpodobně indikována u symptomatických pacientů s > 50 % stenózou, vše za předpokladu, že četnost perioperačních iktů a úmrtí je v zařízení, kde se výkon provádí, < 6%. Výkon se má provést pokud možno do dvou týdnů od začátku příznaků. Později se jeho přínos ke snížení rizika iktu snižuje a po třech měsících se ztrácí, zřejmě v důsledku stabilizace plátu a vzniku kolaterál. KEA je kontraindikována u symptomatických pacientů se stenózou < 50 %. U asymptomatických pacientů se KEA doporučuje u mužů mladších 75 let se stenózou 70–99 %, pokud je četnost perioperačních iktů a úmrtí v zařízení, kde se výkon provádí, < 3%. Přínos operace u asymptomatických žen je významně menší než u mužů, takže o výkonu se má případně uvažovat hlavně u mladších žen. Při překročení uvedených hranic četnosti perioperačních iktů a úmrtí 6 % u symptomatických pacientů, respektive 3 % u asymptomatických osob by bylo riziko operace vyšší, než je její přínos, takže provedení výkonu je v konkrétním zařízení kontraindikováno. Očekávané dožití pacientů by navíc mělo být delší než 5 let [13].

Hlavním problémem při operaci je to, že k odstranění plátu je nutné operovanou tepnu přechodně

uzavřít a tím dočasně přerušit přítok krve do mozku. Je známo, že karotickými tepnami do mozku přitéká asi 80–90 % krve, zbytek zajišťuje vertebrobazilární řečiště. Obě řečiště se normálně na spodině mozku spojují a vytvářejí Willisův okruh. V populaci existuje 22 jeho různých anatomických konfigurací, přičemž okruh je úplně vytvořen jen asi u 18–50 % pacientů. Nejčastěji (v 21 % případů) chybí a. communicans posterior [14, 15]. Anatomii okruhu lze ověřit vyšetřením nukleární magnetickou rezonancí, ale běžně se to neprovádí.
Krevní zásobení mozkové hemisféry na operované straně v období po naložení svorek záleží na dostatečném krevním tlaku a funkci Willisova okruhu. Podle zkušeností asi 10–20 % pacientů netoleruje naložení svorek na karotidy a rozvinou se u nich příznaky ischémie. Je-li příčinou nedostatečné vytvoření kolaterálního řečiště ve Willisově okruhu, zjistí se to většinou velmi rychle, do 1 minuty po naložení svorek. Je-li příčinou ischémie pokles perfuze mozku v důsledku nedostatečného krevního tlaku, dojde k projevům ischémie průměrně po 15 minutách od naložení svorek. K příznakům patří změna vědomí a spolupráce (např. mačkání pískací hračky rukou na výzvu). Při ischémii pacient přestává být schopen odpovídat na otázky a vykonávat jednoduché duševní úkony, např. počítat pozpátku, má setřelou řeč, je zmatený, agitovaný, afatický, ztrácí vědomí, mohou být křeče nebo jiné motorické projevy na kontralaterálních končetinách.
Dočasnému přerušení krevního proudu do mozku lze zabránit zavedením zkratu („shunt"). I to však může být spojeno s komplikacemi, jako jsou prodloužení operace, možnost krevní ztráty, vznik trombu, embolie do mozku či ischémie. Rizikem je i poranění endotelu distálním koncem zkratu s následným vznikem aterosklerotického plátu nad místem operace. Profylaktické, rutinní zavedení zkratu nesnižuje, ani nezvyšuje výskyt komplikací. Řada chirurgů proto zavádí zkrat jen tehdy, je-li po naložení svorky patrné kritické snížení mozkové perfuze. Rutinní zavedení zkratu vyžadují jen pacienti se současným uzávěrem druhostranné karotidy, kteří nemají vytvořenu arteria communicans posterior [15].

RIZIKA OPERACE

Nejobávanějšími riziky KEA jsou úmrtí a iktus, může dojít i k infarktu myokardu. Je zajímavé, že po analýze výsledků studie WCCE (Western Canada Carotid Endarterectomy, n = 3 164 pacientů) a sloučených údajů ze studií NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, n = 1 415) a ACE ASA (Acetylsalicylic Acid in Carotid Endarterectomy Trial, n = 2 469) se ukázalo, že po výkonech na levé straně je vyšší riziko úmrtí a iktů než po operacích pravé strany. Příčina je nejasná [16]. Nezdá se, že by uzávěr kontralaterální karotidy zvyšoval riziko komplikací [17].
Woo et al. v nejnovějším přehledu výsledků 5009 pacientů s průměrným věkem 71 let operovaných pro asymptomatickou stenózu karotid z americké databáze National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) zjistili v roce 2010 četnost úmrtí do 30 dnů 0,56 %, četnost iktu 0,96 % a četnost infarktu myokardu 0,22 % [18]. V jejich souboru mělo 82 % pacientů celkovou anestezii. Tyto výsledky se podobají údajům ze studie ACAS (Asymptomatic Carotid Artery Stenosis) publikované v roce 1995 [19], v níž bylo sloučené riziko iktu a/nebo úmrtí 2,3 %. Potvrzují tak, že se četnost operačních rizik příliš nemění na rozdíl od farmakologické léčby, která je stále úspěšnější. Riziko komplikací je pochopitelně vyšší u symptomatických pacientů, starších (> 75 let), hypertoniků, reoperací, možná i u žen, jak vyplývá z některých, ne však ze všech studií. Ve studii GALA (General Anaesthesia versus Local Anaesthesia for carotid surgery), v níž bylo nakonec analyzováno 3 523 pacientů průměrného věku 70 let (61 % symptomatických), byly v roce 2008 zjištěny četnosti těchto ukazatelů přibližně dvojnásobné, a to úmrtí 1,27 %, iktu 3,9 % a infarktu myokardu 0,4 %. Polovina pacientů měla celkovou a polovina regionální anestezii [20].
Perioperační neurologické příhody jsou většinou způsobeny tromboembolickými komplikacemi. Může k nim dojít již při preparaci karotid (projeví se např. stejnostrannými poruchami visu). Většinou se však objevují až po sejmutí svorky, a to v důsledku trombózy v místě operace a/nebo embolizace distálně. Ve studii 2 024 pacientů provedené Rockmannem et al. bylo zjištěno 38 neurologických příhod (1,9 %), tromboembolických bylo 63,2 %, zatímco u 13,2 % byla příčinou ischémie po naložení svorky, u 13,2 % intracerebrální krvácení a ve zbývajících 10,5 % případů se deficit netýkal operované oblasti [21]. Ischemický iktus se nejčastěji projeví do 8 hodin po operaci, ale může začít i po 12–24 hodinách nebo i později. Prakticky platí, že dojde-li ke zhoršení klinického stavu již v průběhu operace, je jednoznačně indikováno zavedení zkratu. Projeví-li se zhoršení až po sejmutí svorky, je indikována perioperační angiografie a podle jejího výsledku reoperace, nebo intraarteriální trombolýza. V případě zhoršení až po dokončení operace se v současné době doporučuje provést angioCT spirálním přístrojem, aby se ověřila průchodnost cév na krku a v mozku a vyloučilo krvácení do mozku, které je však vzácné. Reoperace přinese dobrý výsledek, je-li provedena včas, podaří-li se otevřít uzavřenou cévu a jsou-li průchodné mozkové cévy [22]. Krvácivý iktus v perioperačním období je vzácný, riziko ve studii Cheunga et al. [23] bylo 0,64 % (10krát větší

než riziko téže komplikace u farmakologicky léčených pacientů). Došlo-li však k iktu, pak z 85 iktů v perioperačním období bylo 10 krvácivých (11,8 %, podobně jako u Rockmanna [21]). K šesti z těchto deseti iktů došlo již peroperačně, u jednoho pacienta bylo poraněno místo naložení svorky, u druhého došlo k trombóze v místě endarterektomie s nutností reoperace, u ostatních byly tepny normální [23]. Krvácivé ikty se rozdělují na petechiální krvácení do ischemického infarktu, intracerebrální a subarachnoidální krvácení. V Cheungově studii bylo z deseti krvácení v perioperačním období šest petechiálních, tři intracerebrální a jedno subarachnoidální. Petechiální krvácení byla zjištěna na CT v průběhu prvního týdne, zatímco intracerebrální krvácení se projevila první, třetí, respektive osmý den po nekomplikované endarterektomii. Jediným rizikovým faktorem krvácivého iktu v této studii u chirurgických pacientů byl diabetes mellitus.
Komplikací, které se obávají zejména anesteziologové, je krvácení na krku s následným možným útlakem dýchacích cest. Revize pro krvácení po KEA byla na Mayo Clinic v průběhu deseti let nutná u 1,4 % případů (44 z 3 225), přičemž průměrný interval mezi dokončením operace a revizí byl 6,4 ± 6,5 hod (rozmezí 1–32 hodin). Tepenné krvácení bylo příčinou v 25 %. K útlaku dýchacích cest může navíc přispívat i jejich otok, jenž může zmenšit jejich průměr až o 75 %, zřejmě v důsledku porušení lymfatické drenáže operačním traumatem. K zajištění průchodnosti dýchacích cest autoři u stabilního pacienta doporučují fibroptickou intubaci při vědomí v místní anestezii při spontánní ventilaci, v případě neúspěchu, nebo u nestabilního pacienta přímou laryngoskopii při vědomí, nebo v celkové anestezii, případně až po otevření operační rány k dekompresi trachey [24].
Chirurgickou komplikací KEA je poranění nervů, které se nejčastěji projeví jako traumatická neurapraxie. Postiženy bývají n. hypoglossus, n. vagus, hlavně jeho větve n. laryngeus superior a n. laryngeus recurrens, dále n. facialis, n. mandibularis a n. glossopharyngeus. Obvykle se uvádí incidence 4–8%, ale zdá se, že tato poškození jsou v poslední době vzácnější. Funkci nervů může přechodně ovlivnit i anesteziolog. Peroperačně může např. dojít k blokádě n. recurrens s následnou obrnou hlasivky, dušností a kašlem či blokádě nervus phrenicus, která vede k paréze poloviny bránice až dechovému selhání. U hluboké krční blokády je rovněž možnost nechtěné aplikace lokálního anestetika do epidurálního nebo subarachnoidálního prostoru.
Pooperační hypertenze po KEA je častá, více po celkové než po regionální anestezii. K jejím příčinám patří hlavně špatně kontrolovaný krevní tlak již před operací, denervace karotických baroreceptorů (častější při everzní KEA), hypoxémie, hyperkapnie, přeplnění močového měchýře a bolest.

MOZKOVÝ HYPERPERFUZNÍ SYNDROM

Mozkový hyperperfuzní syndrom je specifickou komplikací KEA. Bezprostředně po operaci dochází ke zvýšení průtoku krve do mozku (CBF, Cerebral Blood Flow), a to u většiny pacientů asi o 20–40 %, které trvá několik hodin. U některých pacientů se CBF může zvýšit i o více než 100 % a toto zvýšení může přetrvávat po dobu několika dnů až dvou týdnů. Autoregulace mozkového průtoku při změnách krevního tlaku se po operaci obvykle stabilizuje do šesti týdnů.
Hyperperfuze je definována zvýšením CBF o více než 100 % při vyšetření transkraniálním dopplerem. Riziko může stoupat u vysoko uložené stenózy s omezeným kolaterálním průtokem, nebo pokud se KEA provádí časně po stejnostranném iktu. Klinický obraz je charakterizován jednostrannou bolestí hlavy na operované straně, hypertenzí, křečemi a ložiskovými neurologickými příznaky. Dochází k edému mozku, subarachnoidálním a/nebo intracerebrálním krvácením. Při nevhodné léčbě může tato komplikace skončit úmrtím. Je proto nutné pečlivě kontrolovat krevní tlak po operaci, tzn. snažit se udržovat ho pod 140/90 a současně nedopustit přílišnou hypotenzi, tj. pokles o více než 25 % za den [25].

ANESTEZIE

O nejlepším anesteziologickém postupu k operacím karotid z hlediska účinnosti, bezpečnosti a spokojenosti pacienta i operatéra a také nákladové efektivity se vedou spory po léta. Při použití kteréhokoliv postupu je však nezbytné zabezpečit vždy dostatečný průtok krve mozkem, aby se minimalizovalo riziko ischémie po naložení svorek na karotidu. Z hlediska ventilace to vyžaduje dostatečnou oxygenaci a normokapnii a z hlediska oběhového přiměřený krevní tlak a volnou žilní drenáž.
Anesteziologický management musí navíc umožnit ověření dostatečnosti mozkového průtoku, aby se stanovilo, zda je nutné zavést zkrat. To se provádí buď klinicky sledováním neurologického stavu (vědomí, fatické a motorické funkce: FAST = Face + Arm + Speech Test), nebo monitorováním různými přístrojovými technikami jako měřením zpětného tlaku („stump pressure"), saturace hemoglobinu kyslíkem nebo koncentrace laktátu v jugulárním bulbu, analýzou EEG, vyšetřováním somatosenzorických evokovaných potenciálů, měřením rychlosti průtoku v a. cerebri media prostřednictvím transkraniálního doppleru (ukáže i případné embolizace), bispektrální analýzou

(BIS), blízko-infračervenou spektroskopií (NIRS) či kombinací těchto postupů.
Všechny zvolené anesteziologické postupy by tudíž měly umožnit buď spolupráci pacienta v průběhu operačního výkonu, aby bylo možné neurologický stav ověřovat klinicky, nebo tuto spolupráci po celkové anestezii rychle obnovit, aby se neurologický stav dal rychle zkontrolovat, a to vždy při zachování dechové a hemodynamické stability. Pokud se KEA provádí v celkové anestezii, stojí volba mezi rizikem poškození nepotřebným zkratem, zavádí-li se rutinně, a rizikem, že se ischémie mozku zvolenou metodou monitorování nezjistí a zkrat se nezavede, zavádí-li se selektivně [26]. Senzitivita, tj. schopnost rozeznat správně pacienty, kteří zavedení zkratu vyžadují, a specificita, tj. schopnost rozeznat správně pacienty, kteří zavedení zkratu nepotřebují, jsou u všech přístrojových technik neuspokojivě nízké. Tyto techniky jsou navíc většinou i drahé, pro anesteziologa často omezeně dostupné a jejich použití je někdy těžkopádné. Při KEA v regionální anestezii se uvádí senzitivita, tj. schopnost rozeznat pacienty, kteří na základě změn neurologického stavu zavedení zkratu vyžadují, 59–91 %, specificita 57–99 % [27].

PŘEDOPERAČNÍ OBDOBÍ A PŘÍPRAVA

Pacient se stenózou karotidy je nejvíce ohrožen ischémií mozku a kvůli častému současnému postižení koronárních tepen a srdce též ischémií myokardu a/nebo selháním srdce. V Hertzerově studii, v níž výzkumníci analyzovali 1 000 koronarografií pacientů s onemocněním obvodových cév, mělo 26 % pacientů s cerebrovaskulárním onemocněním současně tak významné poškození koronárních cév, že splňovali indikaci ke koronární revaskularizaci [28]. Ve studii srovnávající výsledky KEA a KAS bylo zjištěno, že přibližně u každého sedmého pacienta po operaci (13 %) došlo ke zvýšení troponinu I [29], přičemž je dobře prokázán vztah mezi bezpříznakovým uvolněním tohoto markeru ischémie myokardu a zhoršením dlouhodobé prognózy. Doporučení ESC/ESA pro předoperační hodnocení srdečního rizika a perioperační management kardiálních pacientů podstupujících nekardiochirurgické výkony přitom považují KEA za středně závažnou operaci s rizikem srdečních komplikací (IM nebo smrt do 30 dnů) 1–5 %. Neléčená hypertenze před operací je spojena s pooperační hypertenzí a z ní vyplývajícími riziky (mozkový hyperperfuzní syndrom). Je proto rozumné pokusit se krevní tlak před operací opatrnou antihypertenzní léčbou stabilizovat v pásmu pod 180/90 mm Hg s tím, že podávání antihypertenziv by se po TIA/iktu mělo zahájit po 24 hodinách od příhody a cílové hodnoty stanovit individuálně podle postižení mozkového řečiště (přítomnost závažných, tj. > 70 % stenóz, kontralaterální stenóza) a neurologického stavu [25]. Má-li pacient kontralaterální stenózu či časté TIA, je zřejmě rozumné operovat i při hypertenzi [3]. Vhodné je tudíž monitorovat krevní tlak před operací opakovaně a též v noci, a stanovit tak pásmo, v němž pacient funguje bez neurologických příznaků v důsledku hypotenze i kardiálních příznaků způsobených hypertenzí. Další problémy vyplývají z časté chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), kuřáctví a diabetu. Premedikace je nejčastěji jen lehká, anxiolytická.
Rizikové faktory perioperační nestability jsou: krátký interval mezi proběhlou neurologickou příhodou a operací, oboustranné postižení, KEA na druhé straně v anamnéze, špatně kontrolovaná hypertenze, everzní endarterektomie a blokáda nervus sinus carotici lokálním anestetikem nebo jeho poškození při operaci [3].

NAČASOVÁNÍ OPERACE

Podle doporučení ESVS [12] se má operace provést u neurologicky stabilního pacienta do dvou týdnů od poslední příhody (TIA/iktus). Riziko jejího opakování je totiž nejdříve vysoké a pak postupně klesá, přičemž ve dvou dnech je toto riziko podle metaanalýz 6,7 %, do týdne 10 %. Ukazuje se však, že velmi časné operace jsou rovněž spojeny s vysokým rizikem. Ve studii 2596 pacientů ze švédského registru cévní chirurgie došlo k úmrtí nebo iktu u 11,5 % pacientů (17 z 148) operovaných do dvou dnů od příhody, zatímco u pacientů operovaných v období 3–7 dnů se tak stalo v 3,6 % případů (29 z 804), v období 8–14 dnů ve 4,0 % případů (27/677) a v období 15–180 dnů v 5,4 % (52/967). Nejbezpečnější je zřejmě provést výkon až po uplynutí dvou dnů od příhody [30]. Definitivní rozhodnutí však jistě záleží na klinickém stavu a jeho vývoji.
Na načasování operace u pacientů vyžadujících současný kardiochirurgický výkon jsou různé názory. Jde o složitou problematiku překračující rámec tohoto článku.

PERIOPERAČNÍ ZAJIŠTĚNÍ A MONITOROVÁNÍ

Všem anesteziologickým postupům je společné základní monitorování, tzn. snímání EKG svodů II a V5 s analýzou ST úseku k detekci ischémie myokardu, neinvazivní měření krevního tlaku a saturace hemoglobinu kyslíkem pulzní oxymetrií. K perioperačnímu zajištění je nezbytné zavést alespoň jednu periferní žilní kanylu s dostatečným průsvitem (≥ 16 G) k rychlému doplnění případné ztráty objemu krve, protože se v průběhu operace otevírá velká céva s průtokem kolem 400 ml/min. Výhodou je mít též další žilní kanylu k podávání analgosedace a/nebo vazoaktivních látek či inzulinu, která může být tenčí. Standardem je přímé měření krevního tlaku v arteria radialis, nejčastěji na kontralaterální končetině. Důvodem je možná hemodynamická nestabilita v průběhu výkonu a po něm, k níž může přispívat i případná denervace karotických tělísek. Dalším důvodem zavedení arteriální kanyly je možnost odběrů krve k vyšetření ACT, acidobazické rovnováhy, glykémie a dalších parametrů vnitřního prostředí. U výkonů v celkové anestezii, u nichž se někdy využívá i mírná hypotermie, je potřebné měření tělesné teploty. U omezeně spolupracujících pacientů či u operací s nejistou délkou je vhodná i katetrizace močového měchýře, zatímco u pacientů, kteří se prokazatelně vymočili před příjezdem na sál, a očekává se u nich normální výkon, není zavedení močového katétru zcela nezbytné.

VOLBA ANESTEZIE: CELKOVÁ NEBO REGIONÁLNÍ?

Tuto otázku řešili autoři mnoha randomizovaných i nerandomizovaných studií, ale nepodařilo se jim dospět k jasnému závěru. Rerkasem a Rothwell v poslední metaanalýze v Cochranově databázi systematických přehledů v roce 2008 konstatovali, že neexistuje dostatek důkazů z randomizovaných studií a že nerandomizované studie sice svědčí o možném přínosu užití lokálních anestetik, ale mohou být zkreslené [31]. S napětím se proto očekávaly výsledky studie GALA, které byly publikovány online 27. 11. 2008. Byla to velká, prospektivní, randomizovaná, řízená multicentrická studie, která byla provedena v období osmi let (červen 1999 až říjen 2007) v 95 centrech ve 24 zemích včetně České republiky (osm center) [20]. Byli do ní zařazováni a do skupin s celkovou (CA) nebo regionální anestezií (RA) náhodně rozdělováni pacienti bez ohledu na věk se symptomatickou i asymptomatickou stenózou karotid indikovaní ke KEA. Výzkumníci předpokládali, že RA povede ke snížení četnosti primárního výsledného ukazatele studie o jednu třetinu. Tento ukazatel byl definován jako podíl pacientů, u nichž v perioperačním období 30 dnů došlo k iktu včetně infarktu sítnice, infarktu myokardu a/nebo úmrtí.
Sledované komplikace se nakonec vyskytly u 84 pacientů (4,8 %) operovaných v CA (analyzováno 1752) a u 80 pacientů (4,5 %) operovaných v RA (analyzováno 1771), takže rozdíl nebyl statisticky významný. Studie je tedy negativní, pouze u pacientů se současným uzávěrem druhostranné karotidy byl prokázán trend ke snížení výskytu iktu (7/160 oproti 13/150, $p = 0{,}098$). Ve skupině s RA se naopak nevýznamně zvýšil počet infarktů myokardu (v CA 0,2 %, kdežto v RA 0,5 %). Celková anestezie byla většinou inhalační (84 %), oxid dusný byl použit u 41 % pacientů, svalová relaxancia u 91 % pacientů, totální intravenózní anestezii (TIVA) dostalo 30 % pacientů. Regionální anestezii představoval v 93 % krční blok doplněný infiltrací anesteziologem (77 %) a/nebo chirurgem (64 %). V průběhu operace bylo 48 % pacientů sedováno a 44 % dostalo peroperační analgezii. Konverze na CA byla nutná u 1,4 % pacientů. Zkrat bylo nezbytné zavést u 14 % pacientů v RA a u 43 % pacientů v CA, což je významný rozdíl. K nedostatkům studie patří nestandardní technika RA (povrchní i hluboký krční blok nebo jejich kombinace) a nestandardní lokální anestetikum. Autoři dospěli k závěru, že o nejvhodnějším anesteziologickém postupu může rozhodnout anesteziolog podle individuální potřeby pacienta a chirurga, protože oba postupy poskytují srovnatelné výsledky. Nejdůležitějším faktorem je zřejmě zkušenost anesteziologa a spolupráce s chirurgem.

CELKOVÁ ANESTEZIE

Celková anestezie má výhodu v tom, že je pro pacienty mnohem méně psychicky zatěžující a nevyžaduje jejich spolupráci v průběhu výkonu. Hlavní nevýhodu představuje skutečnost, že je třeba zkraty zavádět rutinně s vědomím souvisejících rizik, nebo je k průkazu dostatečného CBF nutné použít různé přístrojové techniky. Současné využití několika metod snad může zpřesnit rozhodnutí, zda zkrat zavést. Své zkušenosti publikovali např. Stejskal et al. z ÚVN, kteří u 500 pacientů monitorovali současně transkraniálním dopplerem rychlosti krevního proudu v arteria cerebri media na obou stranách mozku, na šestikanálovém EEG zkoumali elektrickou aktivitu mozku prostřednictvím spektrální analýzy signálu a měřili i latenci a amplitudu somatosenzorických evokovaných potenciálů nervus medianus na straně opačné vůči operované tepně [32].
Úvod do celkové anestezie musí být hladký, nesmí dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku (pozor zejména u nedostatečně kompenzovaných hypertoniků) ani k hypertenzi při intubaci. K vedení anestezie lze použít jak dobře řiditelná inhalační anestetika (isofluran, sevofluran, desfluran), tak i metodu TIVA založenou na propofolu. Analgezie je zajištěna přiměřenými dávkami nedlouho působících opioidů sufentanilu, alfentanilu, remifentanilu.
Všechna celková anestetika kromě ketaminu vedou ke snížení rychlosti metabolismu v mozku a tím i spotřeby kyslíku ($CMRO_2$). Volba je mezi propofolem a inhalačními anestetiky. Sevofluran ve srovnání s isofluranem působí při stejné hloubce anestezie menší vazodilataci

a méně narušuje autoregulaci CBF, stejně tak i probouzení po něm je rychlejší, takže se zdá, že je anestetikem volby. Vhodná dávka je nižší než 1 MAC (minimální alveolární koncentrace). V této dávce sevofluran současně snižuje CBF i CMRO2, kdežto ve vyšších dávkách svým vazodilatačním účinkem CBF zvyšuje a na rozdíl od propofolu rozpojuje vazbu mezi CBF a CMRO2. Na využití oxidu dusného jsou různé názory, někteří ho zcela odmítají [3, 33], kdežto jiní ho stále ještě běžně používají [2].
Průchodnost dýchacích cest se obvykle zajišťuje intubací, ale KEA lze provést i s laryngeální maskou. Laryngeální maska sice nechrání bezpečně proti aspiraci, ale Marietta et al. ji doporučují pro vyšší hemodynamickou stabilitu [34]. Její zavedení může být řešením i při nutnosti neočekávané konverze RA na CA, protože zajistit průchodnost dýchacích cest intubací pod rouškami v průběhu operace může být obtížné. Klasické indikace pro konverzi jsou totiž agitovanost a nespolupráce pacienta a problémy s průchodností dýchacích cest. Nevýhodou laryngeální masky však může být, že nafouknutí její manžety snižuje průtok krve bifurkací karotid [35].
Zajímavou otázkou je, zda může být CA indikována s cílem navodit neuroprotekci, pokud se zhorší neurologický stav pacienta po naložení svorky. Prvním opatřením v této situaci je sice zavedení zkratu, ale pokud by se porucha neupravila ani po případném zvýšení krevního tlaku (je-li nutné) a frakce vdechovaného kyslíku (vždy, bez ohledu na aktuální saturaci), pak může být vhodné uvést pacienta do CA [3].
Neuroprotektivního účinku celkových anestetik využívají i sofistikované postupy anesteziologického managementu KEA. Například Barth monitoruje dostatečnost CBF transkraniálním dopplerem ve stejnostranné a. cerebri media, přičemž zkrat se zavádí jen tehdy, dojde-li po naložení svorek ke snížení rychlosti krevního proudu o více než 60 %. Toleranci mozku vůči ischémii zvyšuje farmakologicky a navozením lehké hypotermie (32–34 °C) na období zasvorkování karotidy. Farmakologickou neuroprotekci řídí podle EEG, cílem je dosáhnout „burst supression" na EEG. Kvůli větší stabilitě krevního tlaku a rychlejšímu probouzení dává přednost propofolu před thiopentalem. Nevýhodou je složitý a časově náročný postup, zhoršení koagulace v hypotermii a riziko třesavky po ukončení anestezie se zvýšením spotřeby kyslíku [36].

REGIONÁLNÍ ANESTEZIE

Techniky regionální anestezie obecně nabízejí větší hemodynamickou stabilitu a umožňují sledovat neurologický stav pacienta v průběhu operace, zejména v období přerušení přítoku krve do mozku operovanou tepnou. Poskytují přetrvávající analgezii. Pravděpodobně jsou i lacinější.
O výhodnosti jednotlivých technik regionální anestezie pro KEA se dlouho vedly vzrušené debaty, protože ke KEA je možné zvolit krční epidurální anestezii, krční blok povrchní, hluboký, a to technikou jedné jehly, nebo tří jehel, nebo použít oba bloky současně. Třetím typem krčního bloku je blok intermediální, opět využitelný samostatně nebo v kombinaci. Možností je rovněž i postupná lokální infiltrace chirurgem, přičemž anesteziolog pacienta sleduje, monitoruje a případně podle potřeby doplňuje analgosedaci (monitorovaná anesteziologická péče). Všechny postupy mají své přesvědčené zastánce a odpůrce, nicméně v poslední době začíná převládat názor, že povrchní a/nebo intermediální krční blok jsou vedle infiltrační anestezie nejbezpečnější.

CERVIKÁLNÍ EPIDURÁLNÍ ANESTEZIE (CEA)

Cervikální (krční) epidurální anestezie se provádí standardním postupem jako v jiných oblastech páteře. Zastánci CEA zdůrazňují její jednoduchost a většinou značné zkušenosti mnoha anesteziologů s punkcemi v jiných oblastech páteře. Odpůrci argumentují oběhovými změnami (bradykardie, hypotenze), dechovým selháním, možností punkce dura mater, epidurálních žil (2 %) při současné antikoagulační léčbě apod. Hakl, Michálek et al. ve velké retrospektivní studii 1 828 KEA provedených u 1 455 pacientů zjistili vyšší četnost selhání CEA (v 6,9 % případů) a vyšší výskyt komplikací (5,7 %) včetně život ohrožujících (2 %) než při použití kombinovaného krčního bloku (3 %, respektive 4,7 %, respektive 0,3 %). Četnost zavedení zkratu, perioperačního iktu a úmrtí bez rozlišení příčiny byly přitom u obou technik stejné. Autoři dospěli k závěru, že obě techniky jsou sice pro KEA přijatelné, ale že postupem volby by měl být krční blok vzhledem k nižší četnosti komplikací [37]. Krční epidurální anestezie se však dnes ještě snad může uplatnit u rozsáhlých cévních výkonů na krku, jako jsou karotický cross-over bypass nebo karoticko-subklaviální rekonstrukce [38].

KRČNÍ BLOK

Bifurkace karotid leží nejčastěji ve výši C3, takže operovaná oblast je zásobena hlavně z plexus cervicalis. Jeho hluboké nervy inervují krční svaly, kdežto povrchní nervy vystupují do podkoží v tzv. „punctum nervosum" v polovině délky zadní hrany m. sternocleidomastoideus. Podle místa, kam se aplikuje lokální anestetikum, ve vztahu k povrchní krční fascii (podle české anatomické terminologie, respektive latinské „lamina superficialis fasciae cervicalis", čili „investing fascia" anglických autorů) se v principu rozlišují tři typy krčního bloku: hluboký, intermediální a povrchní, jak navrhli Telford a Stoneham v roce 2004 [39]. Propustnost, nebo naopak nepropustnost této fascie pro lokální anestetika je dodnes nejasná. Složitými anatomickými poměry na krku se u nás podrobně zabývali Nalos et al. [40].

Při hlubokém krčním bloku se blokují jednotlivé míšní nervy, které inervují krční svaly, a to ve výši C2, C3 a C4 v blízkosti příčných výběžků příslušných krčních obratlů. Používá se buď technika tří jehel podle Moora [41], nebo technika jedné jehly podle Winnieho [42]. Blokádu lze provádět naslepo jen podle identifikace příčných výběžků [43], nebo lze k detekci nervů využít neurostimulátor, dnes i ultrazvukovou navigaci. K hlavním rizikům patří punkce arteria vertebralis, která probíhá skrz příčné výběžky směrem nahoru do lebky. Při podání anestetika dojde okamžitě ke křečím a ztrátě vědomí v důsledku neurotoxicity. Možné jsou i subarachnoidální nebo epidurální injekce a rozvoj dechového selhání v důsledku blokády n. phrenicus. Aspirace krve může být až ve 30 %. Hluboký krční blok proto v současnosti není metodou první volby.

Povrchní krční blok vyžaduje podkožní infiltraci lokálním anestetikem podél zadní hrany m. sternocleidomastoideus nad povrchní krční facií zhruba 2,5 cm na každou stranu od punctum nervosum, nebo až v celé délce svalu od mastoidního výběžku k hrudní a klíční kosti. Je mnohem jednodušší a méně rizikový než hluboký krční blok. K zablokování vláken přecházejících přes střední čáru z druhé strany je vhodné doplnit ho stejně jako hluboký blok podkožní infiltrací podél přední hrany svalu, tj. v místě chirurgického řezu od prstencové chrupavky kraniálně. Výhodné je provést infiltraci i kaudálně do místa zavedení Redonova drénu na konci operace. Další možností je podkožní infiltrace ve střední čáře krku mezi štítnou chrupavkou a jugulem [44].

Intermediální krční blok znamená aplikaci lokálního anestetika pod povrchní krční fascii, což zaručuje šíření lokálního anestetika do hlubokého krčního prostoru k nervově cévnímu svazku obsahujícímu karotidu a k hlubokým vláknům krčního plexu. Barone et al. tento blok používají ke KEA samostatně, když 10 ml 0,75% ropivakainu aplikují tenkou jehlou 25 G zavedenou kolmo ke kůži do hloubky 15 mm v punctum nervosum. Doplňují ho infiltrační anestezií v místě řezu opět s 10 ml 0,75% ropivakainu [45]. Naopak Pandit et al. [46] ho přidávají k povrchnímu krčnímu bloku, když injikují malou dávku (3–5 ml) lokálního anestetika pod povrchní krční fascii v místě punctum nervosum.

Srovnáním úspěšnosti a četnosti komplikací hlubokého a povrchního krčního bloku se zabývaly mnohé studie. Jejich výsledky shrnuli v metaanalýze Pandit et al. [47], kteří pátráním v databázích objevili 69 studií srovnávajících 7558 hlubokých nebo kombinovaných krčních bloků s 2533 povrchními a/nebo intermediálními bloky. Zjistili, že hluboké/kombinované blokády vedly k vyšší četnosti závažných komplikací (možné ohrožení života v souvislosti s blokem, 19/7558, tj. 0,25 %, tj. stejně jako u Hakla, Michálka et al. 0,3 %) než povrchní/intermediální bloky, u nichž k žádným závažným komplikacím nedošlo. U hlubokých/kombinovaných blokád byla rovněž překvapivě častější konverze na celkovou anestezii (2,8 %, respektive 0,39 %), ačkoliv se očekávalo, že hluboká blokáda poskytuje lepší analgezii. Důvodem častějších konverzí mohly být i přímé komplikace v souvislosti s hlubokým blokem (punkce vertebrální tepny s neurotoxicitou). Výskyt systémových komplikací (úmrtí bez rozlišení příčiny, kardiovaskulární, neurologické a dechové komplikace) byl u obou postupů srovnatelný (4,72 % u hlubokých/kombinovaných bloků, 4,18 % u povrchních/intermediálních bloků). Pandit et al. tudíž svůj systematický přehled uzavřeli konstatováním, že povrchní/intermediální blok je bezpečnější a přitom poskytuje lepší analgezii v průběhu operace, i když teoretickou nevýhodou může být nedostatek svalové relaxace na krku.

Výzkumníci z Panditovy skupiny později porovnali i úspěšnost povrchního a intermediálního bloku [48]. V randomizované studii u 46 pacientů při povrchním bloku aplikovali lokální anestetikum tupou jehlou do podkoží, ne hlouběji než 5 mm, podél celé zadní hrany kývače, kdežto při intermediálním bloku využívali tupou jehlu k detekci subfasciálního podání fenoménem ztráty odporu nebo kliknutím při průchodu fascií v hloubce 1–2 cm. U obou blokád bylo místo vpichu v polovině délky kývače bezprostředně za jeho zadní hranou. Stejná byla i dávka lokálního anestetika: 1,4 mg bupivakainu na kilogram tělesné hmotnosti, tj. přibližně 25 ml 0,375% roztoku. Hlavním výsledným ukazatelem byla dávka lidokainu potřebná k doplňkové infiltraci v průběhu výkonu. Mezi oběma bloky v ní nebyl rozdíl, stejně jako v dávce fentanylu, midazolamu či ve spokojenosti pacientů i chirurgů. Autoři tak zjistili, že oba bloky jsou stejně účinné a potvrdili tím výhodnost povrchních bloků.

Za selhání krčních bloků nelze považovat, pokud je chirurg musí doplnit ještě další injekcí lokálního anestetika v průběhu výkonu, vždyť i ve studii GALA tomu tak bylo v 64 % případů [20]. Příčinou

je inervace operované oblasti i vlákny přicházejícími z druhé strany krku nebo běžícími podél karotidy od oblouku aorty či kaudálně s hlavovými nervy. Dalším důvodem nutného doplnění může být preparace v oblasti bifurkace, která je někdy spojena s hemodynamickou nestabilitou – náhlá bradykardie a hypotenze. Neupraví-li se tento stav po přerušení chirurgické stimulace, může pomoci právě vypláchnutí rány lokálním anestetikem. Na druhou stranu bývá cílená blokáda n. sinus carotici spojena s větší hemodynamickou nestabilitou po výkonu, a proto se její provedení rutinně nedoporučuje [49].
Při navádění jehly při blokádách periferních nervů se v současné době stále častěji uplatňuje i ultrazvuk. Vizualizace jehly a nervů pomáhá zpřesnit její umístění, kontrolovat šíření lokálního anestetika při aplikaci a tím i snížit jeho dávku a riziko toxicity. Ultrazvuk se využívá u hlubokého i intermediálního bloku [50, 51], i když jeho praktický význam není u těchto blokád stále ještě definitivně určen.
V souhrnu výsledky výše uvedených studií podporují jako postup volby ke KEA povrchní/intermediální blok, protože je jednodušší naučit se ho a provést ho; je přitom stejně účinný jako hluboký nebo kombinovaný blok a je spojen s méně komplikacemi. Je otázkou, zda je používání hlubokého bloku vůbec ještě oprávněné, když se zdá, že nemá žádný další přínos [52].

TŘETÍ CESTA

Karotická endarterektomie se většinou provádí v celkové, nebo v regionální anestezii, přičemž obě techniky mají své konkrétní výhody a nevýhody. Způsob, jak zachovat jejich výhody a překonat jejich nevýhody, nabízí tzv. třetí cesta, tj. spolupracující pacient v celkové anestezii (Co.Pa.Ge.A – Cooperative Patient General Anesthesia).
Bevilacqua et al. [53] k tomu podle svých zkušeností u 181 pacientů doporučují celkovou anestezii metodou TIVA-TCI (Target Controlled Infusion), při níž se rychlosti infuzí remifentanilu a propofolu řídí jejich cílovými koncentracemi. Při podávání kyslíku maskou se anestezie zahájí infuzí remifentanilu s cílovou koncentrací na místě účinku 8 ng/ml, přičemž žádoucí je dosáhnout analgezie (na obvyklý anesteziologický budivý podnět – stisknutí řasy m. trapezius) při současné schopnosti pacienta stisknout ruku. V tomto okamžiku se stanoví skutečná cílová koncentrace remifentanilu u konkrétního pacienta. Pacient se pak uvede do celkové anestezie propofolem v dávce 1,5 mg/kg, jenž se infunduje dál rychlostí 2 mg/kg/hod. Pacient se intubuje po topické anestezii trachey lidokainem bez použití svalových relaxancií, pokračuje řízená ventilace. Lokálním anestetikem se infiltruje krk v místě řezu. Infuze propofolu se přeruší 20 minut před naložením svorek, infuze remifentanilu běží. Po obnovení vědomí se pacient neurologicky vyšetří jako v regionální anestezii, tzn. ověří se, že rozumí výzvě, kývne hlavou a stiskne ruku. Po přerušení krevního průtoku karotidou se toto vyšetření opakuje po jedné minutě první tři minuty, pak po třech minutách, přičemž zkrat se zavádí podle potřeby. Po obnovení průtoku karotidou se pacient vyšetří znovu, je-li výsledek příznivý, obnoví se infuze propofolu rychlostí 2 mg/kg/hod až do ukončení operace. Tato technika je bezpečná, umožňuje úplnou kontrolu ventilace, hemodynamickou stabilitu i neurologické vyšetřování v období svorek. Podobnou techniku u 563 pacientů publikovali rovněž Coppi et al. s tím rozdílem, že v období zasvorkování karotidy se naopak přerušila infuze remifentanilu a pokračovalo se v infuzi propofolu [54].

ZÁVĚR

Karotická endarterektomie je častou cévně chirurgickou operací, která se provádí většinou u polymorbidních starších pacientů. Je to preventivní operace, takže je nesmírně důležité minimalizovat výskyt komplikací s ní spojených, aby se její přínos mohl skutečně projevit. Vyžaduje proto vzdělaného, šikovného a s pokorou pracujícího, pokud možno specializovaného anesteziologa, jenž svým postupem v perioperačním období může nepochybně ovlivnit i dlouhodobé výsledky pacientů.

Literatura

1. Zdravotnická ročenka České republiky 2008. Dostupná na www: http://www.uzis.cz/system/files/zdrroccz2008.pdf (poslední přístup 27. 7. 2012).
2. **Norris, E. J.** *Anesthesia for vascular surgery.* In Miller, R. D. et al. *Miller's Anesthesia.* Churchill Livingstone Elsevier, 2010, 7. vydání, p. 1985–2045.
3. **Howell, S. J.** Carotid endarterectomy. *Br. J. Anaesth.,* 2007, 99, 1, p. 119–131.
4. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet,* 2004, 363, 9420, p. 1491–1502.
5. **Baracchini, C., Mazzalai, F., Gruppo, M., Lorenzetti, R., Ermani, M., Ballotta, E.** Carotid endarterectomy protects elderly patients from cognitive decline: a prospective study. *Surgery,* 2012, 151, 1, p. 99–106.
6. **Ghogawala, Z., Amin-Hanjani, S., Curran, J., Ciarleglio, M., Berenstein, A., Stabile, L., Westerveld, M.** The Effect of Carotid

Endarterectomy on Cerebral Blood Flow and Cognitive Function. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2012.

7. Hospitalizovaní v nemocnicích ČR 2008: Počet hospitalizací v nemocnicích ČR dle hlavního operačního výkonu a věkových skupin. Dostupné na www: www.uzis.cz/system/files/hospit2008.pdf (poslední přístup 27. 7. 2012).

8. **Abbott, A. L.** Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke*, 2009, 40, p. e573–e583.

9. **Marquardt, L., Geraghty, O. C., Mehta, Z., Rothwell, P. M.** Low Risk of Ipsilateral Stroke in Patients With Asymptomatic Carotid Stenosis on Best Medical Treatment. A Prospective, Population-Based Study. *Stroke*, 2010, 41, 1, p. e11–17.

10. **Reiff, T., Stingele, R., Eckstein, H. H., Fraedrich, G., Jansen, O., Mudra, H., Mansmann, U., Hacke, W., Ringleb, P.**, SPACE2-Study Group Stent-protected angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy: SPACE2 – a three-arm randomised-controlled clinical trial. *Int. J. Stroke*, 2009, 4, 4, p. 294–299.

11. **Michálek, P., Stern, M., Stříteský, M., Šedivý, P.** Úskalí pooperační péče po výkonech na krčních tepnách. *Anest. intenziv. Med.*, 2011, 22, 3, p. 153–158.

12. **Liapis, C. D., Bell, P. R., Mikhailidis, D., Sivenius, J., Nicolaides, A., Fernandes, E., Fernandes, J., Biasi, G., Norgren, L.**, ESVS Guidelines Collaborators ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2009, 37, 4 Suppl, p. 1–19.

13. **Chaturvedi, S., Bruno, A., Feasby, T., Holloway, R., Benavente, O., Cohen, S. N., Cote, R., Hess, D., Saver, J., Spence, J. D., Stern, B., Wilterdink, J.** Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology: Carotid endarterectomy – an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2005, 65, 6, p. 794–801.

14. **Moritz, A., Koci, G., Steinlechner, B., Hölzenbein, T., Nasel, C., Grubhofer, G., Dworschak, M.** Contralateral stroke during carotid endarterectomy due to abnormalities in the circle of Willis. *Wien Klin. Wochenschr.*, 2007, 119, 21–22, p. 669–673.

15. **Bagan, P., Vidal, R., Martinod, E., Destable, M. D., Tremblay, B., Dumas, J. L. Azorin, J. F.** Cerebral Ischemia during Carotid Artery Cross-Clamping: Predictive Value of Phase-Contrast Magnetic Resonance Imaging. *Ann. Vasc. Surg.*, 2006, 20, p. 747–752.

16. **Girard, L. P., Feasby, T. E., Eliasziw, M., Quan, H., Kennedy, J., Barnett, H. J., Ghali, W. A.** Complication rates after left- versus right-sided carotid endarterectomy. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.*, 2009, 2(6), p. 642-7.

17. **Grego, F., Antonello, M., Lepidi, S., Zaramella, M., Galzignan, E., Menegolo, M., Deriu, G. P.** Is contralateral carotid artery occlusion a risk factor for carotid endarterectomy? *Ann. Vasc. Surg.*, 2005, 19, 6, p. 882–889.

18. **Woo, K., Garg, J., Hye, R. J., Dilley, R. B.** Contemporary results of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*, 2010, 41, 5, p. 975–979.

19. Executive Committee for ACAS. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*, 1995, 273, p. 1421–1428.

20. GALA Trial Collaborative Group, **Lewis, S. C., Warlow, C. P., Bodenham, A. R., Colam, B., Rothwell, P. M., Torgerson, D., Dellagrammaticas, D., Horrocks, M., Liapis, C., Banning, A. P., Gough, M., Gough, M. J.** General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2008, 372, 9656, p. 2132–2142.

21. **Rockman, C. B., Jacobowitz, G. R., Lamparello, P. J. et al.** Immediate reexploration for the perioperative neurologic event after carotid endarterectomy: is it worthwhile? *J. Vasc. Surg.*, 2000, 32, p. 1062–1070.

22. **Pappadà, G., Vergani, F., Parolin, M., Cesana, C., Pirillo, D., Pirovano, M., Santoro, P., Landi, A., Ferrarese, C.** Early acute hemispheric stroke after carotid endarterectomy. Pathogenesis and management. *Acta Neurochir.* (Wien), 2010 Apr,152, 4, p. 579–587.

23. **Cheung, R. T., Eliasziw, M., Meldrum, H. E., Fox, A. J., Barnett, H. J.** North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group: Risk, types, and severity of intracranial hemorrhage in patients with symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke*, 2003, 34(8), p. 1847–51.

24. **Shakespeare, W. A., Lanier, W. L., Perkins, W. J., Pasternak, J. J.** Airway management in patients who develop neck hematomas after carotid endarterectomy. *Anesth. Analg.*, 2010, 110, 2, p. 588–593.

25. **Serne, E. H., Rauwerda, J. A., Wisselink, W., Visser, M. C., Roos, Y. B., Smulders, Y. M.** Blood pressure control in patients with a symptomatic carotid artery stenosis. *Ned. Tijdschr. Geneeskd.*, 2008, 29, 152, 48, p. 2617–2622.

26. **Guay, J.** Regional anesthesia for carotid surgery. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2008, 21, p. 638–644.

27. **Guay, J.** The GALA trial: answers it gives, answers it does not. *Lancet*, 2008, 372, 9656, p. 2092–2093.

28. **Hertzer, N. R., Beven, E. G., Young, J. R. et al.** Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann. Surg.*, 1984, 199, p. 223–233.

29. **Motamed, C., Motamed-Kazerounian, G., Merle, J. C. et al.** Cardiac troponin I assessment and late cardiac complications after carotid stenting or endarterectomy. *J. Vasc. Surg.*, 2005, 41, p. 769–774.

30. **Strömberg, S., Gelin, J., Osterberg, T., Bergström, G. M., Karlström, L., Osterberg, K.**, Swedish Vascular Registry (Swedvasc) Steering Committee: Very urgent carotid endarterectomy confers increased procedural risk. *Stroke*, 2012, 43, 5, p. 1331–1335.

31. **Rerkasem, K., Rothwell, P. M.** Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2008, 4, CD000126.

32. **Stejskal, L., Kramář, F., Ostrý, S., Beneš, V., Mohapl, M., Limberk, B.** Experience of 500 cases of neurophysiological monitoring in carotid endarterectomy. *Acta Neurochir.* (Wien), 2007, 149, p. 681–689.

33. **Benington, S., Pichel, A. C.** Anaesthesia for carotid endarterectomy. *Curr. Anaesthesia & Critical Care*, 2008, 19, p. 138–149.

34. **Marietta, D. R., Lunn, J. K., Ruby, E. I., Hill, G. E.** Cardiovascular stability during carotid endarterectomy: endotracheal intubation versus laryngeal mask airway. *J. Clin. Anesth.*, 1998, 10, 1, p. 54–57.

35. **Colbert, S. A., O'Hanlon, D. M., Flanagan, F., Page, R.,**

Moriarty, D. C. The laryngeal mask airway reduces blood flow in the common carotid artery bulb. *Can. J. Anaesth.*, 1998, 45, 1, p. 23–27.
36. **Barth, A.** Conventional microsurgical endarterectomy. *Acta Neurochir.*, 2005, 94, p. 129–132.
37. **Hakl, M., Michálek, P., Ševčík, P., Pavlíková, J., Stern, M.** Regional anaesthesia for carotid endarterectomy: an audit over 10 years. *Br. J. Anaesth.*, 2007, 99, 3, p. 415–420.
38. **Michálek, P., David, I., Adamec, M., Janoušek, L.** Cervical epidural anesthesia for combined neck and upper extremity surgery. *Anesth. Analg.*, 2004, 99(6), p. 1833–1836.
39. **Telford, R. J., Stoneham, M. D.** Correct nomenclature of superficial cervical plexus blocks. *Br. J. Anaesth.*, 2004, 92, 5, p. 775–776.
40. **Nalos, D., Mach, D.** Fasciální koncept. *Anest. intenziv. Med.*, 2011, 22, 6, p. 317–319.
41. **Moore, D. C.** *Regional block: A handbook for use in clinical practice of medicine and surgery.* Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, USA, 4. vydání, 1978.
42. **Winnie, A. P., Ramamurthy, S., Durrani, Z., Radonjic, R.** Interscalene cervical plexus block: a single-injection technic. *Anesth Analg.*, 1975, 54, 3, p. 370–375.
43. Deep cervical plexus block. The New York School of Regional Anesthesia. Dostupný na www: http://www.nysora.com/peripheral_nerve_blocks/nerve_stimulator_techniques/3102-Deep-Cervical-Plexus-Block.html (poslední přístup 27. 7. 2012)
44. Superficial cervical plexus block. The New York School of Regional Anesthesia. Dostupný na www: http://www.nysora.com/peripheral_nerve_blocks/nerve_stimulator_techniques/3103-superficial-cervical-plexus-block.html (poslední přístup 27. 7. 2012).
45. **Barone, M., Diemunsch, P., Baldassarre, E., Oben, W. E., Ciarlo, M., Wolter, J., Albani, A.** Carotid endarterectomy with intermediate cervical plexus block. *Tex. Heart Inst. J.*, 2010, 37, 3, p. 297–300.
46. **Pandit, J. J., Dutta, D., Morris, J. F.** Spread of injectate with superficial cervical plexus block in humans: an anatomical study. *Br. J. Anaesth.*, 2003, 915, p. 733–735.
47. **Pandit, J. J., Satya-Krishna, R., Gration, P.** Superficial or deep cervical plexus block for carotid endarterectomy: a systematic review of complications. *Br. J. Anaesth.*, 2007, 99, 2, p. 159–169.
48. **Ramachandran, S. K., Picton, P., Shanks, A., Dorje, P., Pandit, J. J.** Comparison of intermediate vs subcutaneous cervical plexus block for carotid endarterectomy. *Br. J. Anaesth.*, 2011, 107, 2, p. 157–163.
49. **Tang, T. Y., Walsh, S. R., Gillard, J. H., Varty, K., Boyle, J. R., Gaunt, M. E.** Carotid Sinus Nerve Blockade to Reduce Blood Pressure Instability Following Carotid Endarterectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2007, 34, p. 304–311.
50. **Choquet, O., Dadure, C., Capdevila, X.** Ultrasound-guided deep or intermediate cervical plexus block: the target should be the posterior cervical space. *Anesth. Analg.*, 2010, 111, 6, p. 1563–1564.
51. **Nalos, D., Humhej, I.** Ultrazvukem naváděný mediální cervikální blok. *Anest. intenziv. Med.*, 2011, 22, 5, p. 249–252.
52. **Pandit, J. J., Bree, S., Dillon, P., Elcock, D., McLaren, I. D., Crider, B.** A Comparison of Superficial Versus Combined (Superficial and Deep) Cervical Plexus Block for Carotid Endarterectomy: A Prospective, Randomized Study. *Anesth. Analg.*, 2000, 9, 4, p. 781–786.
53. **Bevilacqua, S., Romagnoli, S., Ciappi, F., Lazzeri, C., Gelsomino, S., Pratesi, C., Gensini, G. F.** Anesthesia for carotid endarterectomy: the third option. Patient cooperation during general anesthesia. *Anesth. Analg.*, 2009, 108, 6, p. 1929–1936.
54. **Coppi, G., Moratto, R., Ragazzi, G., Nicolosi, E., Silingardi, R., Benassi Franciosi, G., Rambaldi, M., Navi, A., Ciardullo, A. V.** Effectiveness and safety of carotid endarterectomy under remifentanil. *J. Cardiovasc. Surg.* (Torino), 2005, 46, 4, p. 431–436.

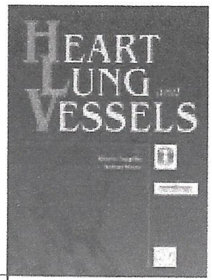
Čestné prohlášení
Příspěvky autorů:
Rešerše literatury: M.H., T.V., K.N., F.M., M.F.
Návrh rukopisu: M.H., K.N.
Revize rukopisu: M.H., T.V., K.N., F.M., M.F.

Žádný z autorů neuvádí v souvislosti s tímto článkem střet zájmů. Práce nebyla publikována v jiném časopise, ani k publikaci zaslána. Práce byla částečně prezentována formou přednášky na VI. anesteziologických dnech Vysočiny, 21.–22. 10. 2010.

Do redakce došlo dne 10. 8. 2012.
Do tisku přijato dne 11. 11. 2012.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Michal Horáček, DEAA
KARIM, FN v Motole a 2. LF UK
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: michal.horacek@fnmotol.cz

109



Heart, Lung and Vessels. 2014; 6(2): 77-78

Editorial

Fast-track is more than physiological anaesthesia

T. Vymazal

Department of Anaesthesiology, Resuscitation and Intensive Medicine of the 2nd Medical Faculty of Charles University at University Hospital Motol, Prague

The role of the anaesthesiologist, nowadays, is not just limited to patient care in the operating room but also plays a key role in the ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protocol, including management of perioperative analgesia, infusion therapy, nutrition and efficient rehabilitation in order to obtain the shortest hospitalization with the lowest rate of adverse complications for patients undergoing surgery.

The fast-track protocol was first designed for patients undergoing major abdominal surgery, but its principles were soon extended to other surgical specialities, including orthopaedic and vascular surgery. As the most advanced technical equipment and drugs are often insufficient to successfully manage serious conditions, their synergic use and mutual purposeful coordination are even more important.

Cooperation of the whole team (in particular of the anaesthesiologist and the surgeon) is necessary, as demonstrated by the workgroup of Evidence Based Medicine in Surgery of the Canadian Association of General Surgeons and the American College of Surgeons.

Nutritional support. Nutritional status, fluid intake before surgery, special nutritional products and intestinal preparation play a crucial role in the perioperative period (1). Perioperative nutritional care should focus particularly on detection of any preoperative malnutrition and potential nutrition problems in the postoperative period, compensation of perioperative hyperglycaemia and management of insulin resistance through preoperative administration of appropriate carbohydrate solutions, early enteral nutrition and special nutritional immunomodulative products to support the gastrointestinal tract. Randomized clinical studies have shown that ad-

Corresponding author:
Tomas Vymazal, M.D., Ph.D.
Department of Anaesthesiology, Resuscitation and Intensive Medicine of the 2nd Medical Faculty of Charles University at University Hospital Motol
V Úvalu, 84 - 15006 Prague 5
e-mail: tomas.vymazal@fnmotol.cz

ministration of such products reduces morbidity, mortality and the length of hospitalization. Oral administration of prokinetics, together with early enteral nutrition and proper analgesia, reduce ileus after major gastrointestinal surgery (2).

Fluid strategy. Proper fluid administration policy in the perioperative period is of crucial importance. Positive cumulative fluid balance is known to cause increased perioperative morbidity and mortality. Moreover, fluid restriction does not cause circulatory instability or renal failure and contributes to shorter hospitalization (4).

Maintenance of normothermia. Hypothermia and all its adverse effects (acid-base equilibrium disturbance, haemocoagulation impairment, wound infection) can be prevented by warming intravenous fluids to body temperature.

Analgesia. Insufficient analgesia may cause organ hypoperfusion, worsen wound healing, and cognitive functions and increase postoperative morbidity. Epidural or spinal analgesia are the first choice techniques for major abdominal and orthopaedic surgeries worldwide.

Although providing outstanding pain alleviation throughout the perioperative period, large clinical studies have failed to demonstrate that this approach shortens hospitalization and provides any other essential benefits to the patient when compared to other techniques. Nevertheless it is considered the gold standard of perioperative analgesia for thoracotomy and laparotomic gastrointestinal surgical procedures (5). Peripheral nerve blocks or intravenous, preperitoneal, intraperitoneal or subfascial administration of opioids and non steroidal anti inflammatory drugs and lidocaine seem to be safer, more efficient, and more economic options in selected patients (6).

Preadmission counselling. Proper psychological preparation of the patient and anxiolytics as part of the evening premedication may improve outcome, shorten hospitalization and decrease medical treatment expenses.

REFERENCES

1. Burden S, Todd C, Hill J, Lal S. Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 11: CD008879.
2. Banz VM, Jakob SM, Inderbitzin, D. Improving outcome after major surgery: pathophysiological considerations. Anest Analg. 2011; 112: 1147-55.
3. Doherty M, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much? Br J Anaesth. 2012; 109: 69-79.
4. Brandstrup B, Svendsen PE, Rasmussen M, Belhage B, Rodt SÅ, Hansen B, et al. Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance? Br J Anaesth. 2012; 109: 191-9.
5. Rafal N. Epidural technique for postoperative pain: gold standard no more? Reg Anest Pain Med. 2012; 37: 310-7.
6. Ventham NT, Hughes M, O'Neill S, Johns N, Brady RR, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of continuous local anaesthetic wound infiltration versus epidural analgesia for postoperative pain following abdominal surgery. Br J Surg. 2013; 100: 1280-9.

Cite this article as: Vymazal T. Fast-track is more than physiological anaesthesia. Heart, Lung and Vessels. 2014; 6(2): 77-78.
Source of Support: Nil. **Disclosures:** None declared.

109

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Fast-track není jen fyziologická anestezie

Vymazal Tomáš

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. LF UK ve FN v Motole

Anest. intenziv. Med., 25, 2014, č. 2, s. x–x

SOUHRN

Kvalitní perioperační péče je nezbytnou součástí moderních anesteziologických postupů. Fast-track je založen na multidisciplinární spolupráci s cílem minimalizovat nežádoucí účinky a co nejvíce zkrátit hospitalizaci pacientů, kteří podstupují rozsáhlý chirurgický výkon.

KLÍČOVÁ SLOVA

fast-track – anestezie

ABSTRACT

Vymazal T.: Fast-track is not only physiological anaesthesia
Improving perioperative efficiency and shortening lenght of stay have become very important in current anaesthesiology. Fast-track surgery represents a multidisciplinary perioperative approach to improving perioperative effeciency by facilitating recovery following major surgery.

KEYWORDS

fast-track – anaesthesia

ÚVOD

Současná anestezie není vázána pouze na operační sál. Koncept perioperační medicíny předurčuje anesteziologa k tomu, aby se stal odborníkem, který účelně koordinuje medicínské činnosti před operačním výkonem prováděným v celkové nebo regionální anestezii, během výkonu a bezprostředně po výkonu. Fast-track (Enhanced Recovery After Surgery – ERAS) je proto logickým vyústěním těchto efektivních, erudovaných, Evidence Based Medicine (EBM) respektujících postupů, které zajistí pacientovi podstupujícímu rozsáhlý operační výkon, co nejkratší hospitalizaci s minimem nežádoucích komplikací.

Koncepce fast-track je známá od počátku 90. let minulého století, jejím zakladatelem a propagátorem je Henrik Kehlet, profesor chirurgie a perioperační medicíny v Rigshospitalet, univerzitní nemocnici v Kodani v Dánsku. Založil také společnost ERAS Society (www.erassociety.org), která sdružuje chirurgy, anesteziology, intenzivisty a internisty a jejím cílem je změnit pohled na perioperační péči s důrazem na časné zotavení po rozsáhlých chirurgických výkonech změnou v přístupu v přípravě pacienta na výkon, k vlastnímu výkonu, parenterální analgezii, infuzní terapii, perioperační nutrici a efektivní rehabilitaci, za předpokladu stabilního a kompenzovaného kardiovaskulárního systému pacienta [1]. Koordinátorem všech těchto postupů má být anesteziolog, který volí optimální formu edukace, premedikaci, anestetika, reaguje na změny vitálních funkcí během výkonu, hydratuje pacienta a volí vhodnou analgezii [2].

Pro koho je fast-track vhodný?

V době svého vzniku na počátku 90. let minulého století byl fast-track určen především pro pacienty, kteří podstupovali rozsáhlý výkon v dutině břišní z důvodu onkologických onemocnění, velmi rychle však byly jeho principy využity i v ostatních oblastech břišní chirurgie – rektální a pánevní chirurgie [3], pankreatoduodenektomie [4] a elektivní chirurgie tlustého střeva [5]. V současné době je koncept fast-track velmi úspěšně aplikován také u pacientů, kteří podstupují operační výkony na jícnu [6], žaludku [7], hlavě a krku [8], dále ortopedické operace [9], výkony na velkých cévách [10] i běžné výkony cévní chirurgie [11]. Minimum a spíše jen kusých informací bylo doposud publikováno o možnosti využití konceptu fast-track u dětských pacientů [12]. Po více než dvaceti letech od svého vzniku byl fast-track úspěšně zaveden do většiny operačních oborů.

Přestože má koncepce fast-track jasné zadání a cíl a na řadu klinických situací byly vypracovány celosvětově uznávané a závazné pracovní postupy [3–5], jednotlivé dílčí kroky jsou pravidelně aktualizovány podle výsledků multicentrických studií a metaanalýz, které sice vycházejí z EBM [1, 6, 7, 11, 12], ale současně respektují jedinečnost každého pacienta i poskytovatele zdravotní péče [13, 14].

ZÁKLADNÍ PRINCIPY FAST-TRACK PŘÍSTUPU

Základní ideou koncepce fast-track je, že okamžitého zlepšení perioperační péče lze dosáhnou důsledným uplatňováním šetrných postupů, které vycházejí z EBM, z nichž řada je leta známá a často i užívána [15]. „K úspěšnému zvládnutí závažných stavů nestačí jen nejnovější technika a farmaka, mnohem důležitější je jejich propojení a vzájemná účelná koordinace." (D. M. Berwick, President Institute for Healthecare Improvement, Boston, USA). Jak prokázala pracovní skupina Evidence Based Medicine in Surgery (EBMS) kanadské Canadian Association of General Surgeons (CAGS) a americké American College of Surgeons (ACS), nezbytná je spolupráce celého týmu, především pak anesteziologa a chirurga [16].

Nutriční podpora

Bylo opakovaně prokázáno, že stav výživy, příjem tekutin před operací i speciální nutriční přípravky v kombinaci s vhodnou přípravou střeva hrají v perioperačním období zásadní roli [17]. Perioperační nutriční péče by se měla zaměřit především na detekci předoperačně přítomné malnutrice a možných problémů s výživou pooperačně (Reillyho nutriční skóre, index nutričního rizika), kompenzaci perioperační hyperglykémie a zvládnutí inzulinové rezistence vhodně zvoleným předoperačním podáváním karbohydrátových roztoků (sipping) a časnou enterální výživu. Zvláštní kapitolu představují speciální výživové imunostimulační přípravky, které posilují gastrointestinální trakt. Několik randomizovaných klinických studií a přehledových studií prokázalo, že jejich podání snižuje morbiditu, mortalitu a délku hospitalizace po rozsáhlých chirurgických výkonech v dutině břišní [18]. Perorální podávání prokinetik spolu s časnou enterální nutricí u pacientů po resekci jater urychlilo návrat peristaltiky, avšak nemělo vliv na celkové léčebné výsledky [19]. U pacientů po kolorektální resekci, kterým začaly být podávány speciální na proteiny a energii bohaté výživové perorální přípravky první pooperační den, došlo významně dříve k vlastní proteosyntéze a obnově střevní pasáže [20]. Rozsáhlá metaanalýza prokázala, že podávání imunomodulačních přípravků předoperačně muže zkrátit hospitalizaci a zlepšit léčebné výsledky u pacientů po rozsáhlých resekčních výkonech v dutině břišní. U již předoperačně malnutrických pacientů může být výhodná pooperační parenterální výživa. U těchto pacientů však častěji dochází k rozvoji hyperalimentačního stavu [21]. Jako prevenci inzulinorezistence a katabolismu pooperačně je vhodné podat pacientům v rámci ranní premedikace 250 ml nápoje s obsahem 12,6 nebo 18 % karbohydrátů [22]. Správně zvolená nutriční podpora u pacientů podstupujících resekční střevní výkon zkracuje dobu hospitalizace, a přináší tak finanční úspory [23].

Tekutinová strategie

Správná taktika podávání tekutin v perioperačním období má zásadní význam na léčebné výsledky. U pacientů ASA 1–3, kterým byla provedena kolektomie, bylo prokázáno, že restrikce krystaloidů v den operace (2600 ml vs. 5 200 ml, $p < 0{,}0001$) nevedla k oběhové nestabilitě a rozvoji renálního selhání v průběhu další hospitalizace [24]. Naopak, přispěla ke kratší délce hospitalizace a lepším léčebným výsledkům [25]. U pacientů po kolorektálním chirurgickém výkonu se ukázalo, že optimalizace tekutinové bilance a dosažení submaximálního tepového objemu podle echografické kontroly nevedla k lepším léčebným výsledkům než podávání tekutin podle hmotnosti pacienta s vyrovnanou pooperační tekutinovou bilancí [26]. Již řadu let je známo, že pozitivní kumulativní bilance tekutin vede k rozpadu chirurgických anastomóz a je nezávislým prediktorem mortality [27]. Ohříváním podávaných roztoků na tělesnou teplotu lze předejít hypotermii se všemi jejími nežádoucími účinky (porucha acidobazické rovnováhy, hemokoagulační porucha, infekce v místě rány) [28]. V současné době probíhají jednání Farmakovigilančního výboru (PRAC) Evropské lékové agentury (EMA) o pozastavení registrace přípravků s obsahem hydroxyetylškrobu z důvodu jejich možných nežádoucích účinků. Nejen v rámci fast-track je koloidy nutno brát jako léčiva s jasnou indikací, kontraindikací, přínosem pro pacienta a možnými riziky. Řada rozsáhlých meta-analýz však prokázala, že v rámci perioperační péče nepředstavují koloidy pro pacienta žádné závažné riziko, naopak, jejich uvážlivým podáním lze zkrátit hospitalizaci a zlepšit léčebné výsledky [29–31].

Analgezie

Kvalitní perioperační analgezie je zcela zásadní nejen v koncepci fast-track. Nedostatečná analgezie aktivuje cestou aferentních i eferentních nervových drah neurohumorální a zánětovou reakci organismu, která ve svých důsledcích vede k hypoperfuzi orgánů a má za následek horší hojení rány, poruchu kognitivních funkcí i vyšší pooperační morbiditu [32]. Na většině pracovišť je pro rozsáhlé břišní výkony preferována epidurální nebo spinální analgezie. Přesto, že zajišťuje vynikající tlumení bolesti v celém perioperačním období, nebylo rozsáhlými klinickými studiemi prokázáno, že by ve srovnání s jiným způsobem analgezie zkracovala hospitalizaci, nebo měla v pooperačním období pro pacienta jiné zásadní výhody [33, 34]: nezmenšuje riziko pooperačních plicních komplikací [35], nesnižuje nebezpečí pooperačního paralytického ileu, ani neurychluje návrat peristaltiky [36], nesnižuje pravděpodobnost rozpadu anastomózy, neovlivňuje perioperační krevní ztrátu, riziko tromboembolických komplikací ani rozvoje perioperačního infarktu myokardu [37]. Naopak může být příčinou závažných neurologických komplikací [38, 39]. Z těchto důvodů již není považována za zlatý standard perioperační analgezie, s výjimkou torakotomií a laparotomických resekcí tlustého střeva [40, 41]. Účinnější, bezpečnější a ekonomičtější variantou perioperační analgezie je intravenózní, preperitoneální, intraperitoneální nebo subfasciální podání opioidních analgetik a nesteroidních analgetik/antiflogistik včetně lidokainu [34, 36, 42]. Jako velmi nadějné, bezpečné a ekonomicky nenáročné se prokázaly blokády jednotlivých nervů, odpovědných za vedení bolesti z dané oblasti [43].

Anxiolýza

Správná psychologická příprava pacienta k operačnímu výkonu, dobrá informovanost a anxiolytika ve večerní premedikaci může společně s dalšími opatřeními zlepšit léčebné výsledky a zkrátit hospitalizaci [44, 45].

ZÁVĚR

Opakovaně bylo prokázáno, že dodržování koncepce fast-track (ERAS) v péči o nemocné, kteří podstupují rozsáhlý výkon v dutině břišní, zlepšuje léčebné výsledky a zkracuje dobu hospitalizace. Úzká spolupráce mezi anesteziologem a chirurgem umožňuje optimalizovat léčebný postup a eliminovat nežádoucí účinky jednotlivých kroků.

LITERATURA

1. **Feldheiser, A., Conroy, P., Bonomo, T., Cox, B., Garces, T. R., Spies, C.** Anaesthesia Working Group of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society; Enhanced Recovery After Surgery Society. Development and feasibility study of an algorithm for intraoperative goaldirected haemodynamic management in noncardiac surgery. J. Int. Med. Res., 2012, 40, p. 1227–1241.
Studie potvrdila, že restriktivní podávání tekutin a mírná podpora katecholamíny k udržení optimální hemodynamiky zkracuje dobu hospitalizace a snižuje náklady na léčbu.

2. **White, P. F., Kehlet, H., Neal, J. M., Schricker, T., Carr, D. B.** The Role of the Anesthesiologist in Fast-Track Surgery: From Multimodal Analgesia to Perioperative Medical Care. *Anaest. Analg.*, 2007, 104, p. 1380–1396.
Práce vyzdvihuje potřebu multidisciplinární spolupráce a roli anesteziologa, jako klíčového odborníka v koncepci fast-track.

3. **Nygren, J., Thacker, J., Carli, F., Fearon, K. C., Norderval, S., Lobo, D. N., Ljungqvist, O., Soop, M., Ramirez, J.** Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society, for Perioperative Care; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN); International Association for Surgical Metabolism and Nutrition (IASMEN). Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. World J. Surg., 2013, 37, p. 285–305.
Doporučení pro perioperační péči u pacientů podstupujících velký resekční výkon v oblasti pánve a rekta.

4. **Lassen, K., Coolsen, M. M., Slim, K., Carli, F., de Aguilar-Nascimento, J. E., Schäfer, M., Parks, R. W., Fearon, K. C., Lobo, D. N., Demartines, N., Braga, M., Ljungqvist, O., Dejong, C. H.** Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society, for Perioperative Care; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN); International Association for Surgical Metabolism and Nutrition (IASMEN). Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. World J. Surg., 2013, 37, p. 240–258.
Doporučení pro perioperační péči u pacientů podstupujících pankreatoduodenektomii.

5. **Gustafsson, U. O., Scott, M. J., Schwenk, W., Demartines, N., Roulin, D., Francis, N., McNaught, C. E., Macfie, J., Liberman, A. S., Soop, M., Hill, A., Kennedy, R. H., Lobo, D. N., Fearon, K.,**

Ljungqvist, O. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society, for Perioperative Care; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN); International Association for Surgical Metabolism and Nutrition (IASMEN). Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. World J. Surg., 2013, 37, p. 259–284.
Doporučení pro perioperační péči u pacientů podstupujícíchelektivní nesekční operaci na tlustém střevě.

6. **Blom, R. L., van Heijl, M., Bemelman, W. A., Hollmann, M. W., Klinkenbijl, J. H., Busch, O. R., van Berge Henegouwen, M. I.** Initial Experiences of an Enhanced Recovery Protocol in Esophageal Surgery. World J. Surg., 2013, [Epub ahead of print].
Studie 181 pacientů, kteří podstoupili operaci jícnu, potvrdila, že koncepce ERAS snižuje délku hospitalizace.

7. **Yamada, T., Hayashi, T., Cho, H., Yoshikawa, T., Taniguchi, H., Fukushima, R., Tsuburaya, A.** Usefulness of enhanced recovery after surgery protocol as compared with conventional perioperative care in gastric surgery. Gastric. Cancer, 2012, 15, p. 34–41.
Dodržování protokolu ERAS zlepšuje péči u pacientů podstupujících radikální gastrektomii.

8. **Bianchini, C., Pelucchi, S., Pastore, A., Feo, C. V., Ciorba, A.** Enhanced recovery after surgery (ERAS) strategies: possible advantages also for head and neck surgery patients? Eur. Arch. Otorhinolaryngol., 2013 Apr 25. [Epub ahead of print].
Koncepce ERAS zkrátila délku hospitalizace, snížila pooperační morbiditu a zlepšila léčebné výsledky u pacientů, kteří podstoupili ORL operaci.

9. **Scott, N. B., McDonald, D., Campbell, J., Smith, RD., Carey, A. K., Johnston, I. G., James, K. R., Breusch, S. J.** The use of enhanced recovery after surgery (ERAS) principles in Scottish orthopaedic units – an implementation and follow-up at 1 year, 2010–2011: a report from the Musculoskeletal Audit, Scotland. Arch. Orthop. Trauma. Surg., 2013, 133, p. 117–124.
Analýza péče na 22 ortopedických pracovištích ve Skotsku prokázala, že program ERAS zlepšuje léčebné výsledky a zkracuje délku hospitalizace po artroplastikách.

10. **Tatsuishi, W., Kohri, T., Kodera, K., Asano, R., Kataoka, G., Kubota, S., Nakano, K.** Usefulness of an enhanced recovery after surgery protocol for perioperative management following open repair of an abdominal aortic aneurysm. Surg. Today, 2012, 42, p. 1195–200. U 127 pacientů operovaných pro AAA bylo dokázáno, že dodržování protokolu ERAS zkracuje délku hospitalizace a snižuje léčebné výdaje.

11. **Gotlib, C. L., Rotstein, O. D., Greco, E., Tricco, A. C., Perrier, L., Soobiah, C., Moloney, T.** Enhanced recovery after vascular surgery: protocol for a systematic review. Syst. Rev., 2012, 2, p. 1–52.
Rozsáhlý přehled literatury, který potvrzuje, že koncepce ERAS zkracuje délku hospitalizace a zlepšuje léčebné výsledky nejen u pacientů podstupujících resekční výkony v dutině břišní, ale také v cévní chirurgii.

12. **Slany, E., Ure, B. M., Reuter, W.** Surgery on the fast track concepts in abdominal pediatric surgery and urology. Versicherungsmedizin, 2008, 1, p. 66–73.
Práce potvrzuje pozitivní dopad fyziologického operování v dětské chirurgii a urologii.

13. **Melnyk, M., Casey, R. G., Black, P., Koupparis, A. J.** Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: Time to change practice? Can. Urol. Assoc. J., 2011, 5, p. 342–348.
Dodržování protokolu ERAS u pacientů po radikální cystektomii zkrátilo délku hospitalizace a zlepšilo léčebné výsledky.

14. **Lyon, A., Payne, Ch. J., MacKay, G. J.** Enhanced recovery programme in colorectal surgery: Does one size fit all? World J. Gastroentrol., 2012, 40, p. 5661–5663.
Velmi zajímavá práce, která dokazuje, že kromě principů evidence based medicine je nutné k pacientům přistupovat individuálně.

15. **Urbach, D. R., Barter, N. N.** Reducing variation in surgical care. BMJ, 2005, 330, p. 1401–142.
Velmi zajímavá práce, která dokazuje, že zlepšení léčebných výsledků je možné dosáhnout důsledným uplatňováním kvalitních a ověřených léčebných postupů.

16. **Pawlik, T. M., Urbach, D. R., Halverson, A. L.** Is there an association between implementation of a medical team training program and surgical mortality? Evidence-Based Reviews in Surgery Group. Can. J. Surg., 2013, 56, p. 65–68.
Tato práce potvrzuje, že k poskytování kvalitní péče je nutný dobře sehraný tým odborníků různých odborností.

17. **Hendry, P. O., Balfour, A., Potter, M. A., Mander, B. J., Bartolo, D. C., Anderson, D. N., Fearon, K. C.** Preoperative conditioning with oral carbohydrate loading and oral nutritional supplements can be combined with mechanical bowel preparation prior to elective colorectal resection. Colorectal. Dis., 2008, 10, p. 907–910.
Studie se 147 pacienty, kteří podstoupili kolorektální resekční výkon, prokázala, že program ERAS zlepšuje léčebné výsledky.

18. **Gustafsson, U. O., Ljungqvist, O.** Perioperative nutritional management in digestive tract Sumery. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care, 2011, 14, p. 504–509.
Tento přehledový článek prokazuje potřebu kvalitní nutrice v perioperačním období.

19. **Hendry, P. O., van Dam, R. M., Bukkems, S. F., McKeown, D. W., Parks, R. W., Preston, T., Dejong, C. H., Garden, O. J., Fearon, K. C.** Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Group-Randomized clinical trial of laxatives and oral nutritional supplements within an enhanced recovery after surgery protocol following liver resection. Br. J. Surg., 2010, 97, p. 1198–206.
Rozsáhlá studie prokázala, že laxativa urychlují návrat peristaltiky po operacích jater, avšak nezkracují délku hospitalizace.

20. **Gianotti, L., Nespolim L., Torselli, L., Panelli, M. M., Nespoli, A.** Safety, feasibility, and tolerance of early oral feeding after colorectal resection outside an enhanced recovery after surgery (ERAS) program. Int. J. Colorectal. Dis., 2011, 26, p. 747–753.
Časná enterální nutrice zlepšuje léčebné výsledky u pacientů po kolorektální resekci.

21. **Burden, S., Todd, C., Hill, J., Lal, S.** Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal Sumery. Cochrane Database Syst. Rev., 2012, 14, 11.
Rozsáhlá metaanalýza, která potvrzuje nezastupitelnou roli vhodné perioperační nutriční podpory v břišní chirurgii.

22. **Tamura, T., Yatabe, T., Kitagawa, H., Yamashita, K., Hanazaki, K., Yokoyama, M.** Oral carbohydrate loading with 18% carbohydrate beverage alleviates insulin resistence. Asia Pac. J. Clin. Nutr., 2013, 22, p. 48–53.
Porovnáním předoperačního podání 12,6% a 18% cyrbohydrátové-

ho nápoje bylo zjištěno, že vyšší koncentrace snižuje rozvoj pooperační inzulinové rezistence.

23. **Jean-Claude, M., Emmanuelle, P., Juliette, H., Michèle, B., Gérard, D., Eric, F., Xavier, H., Bertrand, L., Jean-Fabien, Z., Yves, P., Gérard, N.** Clinical and economic impact of malnutrition per se on the postoperative course of colorectal cancer patiens. Clin. Nutr., 2012, 31, p. 896–902.
Studie potvrdila, že malnutrice v perioperačním období prodlužuje hospitalizaci a vede k horším léčebným výsledkům.

24. **Hübner, M., Schäfer, M., Demartines, N., Müller, S., Maurer, K., Baulig, W., Clavien, P. A., Zalunardo, M. P.** Zurich Fast Track Study, Impact of Restrictive Intravenous Fluid Replacement and Combined Epidural Analgesia on Perioperative Volume Balance and Renal Function Within a Fast Track Program Group. *Journal of Surgical Research*, 2012, 173, p. 68–74.
Studie prokázala, že kontinuální epidurální analgezie a restrikce tekutin u pacientů, kteří podstoupili kolektomii, nevedla ke zhoršení funkce ledvin v pooperačním období.

25. **Srinivasa, S., Singh, S. P., Kahokehr, A. A., Taylor, M. H., Hill, A. G.** Perioperative fluid therapy in elective colectomy in an enhanced recovery programme. ANZ. J. Surg., 2012, 82, p. 535–540.
Studie prokázala, že podání větších objemů tekutin v perioperačním období vede k horším léčebným výsledkům u pacientů po kolektomii.

26. **Brandstrup, B., Svendsen, P. E., Rasmussen, M., Belhage, B., Rodt, S. A., Hansen, B., Møller, D. R., Lundbech, L. B., Andersen, N., Berg, V., Thomassen, N., Andersen, S. T., Simonsen, L.** Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance? British Journal of Anaesthesia, 2012, 109, p. 191–199.
Studie prokázala, že vyrovnaná tekutinová balance vede k lepším léčebným výsledkům.

27. **Vincent, J. L., Sakr, Y., Sprung, Ch. L. et al.** Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP Study. *Crit. Care. Med.*, 2006, 34, p. 344–353.
Legendární multicentrická studie s více než 1 000 dokumentovaných citací, která mimo jiné prokázala, že pozitivní tekutinová bilance je nezávislým prediktorem mortality.

28. **Yatabe, T., Yokoyama, M.** Preoperative fluid management contributes to the prevention of intraoperative hypothermia. MASUI, 2011, 60, p. 824–829.
Perioperační hypotermie je nezávislým rizikovým faktorem horších léčebných výsledků.

29. **Moral, V., Aldecoa, C., Asuero, M. S.** Tetrastarch solutions: are they definitely dead? *British Journal of Anaesthesia*, 2013, 111, p. 327–331.
Současná rozvaha nad nežádoucími účinky roztoků obsahujících tetraškroby.

30. **Nolan, J. P., Mythen, M. G.** Hydroxyethyl starch: here today, gone tomorrow. *British Journal of Anaesthesia*, 2013, 111, p. 324–327.
Současná práce poukazující na indikační kritéria podávání roztoků s obsahem hydroxyetylškrobů.

31. **Coetzee, A., Dyer, R. A., James, M. F. et al.** Evidence-based approach to the use of starch-containing intravenous fluids: an official response by two Western Cape University Hospitals. *South Afr. J. Anaesth. Analg.*, 2013, 19, Letter to Editor.
Současná práce předních jihoafrických odborníků, která zpochybňuje některé názory na závažné nežádoucí účinky roztoků s obsahem hydroxyetylškrobů.

32. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 17th Edition, ISBN 978-0-07-146633-2.
Velmi podrobná učebnice interní medicíny.

33. **Wongyingsinn, M., Baldini, G., Stein, B., Charlebois, P., Liberman, S., Carli, F.** Spinal analgesia for laparoscopic colonic resection using an enhanced recovery after surgery programme: better analgesia, but no benefits on postoperative recovery: a randomized controlled trial. Br. J. Anaesth., 2012, 108, p. 850–856.
Práce ukazuje, že u pacientů po laparoskopické resekci tlustého střeva nemá epidurální analgezie žádné výhody oproti podávání opioidní analgezie intravenózně.

34. **Marret, E., Remy, C., Bonnet, F.** Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal Sumery. *Br. J. of Surgery*, 2008, 95, p. 1331–1338.
Práce ukazuje, že s výjimkou kvalitní analgezie nemá epidurální analgezie oproti intravenóznímu podání opioidů žádné další přednosti.

35. **Looping, D. M. et al.** Protective Effect of Epidural Analgesia on Pulmonary Complications After Abdominal and Thoracic Surgery. *Arch. Surg.*, 2008, 143, p. 990–999. Práce hodnotí, zda méně plicních komplikací u pacientů s epidurální analgezií v hrudní chirurgii není způsobeno lepším perioperačním managementem per se více než vlastním podáváním analgetik epidurálně.

36. **Traut, U., Brügger, L., Kunz, R., Pauli-Magnus, C., Haug, K., Bucher, H. C., Koller, M. T.** Systemic prokinetic pharmacologic treatment for postoperative adynamic ileus following abdominal surgery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, Issue 1.
Rozsáhlá metaanalýza, která prokazuje, že epidurální analgezie i nitrobřišních operací nezaručí rychlejší obnovu peristaltiky.

37. **Banz, V. M., Jakob, S. M., Inderbitzin, D.** Improving Outcome after Major Surgery: Pathophysiological Considerations. *Anest. Analg.*, 2011, 112, p. 1147–1155.
Koncepce ERAS jednoznačně přispívá k lepším léčebným výsledkům u rozsáhlých operačních výkonů nejen v břišní chirurgii.

38. **Moen, V., Dahlgren, N.** Severe Neurological Complications after Central Neuroaxial Blockades in Sweden in 1990–1999. *Anestesiology*, 2004, 101, p. 950–959.
Práce shrnuje výskyt neurologických komplikací v souvislosti s neuroaxiální blokádou.

39. **Volk, T., Wolf, A. et al.** Incidence of spinal haematoma after epidural puncture: analysis of German network for safety in regional anaesthesia. *Eur. J. Anasthesiol.*, 2012, 29, p. 170–176.
Práce shrnuje výskyt spinálních hematomů v souvislosti s neuroaxiální blokádou.

40. **Rafal, N.** Epidural technique for postoperative pain: gold standard no more? *Reg. Anest. Pain. Med.*, 2012, 37, p. 310–317.
Velmi hezky napsaná přehledná práce shrnující pro a proti epidurální analgezie ve srovnání s jinými technikami perioperační analgezie.

41. *Epidural techniques for postoperative pain – the evidence.* PROSPECT study, www.postoppain.org.
Rozsáhlá multicentrická studie, která hodnotí pro a proti epidurální analgezie ve srovnání s jinými postupy analgezie v pooperačním období.

42. **Bertoglio, S. et al.** The postoperative analgesic efficacy of preperitoneal continous wound infusion compared to epidural continous infusion with local anesthetics after colorectal cance surgery: A randomized controlled multicenter study. *Anest. Analg.*, 2012, 115, p. 1442–1450. Práce prokazuje, že preperitoneální podání analgetik je stejně účinné jako epidurální analgezie u pacientů operovaných pro kolorektální karcinom.

43. **Abdallah, F. W., Halpern, S. H., Margarido, C. B.** Transversus abdominis plane block for postoperative analgesia after Caesarean delivery performed under spinal anaesthesia? A systematic review and meta-analysis. *Br. J. of Anaest.*, 2012, 109, p. 679–687.
Práce prokazuje velmi dobrý efekt cílené lokální analgezie v porovnání se spinální analgezií u pacientek při císařském řezu.

44. **Li, C., Carli, F., Lee, L., Charlebois, P., Stein, B., Liberman, A. S., Kaneva, P., Augustin, B., Wongyingsinn, M., Gamsa, A., Kim, D. J., Vassiliou, M. C., Feldman, L. S.** Impact of a trimodal prehabilitation program on functional recovery after colorectal cancer surgery: a pilot study. *Surg. Endosc.*, 2013, 27, p. 1072–1082. Pilotní studie, která prokázala, že nutriční podpora a adekvátní anxiolýza zlepšuje léčebné výsledky u pacientů operovaných pro kolorektální karcinom.

45. **Tagawa, K., Shida, D., Takahashi, H., Suzuki, T.** Introduction of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: reducing 3–4 days of postoperative hospital stay. MASUI, 2012, 61, p. 373–378.

Práce vyzdvihuje úlohu anesteziologů jako lékařů perioperační medicíny a jejich klíčovou roli v koncepci fast-track.

Konflikt zájmů: V době přípravy tohoto článku nedošlo ze strany autora ke konfliktu zájmů.

Do redakce došlo dne: 00. 00. 2013.

Adresa pro korespondenci:

Prim. MUDr. Tomáš Vymazal Ph.D.
KARIM 2. LF UK
Fakultní nemocnice v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: tomas.vymazal@fnmotol.cz