

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Jiří Škorpil

Vliv aktivní podtlakové žilní drenáže na červené krevní elementy a další
biochemické ukazatele orgánového postižení při kardiochirurgických
operacích

**Haemolysis and other biochemical evaluations of vacuum-assisted venous
drainage in cardiac surgery**

Disertační práce

Školitel: Doc. MUDr. Jan Tošovský, CSc.

Praha, 2011

Prohlášení:

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

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

V Praze, 03.04.2011

Jiří Škorpil

Podpis

Identifikační záznam:

Škorpil, Jiří, *Vliv aktivní podtlakové žilní drenáže na červené krevní elementy a další biochemické ukazatele orgánového poškození při kardiochirurgických operacích.* [*Haemolysis and other biochemical evaluations of vacuum-assisted venous drainage in cardiac surgery*]. Praha, 2011. 76. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, II. chirurgická klinika - kardiovaskulární chirurgie, Univerzita Karlova v Praze a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze. Tošovský Jan.

Abstrakt

Vliv aktivní podtlakové žilní drenáže (VAVD) na červené krevní elementy a další biochemické ukazatele orgánového poškození při kardiochirurgických operacích

Úvod: Použitím VAVD dochází ke zkvalitnění žilního návratu do rezervoáru mimotělního oběhu a zmenšení náplně mimotělního oběhu. Cílem práce je, v prospektivní randomizované studii prokázat, že výše aktivního negativního tlaku - 20 mm Hg až -80 mm Hg nevede k významnému poškození erytrocytů a nezvyšuje významně hladiny biochemických ukazatelů orgánového poškození při kardiochirurgických operacích. Metodika: V prospektivní randomizované studii jsme hodnotili parametry u 85 nemocných indikovaných ke kombinovanému kardiochirurgickému výkonu. Nemocní byli randomizováni do skupin A, B (aplikován podtlak -20 až -80 mm Hg) a C (bez podtlaku). V šesti odběrech byly vyhodnoceny parametry hemolýzy a další ukazatele orgánového poškození. Výsledky: Jednotlivé skupiny nevykazovaly soustavně významně vyšší hodnoty indikátorů intravaskulární hemolýzy, poškození formovaných elementů a dalšího poškození orgánů. Taktéž v operační mortalitě, množství krevních transfuzí nebyl dokumentován významný rozdíl. Závěry: Výsledky dokumentují bezpečnost použití VAVD v kardiochirurgii. Analýzy neprokázaly významnou hemolýzu, poškození formovaných elementů či známky jiného orgánové poškození při aplikaci VAVD s vysokým podtlakem.

Klíčová slova: Podtlaková žilní drenáž, hemolýza, kardiochirurgická operace

Abstract

Haemolysis and other biochemical evaluations of vacuum-assisted venous drainage in cardiac surgery

Aims of the study: Vacuum-assisted venous drainage (VAVD) improves the quality of venous return in procedures using extracorporeal circulation systems (ECC). Nevertheless, there is not an evidence that such high negative pressure applied to ECC in combination with selective bicaval cannulation due to open heart surgery cause a trauma to blood elements and deteriorates organ function. A prospective randomised study was designed to demonstrate that negative pressure of -20 mm Hg to -80 mm Hg does not cause a significant haemolysis and organ deterioration in such procedures. **Materials and methods:** 85 consecutive patients undergoing combined cardiac surgery procedure with two separate venous cannulas were randomised in three groups A, B and C. VAVD with negative pressure of -20 to -45 mm Hg was applied to 28 patients in group A and negative pressure of -45 mm Hg to -80 mmHg was applied to 28 patients in group B. There was zero negative pressure applied to 29 patients in group C. Six blood samples were taken from each patient and examined for haemolysis and other indicators of organ deterioration such as hemoglobin, platelet count, free hemoglobin, aptoglobin, lactate-dehydrogenase, aspartate-amino-transferase, bilirubin, creatinin. The results were compared in relation to negative pressure being applied to ECC. **Results:** Indicators of haemolysis such as free hemoglobin and aptoglobin as well as lactate-dehydrogenase showed a significant elevation or reduction (in case of aptoglobin) on ECC in all three groups. There was minor haemolysis documented in group B (negative pressure of -45 to -80 mm Hg) at 40 minutes on ECC. There were not found significant differences in level of haemolysis, platelet count, in operative mortality and transfusion volumes among groups A, B and C. **Conclusions:** Results have documented safety of VAVD in cardiac surgery. Analysis did not show VAVD applied to ECC causing a major haemolysis and a trauma to blood elements and other organ deterioration. Author concludes vacuum-assisted venous drainage is a safe and useful method of cardiopulmonary bypass management in cardiac surgery.

Key words: Vacuum-assisted venous drainage, haemolysis, cardiac surgery

Obsah

| | |
|--|----|
| 1. Seznam použitých zkratk | 7 |
| 2. Historický přehled | 8 |
| 3. Úvod | 11 |
| 3.1. Současný stav problematiky | 11 |
| 3.2. Základní komponenty systému mimotělního oběhu | 12 |
| 3.3. Žilní drenáž při vedení mimotělního oběhu | 14 |
| 3.3.1. Žilní drenáž využívající gravitační gradient (GD) | 15 |
| 3.3.2. Žilní drenáž využívající techniky aktivní kinetické drenáže (KAVD) | 16 |
| 3.3.3. Žilní drenáž při miniinvazivním mimotělním oběhu (MMO) | 17 |
| 3.3.4. Aktivní podtlaková žilní drenáž - (vacuum assisted venous drainage, VAVD) | 18 |
| 3.4. Porovnání jednotlivých systémů s aktivním žilním návratem | 21 |
| 3.5. Bezpečnost systému VAVD | 22 |
| 3.6. Vzduchová mikroembolizace při použití VAVD | 24 |
| 3.7. Hemolytický efekt VAVD | 26 |
| 3.8. Biochemické ukazatele orgánového poškození v souvislosti s použitím VAVD | 28 |
| 4. Hypotézy a cíle práce | 32 |
| 5. Materiál a metodika | 34 |
| 5.1. Populace nemocných zařazených do sledování | 34 |
| 5.1.1. Vstupní kritéria pro zařazení do sledování | 34 |
| 5.1.2. Vylučovací kritéria | 35 |
| 5.1.3. Předoperační parametry nemocných | 36 |
| 5.2. Protokol sledování | 37 |
| 5.2.1. Anestezie | 40 |
| 5.2.2. Mimotělní oběh a jeho základní komponenty | 40 |
| 5.2.3. VAVD | 42 |
| 5.3. Průběh operačního výkonu | 42 |
| 5.4. Metodika laboratorní analýzy | 43 |
| 5.5. Statistické zpracování | 45 |
| 6. Výsledky | 46 |
| 6.1. Vývoj v čase | 46 |
| 6.2. Porovnání studijních skupin | 54 |
| 7. Diskuse | 66 |
| 8. Závěry | 72 |
| 9. Použitá literatura | 73 |

1. Seznam použitých zkratek

ACT – activated clotting time, čas srážení krve

ADP - adenosindifosfát

AST - adenosintrifosfát

Bil - bilirubin

BSA - body surface area, celkový povrch těla

CO₂ - oxid uhličitý

CVO - cerebrovaskulární onemocnění

DM - diabetes mellitus

EF LKS - ejekční frakce levé komory srdeční

EF PKS - ejekční frakce pravé komory srdeční

EKG - elektrokardiogram

EM - erytrocytární masa

FFP - čerstvá mražená plazma

Hp - haptoglobin

fHb - free hemoglobin, volný hemoglobin

GD - gravitační drenáž

Hg - rtuť

ICHPC - ischemická choroba periferních cév

KAVD - kinetic assisted venous drainage, aktivní kinetická žilní drenáž

KREA - kreatinin

MMO - miniinvazivní mimotělní oběh

MO - mimotělní oběh

MODS - multiorgan dysfunction syndrome, syndrom multiorgánové dysfunkce

PS - pravá síň srdeční

PVC - polyvinylchlorid

SIRS – systemic inflammatory response syndrome, syndrom systémové zánětlivé odpovědi

VAVD - vacuum assisted venous drainage, aktivní podtlaková žilní drenáž

VCI - vena cava inferior, dolní dutá žíla

VCS - vena cava superior, horní dutá žíla

LD - laktátdehydrogenáza

2. Historický přehled

Srdce je shrnuto dvěma slovy - skvělé čerpadlo! Není divu, že si v průběhu staletí vydobylo tak významné místo v náboženství, poezii a próze. Milujeme srdcem, nikoli ledvinami, či játry. Ze srdce také nenávidíme a mnozí se domnívají, že právě zde sídlí naše duše.

S největší pravděpodobností se už nikdy nedovíme, koho jako prvního napadlo odvést krev z oběhové soustavy nemocného. Přesněji ze žilního systému mimo organismus, tam ji okysličit a okysličenou čerpadlem navrátit zpět do tepenného systému. Snad to byl Francouz Julien-Jean Le Gallois, jenž v roce 1912 prorokoval, že činnost srdce bude v budoucnu možné nahradit čerpadlem (1). První smělé pokusy o perfuzi jednotlivých orgánů prováděli fyziologové již v 19. století. Byli to například Von Frey a Gruber (2), kteří v roce 1885 sestrojili krevní čerpadlo s výměníkem plynů (oxygenátorem), kde se krev v tenkém filmu na šikmé vnitřní stěně cylindru dostávala do kontaktu s kyslíkem. Další pionýři potom dávali přednost okysličování vyjmutými zvířecími plícemi. Až perfuzní aparát pánů Carrel a Linbergha (známého letce), sestrojený v roce 1935, umožnil dlouhodobější orgánovou perfuzi, byť se známkami časných degenerativních změn popsány Edwardem a Edwardem (3).

Aby však perfuzním přístrojem schopným obchvatu (bypassu) plicního a srdečního oběhu bylo možné zabezpečit průtok krve všemi orgány a ochránit je tak před ischemií, která by vedla k jejich poškození, bylo nezbytné počkat do objevu heparinu a rozvoje výroby plastických hmot a dalších souvisejících vědních oborů.

Antikoagulans heparin byl objeven v roce 1915 studentem medicíny Jay Mc Leanem frakcionováním extraktu tkáně mozku, srdce a jaterní tkáně. Objev byl poprvé publikován jako „The tromboplastic action of cephalin“ v roce 1916 (4). Přirozená látka, jenž zasahuje ve specifickém místě koagulační kaskády je v klinickém použití od roku 1935, kdy ji použil Crafford. Dávkování a udržování hladiny heparinu bylo v dalších letech předmětem výzkumu.

Neúčinná antikoagulace vede k tvorbě mikroskopických sraženin, naopak vysoké dávky vedou k fibrinolýze i ke spotřebování koagulačních faktorů. Proto byla vypracována metoda, která prostřednictvím takzvaného „srážecího času“ (activated clotting time = ACT) zjišťuje reakci zkoumaného vzorku na určitou dávku heparinu (5). Stanovuje tak dobu srážení krve před a po podání heparinu. Závislost mezi dávkou a prodloužením srážecího času je lineární (6).

První úspěšné práce s přístrojem pro mimotělní oběh (MO) provedl na zvířatech na konci třicátých let John Gibbon se svými spolupracovníky v Bostonu. Díky jemu a inženýrům firmy International Business Machines byl v roce 1953 přístroj poprvé úspěšně použit při chirurgickém uzávěru defektu síňového septa (7).

Jednotlivé komponenty přístroje pro mimotělní oběh se historicky vyvíjeli rozdílně. První přístroj sloužící k okysličování krve byl sestaven v 19. století. Ve 20. století se postupně objevovaly další přístroje. Jejich cílem byla náhrada plic po dobu trvání mimotělní perfuze (8). K okysličování krve byly postupně použity metody přímého vstřikování kyslíku do krve nemocného, různé chemické náhrady hemoglobinu jako nosiče kyslíku, hyperbarické komory a izolovaných zvířecích plic. Až v roce 1955 se objevil první oxygenátor, jenž pracoval na principu volného probublávání krve kyslíkem. Postupně se oxygenátory pracující na tomto principu zdokonalovaly a používaly v klinické praxi až do počátku devadesátých let minulého století, kdy byly nahrazeny oxygenátory membránovými. Tyto oxygenátory využívali k výměně plynů silikonové polymery nejdříve ve formě desek a později dutých vláken. Dutá silikonová vlákna byla ještě později nahrazena vlákny polypropylenovými.

V podobném časovém rozpětí se vyvíjela i krevní čerpadla. Předchůdce rotačního válečkového čerpadla byl patentován v USA v roce 1855. Pro klinické použití jej po nastávajících 60 let nezávisle na sobě upravili v roce 1934 DeBakey v USA a Henry a Jouvet ve Francii. Princip čerpadla byl jednoduchý - protilehlé válce uzavřené v pevné kleci rotují a stlačují vloženou silikonovou hadici, kterou protéká krev (9). Klinického použití schopná alternativa rotačního čerpadla se objevila až v roce 1974.

Centrifugální čerpadlo, původně vyvíjeno k pohonu umělého srdce, bylo do klinické praxe zavedeno pod označením Biomedicus Bio-Pump® (Medtronic, Anaheim,

USA). Magneticky poháněné kužely dodávající odstředivou sílu krevním elementům a krvi mají oproti rotačnímu čerpadlu výhodu v menší traumatizaci krevních elementů a v menším riziku embolizace pevných i plyných částic. Další vývoj byl určován objevováním kvalitnějších a biologicky příznivějších materiálů. Vedl cestou zdokonalování rotačních, centrifugálních a vývojem axiálních čerpadel.

3. Úvod

3.1. Současný stav problematiky

Základní funkcí systému pro mimotělní oběh je zachování krevního oběhu a zabezpečení okysličení organismu během operačního výkonu na srdci či na velkých cévách. Kardiochirurgie je v rámci operačních oborů vyjímečná tím, že krev přichází do kontaktu se smáčivým (non-endoteliálním) povrchem. Povrchový kontakt heparinizované krve se syntetickým povrchem hadicového systému MO je obrovskou mechanickou a biologickou zátěží (smykové střížné síly, turbulence, nízký onkotický tlak, nízká teplota). Krev je většinou z operačního pole odsávána do rezervoáru a v případě potřeby okamžitě vrácena do krevního oběhu. Kontakt krve s tkáněmi vyvolává masivní obrannou reakci, do které se zapojují plazmatické proteiny a formované krevní buňky. Tato reakce je známa pod označením syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) a stává se silným trombotickým stimulem (10). Produkce, uvolňování a cirkulace vazoaktivních a cytotoxických substancí ovlivňuje funkci každé tkáně orgánu a organismu.

Tyto poznatky vedly k rozvoji techniky operací na srdci bez použití MO (tzv. off pump surgery). Nevýhodou této techniky je fakt, že ji lze použít jen u malého spektra nemocných podstupujících kardiochirurgické operace. Většina nemocných je operována s použitím MO. Důvodem je především složitost prováděných výkonů. Množství výkonů na srdečních chlopních, kombinovaných výkonů a reoperací přibývá.

Z uvedených poznatků vyplývá, že v kardiochirurgii není doposud možné pominout přístroj pro MO. Je však žádoucí mimotělní perfuzní systémy optimalizovat a inovovat jejich technologie i chirurgické postupy. To jsou hlavní důvody, proč mimotělní perfuze udělala v posledních letech tak obrovský pokrok (11).

3.2. Základní komponenty systému mimotělního oběhu

Okruh pro mimotělní oběh se skládá z následujících součástí:

1. Žilní kanyla/y - odvodná kanyla/y odvádí krev z operovaného nemocného do žilní části hadicového systému.
2. Žilní linka - část hadicového systému odvádí krev dále do rezervoáru žilní krve.
3. Rezervoár žilní krve - v případě napojení systému odsávání krve z operačního pole (kardiotomického sání) otevřený systém MO, v opačném případě uzavřený systém MO.
4. Čerpadlo - pro vedení MO (hlavní), pro odsávání krve z operačního pole či podávání kardioplegického roztoku (vedlejší).
5. Okysličovací zařízení (oxygenátor) - sloužící k výměně plynů.
6. Výměník tepla.
7. Tepenná linka - část hadicového systému přivádí okysličenou krev, zbavenou CO₂ k tepenné kanyle.
8. Tepenný filtr - k prevenci embolizace, slouží k zachytávání vzduchových a pevných částic před vstupem do tepenného systému nemocného.
9. Tepenná kanyla - přívodná kanyla okysličené krve do tepenného systému operovaného.
10. Dekompresní systémy srdeční – slouží k vyprázdnění srdečních dutin (tzv. venting).
11. Přídavná zařízení - slouží k aplikaci krevní kardioplegie, hemokoncentrační kapsle, systému aktivní žilní drenáže.

Celý systém MO je určený pro jednorázové použití. Žilní kanyly jsou vyrobeny z ohebného plastu, obvykle měkkého PVC, které bývá vyztuženo zatavenou pružinou z ocelového drátu. Kanyly mohou být jednostupňové až třístupňové (podle počtu sacích stupňů). Při neselektivní žilní kanylaci se zavádí dvoustupňové a třístupňové kanyly tenčím koncem cestou pravé síně srdeční do dolní duté žíly. Širší centrální část má ve 2/3 délky vytvořena okénka, jimiž drénuje krev z oblasti ouška pravé srdeční síně. Jinou variantou je selektivní žilní kanylace. Ta je složena ze dvou

jednostupňových armovaných PVC kanyl, které se zavádí selektivně do dolní, respektive horní duté žíly. Selektivní drenáž je výhodná v tom, že po utažení turniketů kolem kanyl zavedených separátně do dutých žil, je zabezpečena lepší drenáž venózní krve do hadicového systému a rezervoáru žilní krve (úplný, tzv. totální MO). Kanyly mají různé průtokové charakteristiky uváděné příslušnými výrobci.

Běžně je drenáž žilní krve při kardiochirurgických výkonech s použitím MO zajišťována gravitační silou (gradientem gravitační síly, GD). Krev je vedena kanylymi s velkým vnitřním průměrem (32-36 French) z nemocného cestou žilní části hadicového systému do pevného žilního rezervoáru, který je umístěn 40-80 cm pod úrovní srdce.

Množství gravitací drénované krve určuje (12):

1. Objem cirkulující krve.
2. Gradient gravitační síly (rozdíl výšky mezi nemocným a hladinou krve v rezervoáru žilní krve).
3. Odpor kanyl, hadicového systému, žilního rezervoáru a konektorů MO (délka, průměr, materiál).

Odpor nativního žilního řečiště je ovlivněn medikací, tonusem sympatiku a hloubkou anestezie. Výškový rozdíl mezi tělem operovaného nemocného a hladinou krve v rezervoáru mimotělního oběhu je dán provozně technickými možnostmi a zvyklostmi pracoviště.

Nedostatečný objem cirkulující krve či velký gravitační gradient vedou ke kolapsu stěn horní a dolní duté žíly či pravé síně. Příмым následkem je blokování drenážní cesty a návratu žilní krve do rezervoáru.

V případě objemově dostatečné žilní drenáže je krev ze žilního rezervoáru hnána čerpadlem přes oxygenátor do tepenné části hadicového systému. Dále putuje přes tepenný mikrofiltr cestou tepenné kanyly zavedené do tepenného systému operovaného (vzestupná aorta, aortální oblouk, sestupná aorta, arteria femoralis) dle charakteru operačního výkonu.

Jistá vyjímečnost kardiochirurgického výkonu spočívá v možnosti odsávání krve jak z operačního pole, tak i z kořene vzestupné aorty a srdečních dutin a její průběžný návrat do cirkulace operovaného. Existují různé možnosti odsávání krve v závislosti na typu MO a charakteru operačního výkonu.

Mimotělní perfuze prošla v posledních letech zřetelným kvalitativním vzestupem. Kvalitativní vzestup je důsledkem snahy o menší invazivitu, o minimalizaci styčné plochy kanyl i hadicových systémů a rezervoáru žilní krve. Významný pokrok byl učiněn na místě zkvalitnění vnitřního povrchu celého systému MO směrem k fyziologičtější perfuzi. Jedná se o různé druhy úpravy vnitřního povrchu systému (tzv.coatingu) heparinem či jinou biokompatibilní složkou snižující povšechnou zánětlivou aktivaci krevní tkáně i organismu (SIRS).

3.3. Žilní drenáž při vedení mimotělního oběhu

Po sestavení okruhu systému MO, jeho zkontrolování, odvzdušnění, zavedení kanyl, jejich odvzdušnění a propojení, sejmutí svorek z jednotlivých hadicových systémů, je celý systém připraven ke spuštění.

Faktory ovlivňující žilní návrat během výkonu, jež musí být bezpodmínečně zohledněny, jsou:

1. Individuální charakteristika nemocného, velikost povrchu těla, velikost objemu cirkulující krve.
2. Plánovaný typ operačního výkonu, absence kardiotoického sání, větší ztráta krve.
3. Druh a počet použitých žilních kanyl, jejich poloha, systémy dekomprese srdečních dutin (venting).
4. Typ MO, délka a eventuálně zalomení hadicových systémů.
5. Použití přídatných zařízení zlepšujících žilní návrat (VAVD, KAVD).
6. Vzduchové bubliny ve venózní lince.

Způsob žilní drenáže, využívající efekt GD, je stále nejběžnější prostředek užívaný při vedení MO. Pro dosažení optimální gravitační drenáže je nutné použít žilní kanyly a linky s maximálním průměrem (minimálním odporem). Současně musí být výškový gradient v systému co nejvyšší. Problémem zůstává, jak vyřešit kapacitně nedostatečnou žilní drenáž při použití drenážních kanyl s nízkým průměrem (28-32 French). Možným řešením problému jsou techniky drenáže srdce využívající principu aktivního nasávání krve. V tomto případě je možné optimalizaci žilní drenáže dosáhnout pouze působením aktivní síly uvnitř žilní linky MO. Takové techniky se obecně nazývají aktivní žilní drenážní systémy.

3.3.1. Žilní drenáž využívající gravitační gradient (GD)

Spojení operovaného, cestou žilní linky hadicového setu, s žilním rezervoárem umístěným pod úrovní operovaného, je základní charakteristikou tohoto typu žilní drenáže. Pro udržení účinku GD je nezbytné, aby žilní linka hadicového systému byla stále naplněna tekutinou. V případě vniknutí vzduchu do systému dojde k přerušení toku tekutiny a vytvoření tzv. vzdušného zámku (air lock). Pro opětovné zprůchodnění hadicového systému a pokračování žilní drenáže je nutné vzduch evakuovat. Při nejběžnějším typu vedení MO využívajícím pevný žilní rezervoár je hodnota negativního tlaku v žilní lince určena výškovým rozdílem mezi pravou síní operovaného nemocného a hladinou krve v rezervoáru. Pro dosažení optimální drenáže je nutné použít žilní kanyly a linky s maximálním průměrem (minimálním odporem). Současně musí být výškový gradient co nejvyšší. Například při výškovém gradientu -40 cm bude podtlak asi -32 mm Hg. Při takovém podtlaku bude průtok žilní linkou asi 6 l/min. Největším limitujícím faktorem ovlivňujícím žilní návrat je však odpor kladený žilní kanylou. Odpor R je přímo úměrný její délce a viskozitě krve a nepřímo úměrný čtvrté mocnině poloměru r . Malé snížení průměru kanyly či žilní linky způsobuje velký nárůst odporu. Průtok krve systémem může být navýšen navýšením tlakového rozdílu mezi operovaným nemocným a žilním rezervoárem. Prakticky je tlakový gradient limitován maximální výškou chirurgického stolu. V případě použití žilní kanyly s malým průměrem (vyšším odporem), není možné dosáhnout potřebného tlakového gradientu, což vede k nedostatečné perfuzi

operovaného nemocného. Avšak z pohledu kardiochirurga má použití kanyl s malým průměrem své opodstatnění (10).

Základní důvody pro použití kanyl s malým průměrem jsou následující:

1. Zlepšení přehlednosti operačního pole, využití v miniinvazivní kardiochirurgii.
2. Zmenšení styčné plochy hadicového systému a poškození tkání.
3. -Zmenšení objemové náplně hadicového systému mimotělního oběhu, snižující hemodiluci operovaného.

Problémem zůstává, jak vyřešit kapacitně nedostatečnou žilní drenáž při použití drenážních kanyl s nízkým průměrem (28-32 French). V tomto případě je optimalizaci žilní drenáže možno dosáhnout pouze působením aktivní síly uvnitř žilní linky systému MO.

3.3.2. Žilní drenáž využívající techniky aktivní kinetické drenáže (KAVD)

V porovnání se standardní drenážní technikou, která je schopna vyvinout podtlak -30 až -40 mm Hg, mohou augmentované techniky zvýšit úroveň podtlaku až na -500 mm Hg (12). Existuje několik technických řešení nabízejících podporu žilního návratu aktivním systémem. KAVD je jednou z možných variant. Pracuje na principu aktivního nasávání krve operovaného nemocného. Toho je dosaženo vřazením centrifugálního čerpadla do žilní části hadicového systému tak, aby čerpadlo bylo umístěno mezi žilní kanylu a žilní rezervoár. Centrifugální čerpadlo generuje podtlak a nasává krev operovaného aktivně žilní kanylou do žilní linky a dále ji vhání do žilního rezervoáru. Celý systém je třeba během výkonu pečlivě sledovat a komunikace celého operačního týmu během operace je nezbytná. Vývoj aktivní žilní drenáže, spolu se zaváděním méně invazivních operačních postupů do klinické praxe v posledních několika letech, umožnil sestavení systému s jedním centrifugálním čerpadlem a jeho klinické použití.

3.3.3. Žilní drenáž při miniinvazivním mimotělním oběhu (MMO)

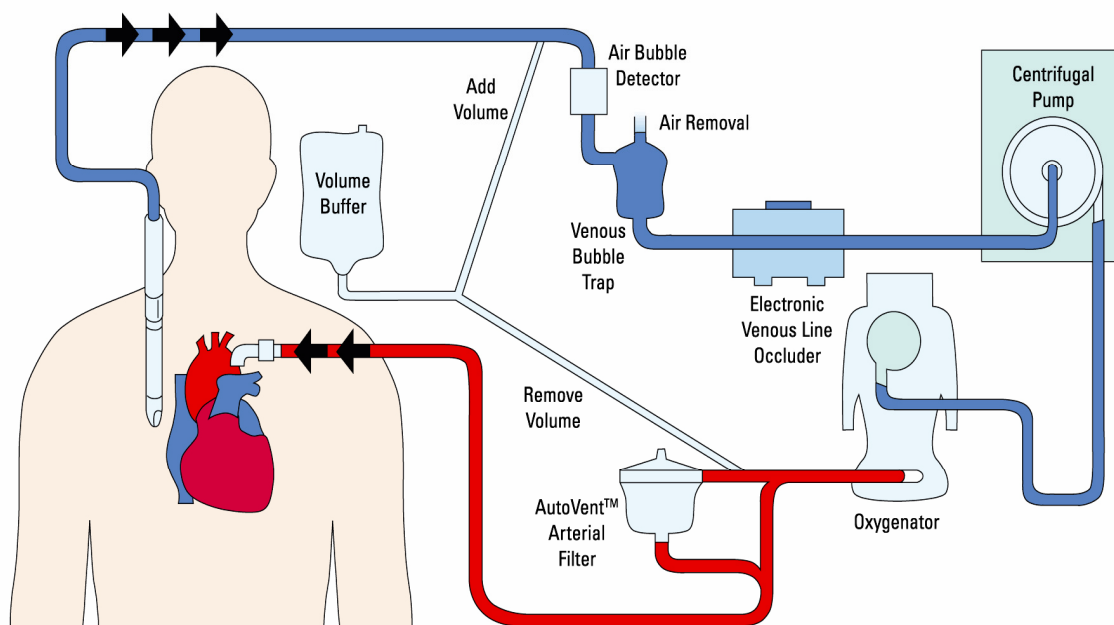
Příkladem takového systému s jedním centrifugálním čerpadlem je miniinvazivní systém MO. Jeho základním principem je uzavřený systém MO poháněný jedinou centrifugální pumpou (obr. 1). Tento systém je charakterizován přítomností aktivní kinetické žilní drenáže (KAVD) a absencí pevného žilního rezervoáru. Centrifugální čerpadlo je umístěno před oxygenátorem, tedy v žilní části okruhu. Díky tomu, že systém s centrifugálním čerpadlem je schopen generovat podtlak až -500 mm Hg a díky absenci rezervoáru, je systém náchylnější k možnému nasátí vzduchu a zavzdušnění celého okruhu MMO, vzniku embolizace (13, 14).

Technický pokrok v posledních letech umožnil zavedení nových odvzdušňovacích technik do tohoto typu MO a umožnil velmi efektivní eliminaci vzduchových makro i mikrobublin (15, 16). V současné době pokračuje vývoj MMO do té míry, že dnes jsou již publikovány práce poukazující na praktičnost, bezpečnost a výhody tohoto typu MO pro nemocné podstupující výkony na aortální chlopni, kořeni aorty i v kombinaci s revaskularizační operací (11, 17).

Příklad MMO dokládá obrázek č. 1

Obrázek č. 1

MMO (Minimized perfusion circuit MPC ROCsafe™, Terumo, Japan) - schéma



Zdroj: Terumo Europe NV

3.3.4. Aktivní podtlaková žilní drenáž - (vacuum assisted venous drainage, VAVD)

Také tento systém pracuje na principu aktivního nasávání žilní krve z nemocného do okruhu mimotělního oběhu. Drenáž není limitována výškovým rozdílem mezi pravou srdeční síní operovaného a hladinou krve v žilním rezervoáru. Zdroj podtlaku (např. centrální rozvod) je usměřňován regulátorem podtlaku, kterým je redukčním ventil. Ten je napojen na utěsněný speciální pevný rezervoár žilní krve tak, že v žilní části systému je udržován kontrolovaný konstantní podtlak. Krev je aktivně nasávána cestou žilních kanyl z pravostranných srdečních oddílů nemocného (viz obr. č. 2). Velikost podtlaku není limitována výškovým rozdílem mezi pravou srdeční síní a rezervoárem MO. Při použití tohoto systému lze využít linky hadicového setu s

menším průměrem, neboť zvýšený odpor lze překonat zvýšením podtlaku. Lze také zkrátit délku standardního hadicového systému a zmenšit jeho povrch i náplň (18). Systém se používá jako uzavřený. Do speciálně zkonstruovaného pevného žilního rezervoáru s udržovaným podtlakem proudí krev za předpokladu, že všechny nepoužívané výstupy jsou utěsněny. Jako ochrana proti vzniku nadměrných hodnot podtlaku či naopak proti natlakování rezervoáru a vzniku vzduchové embolie jsou vstupy a výstupy rezervoáru zaslepeny. Za rezervoár či do vzduchové ventovací linky jsou vřazeny tlakové bezpečnostní chlopně. K systému je připojen tlakový monitor zobrazující hodnoty podtlaku v žilní lince systému. Čerpadlo v tepenné části systému může být jak rotační okluzní, tak i centrifugální neokluzní (14). Podtlakový regulační systém je spojený s výstupním portem pevného kardiotoomického rezervoáru.

Je složen z následujících komponentů (viz obr. č. 2):

1. Regulátor podtlaku - umožňuje plynulé nastavení a kontrolu výše podtlaku v rezervoáru.
2. Kondenzační nádoba – chrání regulátor a sací systém před kondenzátem vystupujícím z rezervoáru.
3. Bezpečnostní tlaková chlopeň - umístěna na vrcholu rezervoáru brání vzniku nadměrného přetlaku uvnitř rezervoáru.
4. Jednosměrná tlaková chlopeň - udržuje úroveň podtlaku v rezervoáru. Zabraňuje přenosu podtlaku do arteriální části systému. Bývá umístěna mezi rezervoár a čerpadlo.
5. Dekompresní linka podtlakového systému - zajišťuje hrubou kontrolu nad podtlakovým systémem. Naložením svorky na tuto linku se podtlak přenese na rezervoár, uvolněním se naopak otevře atmosféře a úroveň podtlaku v rezervoáru se sníží.

Hadice podtlakového systému jsou silnostěnné, což zabrání jejich kolapsu.

Spuštění MO je možné dvěma způsoby:

1. Spuštění MO s gravitační žilní drenáží s odvzdušněnou žilní částí hadicového systému a přechod na VAVD po spuštění podtlakového

systemu s naložením svorky na ventovací linku podtlakového systému a nastavením optimální úrovně podtlaku na regulátoru dle hladiny krve v rezervoáru a potřeby chirurga.

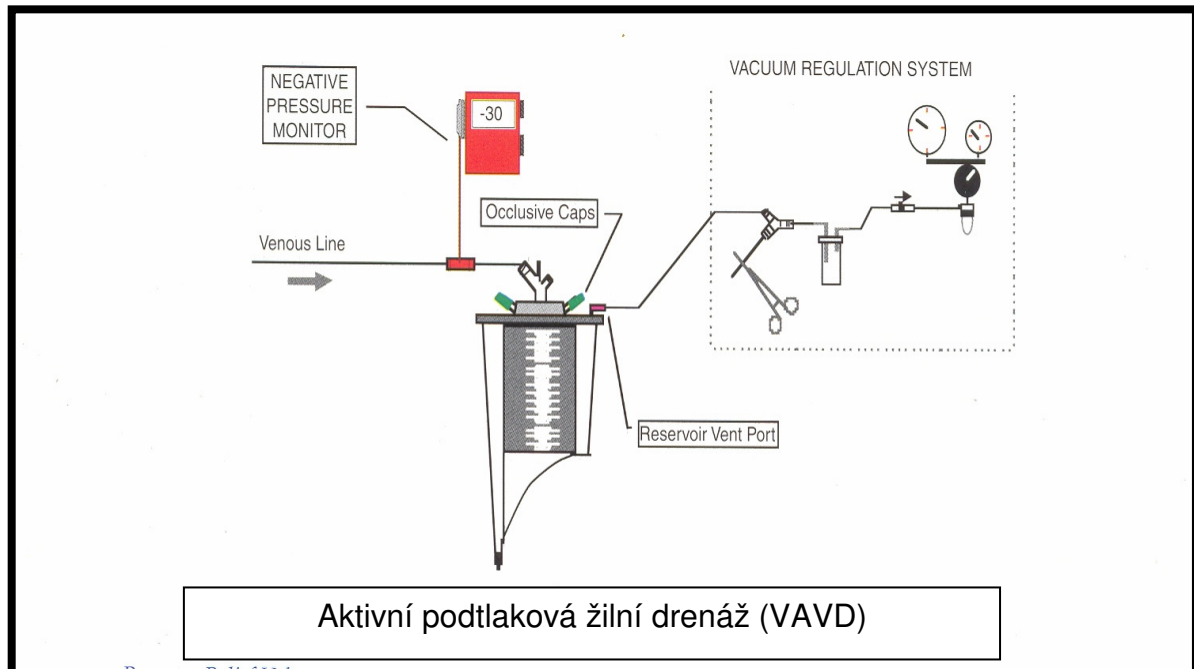
2. Spuštění MO bez gravitační žilní drenáže se zavzdušněnou venózní částí hadicového systému.

V případě nedostatečné žilní drenáže je instalace VAVD možná také kdykoli během vedení MO po připojení systému podtlakové žilní drenáže. Tlakové hodnoty závisí na úrovni vynulování tlakového monitoru. Kolaps žilní části systému, obturace nasávací části žilní kanyly srdečními strukturami nebo žilní stěnou může být eliminován snížením úrovně podtlaku. Abnormálně vysoká hodnota podtlaku je způsobena možnou špatnou pozicí žilní kanyly v místě zavedení do srdce nebo do VCS/VCI. Zavzdušnění žilní části hadicového systému nezpůsobuje problémy, neboť vzduchové bubliny mohou být nasáty do pevného žilního rezervoáru. Použití uzavřeného žilního rezervoáru může mít při zalomení či přerušení podtlakového systému za následek natlakování rezervoáru cestou sacích kardiotoomických a ventovacích linek. Zpětné zavzdušnění operovaného cestou žilní části hadicového systému, a nebo dopředné cestou tepenné části systému (při absenci alarmu na monitoru negativního tlaku, špatně nastavené okluzi rotačního čerpadla tepenné části okruhu) jsou nejčastěji udávané komplikace. Zdroj podtlaku musí být připojen na výrobcem určený vstup do pevného rezervoáru.

Příklad VAVD systému uvádí obrázek č. 2

Obrázek č. 2

Aktivní podtlaková žilní drenáž (VAVD) – schéma



Zdroj: Polystan – Jostra – Maquet, SRN

3.4. Porovnání jednotlivých systémů s aktivním žilním návratem

Nevýhody vedení MO s žilní drenáží využívající gravitačního gradientu jsou:

1. Výškový rozdíl pravá síň operovaného a hladina krve rezervoáru MO.
2. Délka linek okruhu MO (větší kontaktní plocha, rozsáhlejší aktivace zánětlivé reakce, větší hemodiluce).
3. Obtížné zvýšení žilního návratu v případě potřeby (problematická odpověď na horší přehlednost operačního pole).
4. Neustálá náplň žilní linky hadicového setu.

Naopak výhody všech augmentovaných systémů žilní drenáže jsou následující:

1. Zkvalitnění žilního návratu při použití kanyl s menším průměrem.

2. Větší prostornost a přehlednost bezkrevného operačního pole při použití speciálních dlouhých žilních kanyl zavedených přes vena femoralis do PS.
3. Menší kontaktní aktivační plocha, nižší stupeň hemodiluze během operačního výkonu.
4. Možnost aspirace vzduchu ze žilní linky v případě zavzdušnění systému.
5. Udržení dostatečné tkáňové perfuze v případě potřeby navýšení (12, 13).

Tyto systémy se staly součástí rutinní klinické praxe až ve 2. polovině 90. let minulého století (19). Vedení MO s KAVD, podobně jako MMO, jsou pracovně náročnější. Důvodem je složitější systém, možnost aspirace vzduchu a zavzdušnění centrifugálního čerpadla systému. Nevýhodou je i vyšší cena MO s centrifugálním čerpadlem. Novější přístroje již obchází tento problém například užitím poloautomatického ultrazvukového odvzdušňovacího systému (příkladem ROCsafe™, Terumo - Europe), takže k aspiraci vzduchu a zavzdušnění systému nedochází ani při delších a kombinovaných srdečních operacích (11).

Pro použití podtlakového systému žilní drenáže VAVD platí výše zmíněné obecné výhody (20). Výrobce doporučený pevný rezervoár žilní krve je připojen ke zdroji podtlaku přes redukční ventil udržující konstatní podtlak (21). Takto je možné výrazně zkvalitnit žilní drenáž nemocného. V případě zakomponování VAVD do systému s centrifugálním čerpadlem v arteriální části okruhu se nejedná o miniinvazivní mimotělní oběh (MMO), neboť centrifugální hlavice je umístěna až v arteriální části okruhu. Součástí takového systému je i pevný rezervoár žilní krve k němuž je VAVD systémem připojen.

3.5. Bezpečnost systému VAVD

Bezpečnost systému je určována jeho bezchybnou funkcí a kompetentní obsluhou. Předpokladem správné funkce systému je použití doporučeného certifikovaného materiálu, který byl k tomuto účelu vyvinut a správné zapojení celého systému. Žilní kanyla/y, která zajistí dostatečný žilní návrat při podtlaku v rozmezí -20 mm Hg až -100 mm Hg a průtocích $2,4 \text{ l} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{min}^{-1}$ (12, 20). Při nutnosti otevření srdečních dutin je až na ojedinělé výjimky nezbytná separátní žilní kanylace. Kanyly jsou

zavedeny do VCS a VCI a to právě tak hluboko, aby při dotažení turniketů kolem žil se zavedenými kanyly a převedením částečného MO na totální MO nedocházelo k přisátí stěny VCS/VCI či Eustachovy chlopně a následnému zhoršení drenáže se známkami žilního městnání. Následkem nedostatečně hlubokého zavedení je přisávání vzduchu žilními kanyly do systému. V důsledku toho dochází k významnější destrukci erytrocytů, nepřehlednosti operačního pole a celkově nedostatečné žilní drenáži. Důležitým krokem je volba materiálu hadicového systému. Protože v žilní části okruhu systému je negativní tlak dosahující vysokých hodnot, je nutno volit materiály pevné bez tendence ke kolapsu (20). Autor doporučuje armované žilní PVC kanyly s otvory pouze na konci kanyl, taktéž hadicový systém žilní drenáže a přívodu podtlaku z PVC o síle stěny 3/32.

Před spuštěním MO je třeba provést kontrolu centrálního zdroje podtlaku a připravit možný záložní zdroj podtlaku. Veškeré žilní vstupy do operovaného nemocného musí být uzavřeny. Možný průnik vzduchových mikrobublin a mikroembolizace je potencován účinkem podtlaku v systému při zastavení mimotělního oběhu z jakéhokoli důvodu (chirurgická manipulace se srdcem, naložení příčné svorky, odpojení od mimotělního oběhu atp.) a současném nevypnutí podtlaku VAVD systému. Podobné následky by mohla mít i nedostatečná okluze rotačního čerpadla v tepenné části systému (13, 22). První ze způsobů spuštění MO je přechodem gravitační drenáže na VAVD. Předpokládá existenci gravitačního gradientu mezi operovaným nemocným a rezervoárem. Spuštění systému VAVD následuje při detekci nedostatečného žilního návratu a nepřehlednosti operačního pole. Efekt podtlaku je tak přenesen na rezervoár. Následuje nastavení hodnoty požadovaného podtlaku na regulátoru podtlaku tak, aby žilní drenáž byla optimální. Indikátorem je stabilní hladina krve v rezervoáru. Další alternativní způsob je spuštění MO s prázdnou žilní linkou hadicového systému. Ten je využíván při nutnosti zmenšit priming systému či v případě urgentního opětovného spuštění MO po předchozím odpojení a dekanylaci operovaného. Aby nedošlo k zavzdušnění systému při nasátí vzduchu pod tlakem je nutné vždy spustit MO před zapnutím VAVD (21).

V dostupných pramenech se neudává, že by užití VAVD systému při bikavální žilní kanylaci pravého srdce, operaci v srdečních dutinách a při kombinovaných výkonech na srdci bylo nebezpečné nebo mělo závažné nežádoucí účinky (21, 25). Příkladem

je klinická studie s použitím systému VAVD na 54 nemocných, kteří podstoupili jak revaskularizační, tak i výkony kombinované. Tato studie zdůrazňuje bezpečnost systému VAVD v běžné klinické praxi (21). Podobné závěry dokazuje i klinická studie se 60 nemocnými rozdělenými do dvou skupin po třiceti (23). Hodnota udávaného podtlaku v těchto studiích nepřekročila -35 mm Hg. Autorka v práci (21) popisuje konstrukci podtlakového regulátoru VAVD (tzv. Hamlet box). Regulátor podtlaku, v případě dostatečné žilní drenáže, stabilizuje trvale hodnotu podtlaku bez nutnosti manuální korekce perfuzionistou během operačního výkonu. To významně zjednodušuje klinické použití VAVD systému.

Další práce již běžně popisují používání podtlakového regulátoru jako trvalé kontroly výše podtlaku a také užití jednosměrných bezpečnostních chlopní (positive pressure safety valve), jenž v případě vypnutí VAVD brání excesivnímu přetlaku pevného žilního rezervoáru. Příkladem je experimentální práce zabývající se bezpečností VAVD systému u čtyřech různých pevných žilních rezervoárů (24). Rezervoáry byly testovány in vitro s odlišnými tlakově bezpečnostními chlopněmi. Autoři doporučují použití rezervoáru pouze s bezpečnostními tlakovými chlopněmi certifikovanými pro použití systému VAVD. Práce japonských autorů (23) potvrzuje uvedené závěry.

3.6. Vzduchová mikroembolizace při použití VAVD

Mimotělní oběh je sám o sobě možným zdrojem vzduchové mikroembolizace. Willcox (13) ve své experimentální práci, kdy detekoval mikrobubliny distálně od arteriálního filtru (40 μm) celkem tři období detekce vzduchových mikrobublin. V prvních dvou obdobích je frekvence detekce vzduchových mikrobublin výraznější, ve třetím naopak nižší. V prvním případě se jedná o období po uvolnění příčné svorky (konec ischemie srdce) až do období asi 20 minut po odpojení operovaného nemocného z MO. Ve druhém případě se jedná o období tzv. stabilního vedení MO. Třetí případ, kdy je frekvence detekce mikrobublin nižší, je období od doby tepenné a žilní kanylace až do doby asi 10 minut po spuštění MO. V prvním případě je příčinou detekce mikrobublin nedokonalé odvzdušnění operovaných srdečních dutin. Ve druhém případě je průnik mikroembolů do arteriálního řečiště potencován účinkem VAVD systému, nízkou hladinou krve v rezervoáru, zastavením

mimotělního oběhu z jakéhokoli důvodu (chirurgická manipulace se srdcem, naložení svorky) a současném nevypnutím podtlaku VAVD systému.

Nedostatečná okluze rotačního čerpadla by mohla způsobit mikroembolizaci v případě přetlaku v oxygenátoru (20, 22). Publikované práce popisují riziko vzduchové mikroembolizace v podmínkách in vitro při použití VAVD mnohonásobně vyšší než při použití GD. Riziko je dáno větší rychlostí proniknutí mikrobublin vzduchu do žilní části okruhu při užití nízkoprůměrových kanyl a hadicového setu VAVD (13). Autor připouští, že vzduchové mikrobubliny se objevují v tepenné části okruhu u obou typů drenáže. Při použití VAVD však dochází k mnohonásobnému zmnožení počtu mikrobublin za tepenným filtrem. Vzduch se pak ve formě mikrobublin dostane do tepenné části MO a následně do cirkulace nemocného. Zmnožení je úměrné výši podtlaku VAVD. Množství mozkových mikroembolů je dle jiné práce v korelaci s výskytem pooperačního neurologického deficitu (26).

Vzhledem k výhodám VAVD někteří autoři navrhují změny kanylačního místa na aortě. Z místa kanylace ascendentní aorty navrhují přesunout kanylaci do oblasti distálního aortálního oblouku či descendentní aorty (27). Takové změny jsou však z hlediska chirurgického přístupu a rozsahu operační rány nepřijatelné. Taktéž kanylace periferního tepenného řečiště nemocného cestou arteria femoralis není aplikovatelná v praxi na běžné kardiochirurgické výkony z důvodu neadekvátní mozkové perfuze při retrográdním krevním toku z descendentní aorty. Jiní autoři např. Bevilacqua (22) namítají, že z hlediska existence mikrobublin je jediným rozdílem při použití VAVD systému oproti GD rychlost aspirace vzduchu do žilní části okruhu. Problém vzduchové mikroembolizace do tepenné části MO je problém jak VAVD tak i konvenční gravitační drenáže. Množství mikroembolů se dá minimalizovat utěsněním všech nevyužívaných vstupů do pevného žilního rezervoáru MO, použitím bezpečnostních tlakových chlopní na vstupu VAVD a na výstupech rezervoáru. Použití striktně okluzivního čerpadla na přídatná sání (kardiotomické, z kořene ascendentní aorty atp.). Dle závěrů vyplývajících z výsledků této práce použití VAVD nezvyšuje pooperační výskyt neurologických komplikací (22).

3.7. Hemolytický efekt VAVD

Všechny typy MO způsobují určitý stupeň poškození krevních elementů. Krev je při kardiochirurgické operaci v MO vystavena vysokému smykovému napětí, střížným silám, turbulencím a sníženému onkotickému tlaku. Následkem mechanického traumatu dochází k změnám mechanických vlastností erytrocytů a k hemolýze (28). Zvýšený stupeň hemolýzy způsobený jak zvýšením podtlaku, tak i kardiotorackým sáním popisuje ve své práci Gregoretti (29). Další práce zabývající se stupněm hemolýzy ve vztahu k aktivní drenáži nepopisují zvýšení hemolýzy při užití VAVD v porovnání z GD (30, 31). Z prací porovnávajících dva typy aktivních žilních drenážních systémů (kinetického - KAVD a podtlakového - VAVD) vychází KAVD pro formované krevní elementy méně traumatizující (32). Autor skutečnost vysvětluje tím, že při umístění centrifugálního čerpadla do žilní části systému nedochází k přerušení průtoku krve. Smykové střížné síly a turbulence se uplatňují méně.

Jestliže jsou formované krevní elementy vystaveny silnému smykovému a střížnému napětí, negativnímu tlaku nebo dojde-li k mechanickému povrchovému kontaktu s plochou systému MO dochází k jejich poškození a hemolýze (29, 33). Aktivní podporou žilního návratu dochází k dalšímu navýšení negativního tlaku na žilní krev, jehož důsledkem je zvýšené poškození erytrocytů.

Hemolýza způsobuje uvolnění draslíku do plazmy a díky zvýšení jeho plazmatické koncentrace dochází ke změnám na EKG, maligním arytmiím až k srdeční zástavě (34).

Významným činitelem poškození membrány formovaných buněčných elementů krevní tkáně jsou okluzní čerpadla. K poškození membrány erytrocytů dochází fyzikální kompresí, třecími silami danými okluzí hadice setu MO i mechanickým povrchovým kontaktem. Berstien a Gleason uvádějí, že výběr materiálu hadicového setu má efekt na stupeň hemolýzy (35).

Systém centrifugálního čerpadla je založen na sérii rotačních lopatek jež vytváří vír, kterým je krev hnána do arteriální části hadicového systému MO. Takto nedochází k přímé mechanické kompresi erytrocytu. Erytrocyty jsou poškozovány povrchovým

kontaktem a třecími silami, k nimž dochází na okrajových zónách mezi krví a rotačními lopatkami uvnitř čerpadla. Proto jsou centrifugální čerpadla obecně fyziologičtější (36). Nutno však poznamenat, že výsledky in vitro studií nekalkulují jak s imunitními mechanismy, tak ani s interakcí krve s primingem hadicového systému MO (37). Mathews ve své práci in vitro porovnává hemolýzu při použití VAVD s podtlakem do -78 mm Hg a systémem kineticky augmentované drenáže s podtlakem do -97 mm Hg. Ani jedna z těchto technik nevykázala zvýšenou hemolýzu (34). Práce Muellera (31), která v experimentu na krávacích, porovnávala vliv VAVD na hemolýzu a ostatní krevní elementy s GD, taktéž neudává významné zvýšení fHb a LD v žádné ze skupin. V obou skupinách měly hladiny podobný profil s vrcholem 24 hodin po perfuzi MO. Typ žilní drenáže neměl vliv ani na rozdíl v množství trombocytů a leukocytů. Trombocyty vykázaly mírné snížení počtu v obou skupinách po jedné hodině MO. Leukocyty po přechodném mírném snížení hladiny dosáhly v obou skupinách plateau po pěti hodinách od konce MO. Tyto výsledky opravňují k daleko širšímu využití VAVD (31). Také Shin ve své práci zdůrazňuje, že stupeň hemolýzy při použití podtlakové žilní drenáže se významně neliší od gravitačního systému a doporučuje použití VAVD při miniinvazivních kardiologických výkonech (30). Klinické výhody VAVD oproti gravitační žilní drenáži shrnuje Banbury. Jeho výsledky favorizují použití VAVD v souvislosti s významnou úsporou spotřeby krevních derivátů a vyšším hematokritem během operačního výkonu a po něm (18).

V klinických oborech patří mezi nejčastěji používané ukazatele intravaskulární hemolýzy:

1. Volný hemoglobin (fHb) - váže se na haptoglobin a nakonec je z cirkulace odstraněn filtrací ledvinami a reabsorpcí tubulárními buňkami v proximálním tubulu nefronu. Volný hemoglobin je dále odbouráván na globin, železo a porfyrinová barviva. Jestliže dojde k překročení reabsorpční kapacity tubulárních buněk vzniká hemoglobinurie. Jestliže množství vznikajícího volného hemoglobinu kapacitně převyší možnosti jeho odstranění z plazmy, volný hemoglobin se stává detekovatelným. V nízkých koncentracích je detekovatelný pouze speciálními laboratorními testy. Volný hemoglobin se váže na Tamm-Horsfallův protein. Dochází k precipitaci a vysrážené krystalky způsobují blokádu distálního tubulu nefronu či nekrózu proximálního tubulu a

akutní selhání ledvin. V menším množství je volný hemoglobin z cirkulace odstraňován buňkami retikuloendotelového systému.

2. Haptoglobin (Hp) – jeho molekula je tvořena dvěma páry neidentických řetězců: a, b. Kombinace b - řetězců s různými variantami a - řetězců poskytuje tři hlavní typy haptoglobinu: Jejich fyziologické rozmezí je rozdílné. Haptoglobin je jednak reaktant akutní fáze a jednak vazebný protein pro volný hemoglobin v plasmě (chrání tak ledvinu před poškozením fHb a dále zabraňuje ztrátám Fe z organismu). Je syntetizován v játrech. Projev zvýšené produkce (např. reakce akutní fáze) se nemusí manifestovat zvýšením hladiny v plasmě probíhá-li současně intravazální hemolýza. Katabolismus komplexu Hb-Hp je několik minut; zatímco katabolismus volného Hp má poločas tři až čtyři dny. Při akutní epizodě intravazální hemolýzy je schopno celkové množství Hp vyvázat až 3 g Hb. Snížení haptoglobinu je především kritériem intravazální hemolýzy. Další příčinou snížené hladiny v krevní plasmě může být též nedostatečná proteosyntetická činnost jater.

3.8. Biochemické ukazatele orgánového poškození v souvislosti s použitím VAVD

Během operace v MO je krev vystavena mechanické a biologické zátěži (smykové střížné síly, turbulence, nízký onkotický tlak, nízká teplota, mechanický povrchový kontakt s plochou systému MO). Celému systému MO, jímž protéká krev, chybí endoteliální nesmáčivá výstelka udržující biologické rozhraní mezi krví a cévní stěnou. Kontakt heparinizované krve se syntetickým povrchem hadicového systému a s tkáněmi (např. perikard) způsobuje masivní obrannou reakci, do které se zapojují jak plazmatické proteiny, tak formované krevní elementy (38). Aktivovány jsou systémy hemokoagulační, fibrinolytický, komplementový a kalikrein-kininový. Dochází k adsorpci plazmatických bílkovin k nesmáčivému povrchu, denaturaci bílkovin a adhezi k membráně erytrocytů. Produkce, uvolňování a cirkulace vazoaktivních a cytotoxických substancí ovlivňuje funkci každého orgánu a tkáň organismu a stává se silným trombotickým stimulem (39). Reakce organismu je souborem příznaků probíhajících přechodně u všech operovaných nemocných v

MO, často bez klinické manifestace jako syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS). Klinická manifestace SIRS se projevuje poruchami funkce jednotlivých orgánů a nazývá se syndrom multiorgánové dysfunkce (MODS). Charakterizuje jej vysoká teplota, někdy až septického typu, a obraz hyperdynamické cirkulace (vysoký minutový srdeční výdej a nízká systémová rezistence). Trombocytopenie a postperfuzní porucha funkce trombocytů po operacích v MO (22, 40) jsou způsobeny nepřímo - uvolněním ADP z rozpadajících se erytrocytů, a nebo přímo - aktivací trombocytů (styk s cizím materiálem, smykovými a stříhovými silami).

V doposud jediné publikované prospektivní randomizované studii na 72 nemocných porovnal Bevilaqua výsledky mezi vedením MO se systémem VAVD (36 nemocných) s běžným systémem GD (36 nemocných). Do studie byli randomizováni nemocní indikovaní k chirurgické revaskularizační operaci s jednou dvoustupňovou žilní kanylou zavedenou do pravé síně srdeční. Zdrojem použitého podtlaku byl centrální rozvod připojený přes regulátor podtlaku k pevnému kardiotoomickému rezervoáru. Autor vyloučil ovlivnění výsledků stupně hemolýzy během operačního výkonu kardiotoomickým sáním tím, že veškerou krev z perikardu odsával do rekuperátoru. Zkoumanými modalitami byly: hemolýza, hepatální a renální funkce. Při použitém průměrném podtlaku ve skupině VAVD $-29 \pm 8,9$ mm Hg nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly ve stupni hemolýzy či jiných biochemických ukazatelích orgánového postižení. Ve skupině operovaných nemocných s VAVD bylo množství trombocytů v čase odběru 24 hodin dokonce vyšší než u operovaných s GD. V případě použití žilních kanyl s průměrem 28 French bylo pouze s použitím VAVD možné zajistit dostatečný arteriální průtok. VAVD nezpůsobilo ani větší množství mikroembolizací do CNS (22).

Nespornou výhodou VAVD je i možnost spuštění MO bez přednáplně žilní linky systému. Tím dochází k nižšímu stupni hemodiluce během operace a následnému snížení nároků na pooperační podání krevních derivátů. Vyšší hodnoty hematokritu během MO a po odpojení od MO, jsou dávány do přímé souvislosti s významně nižší potřebou podání transfuzních přípravků po kardiochirurgické operaci (18). Hayashi (23) považuje snížení primingu a z toho plynoucí hemodiluci za klíčový prvek vedoucí ke snížení perioperační morbiditě spojené s negativními účinky MO a jeden z nejdůležitějších faktorů vedoucích ke zlepšení operačních výsledků v kardiochirurgii.

V klinických oborech patrí medzi najčastejši používané biochemické ukazatele orgánového poškodenia:

1. Laktátdehydrogenáza (LD) - jedná sa o cytoplazmatický enzým, vyskytujúci sa v rade orgánov a tkanív (erytrocyty, srdcové a kosterné svalstvo, ledvina, jatra). Pri elektroforéze krvného séra, na acetátcelulose alebo v agarosovom gely pri pH=8 dostaneme päť frakcií, ktoré odpovedajú kombinaciám dvoch základných podjednotiek (H a M) v tetramernej molekule: LD 1 (H⁴); LD 2 (H³M); LD 3 (H²M²); LD 4 (HM³) a LD 5 (M⁵). LD 1 sa nachádza hlavne v srdcovom svalstve, červených krvinkách a ledvinách. LD 5 v kosternom svalstve a v jatrech. Ostatné isoenzymy pak v iných orgánoch. Erytrocyty obsahujú 100krát viac LD než plazma, pri hemolýze detekujeme vyššiu aktivitu LD v plazme.
2. Aspartátaminotransferáza (AST) - sa vo väčšej miere vyskytuje v rade orgánov – v jatrech, myokardu, kosternom svalstve, ledvinách, pankreatu a v erytrocytoch. Existuje vo forme dvoch isoenzymov – mitochondriálneho, ktorý je prítomný v mitochondriách a predstavuje asi 70 %, a cytoplazmatického, lokalizovaného v cytoplazme, ktorý je zastúpený asi 30 %. Cytoplazmatická frakcia sa uvoľňuje do cirkulácie ľahko i pri miernom poškodení hepatocytov pri narušení permeability bunecnej membrány hepatocytu. Mitochondriálna frakcia sa dostáva do krvi až pri nekroze (rozpade) jaterných buniek. Výrazné zvýšenie aktivity AST v séru je preto známku rozpady hepatocytov, neboť do cirkulácie sa uvoľňujú oboje isoenzymy. Pretože AST není špecifická len pre jaterné tkanie, její zvýšenie môže doprovádzet i poškodenie kosterného svalstva a myokardu. AST stúpa v krvi u akútneho infarktu myokardu a po operaciách srdca, ale i po dlhotrvajúcej fyzickej námaze. Falešne pozitívne stanovenie AST ovlivňuje hemolýza, neboť v erytrocytoch je obsažena v pomerne vysokom množstve.
3. Kreatinin (KREA) - vzniká ve svaloch z kreatinu pri svalovej práci. Kreatinin sa dostáva do organizmu také potravou. Vylučován je prevažne ledvinami, do moči prechází glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekreciou, zpět do krvi se

nevstřebává. Denní množství vyloučeného kreatininu závisí na množství svalové hmoty, dietě a funkci ledvin.

4. Bilirubin (Bil) - vzniká z hemu v retikuloendoteliálním systému (zejména ve slezině). Kromě hemoglobinu obsahuje hem i myoglobin, kataláza nebo některé cytochromy. Při rozkladu hemu dojde nejprve k narušení tetrapyrolového kruhu a enzymatickou redukcí biliverdinu vznikne bilirubin. Ten je pak navázán na albumin (a označován jako nekonjugovaný bilirubin) a v této formě je transportován do jater. Zde dochází ke konjugaci s kyselinou glukuronovou a vyloučení do žlučových cest a žlučí do střeva. Ve střevě přeměňují bakterie konjugovaný bilirubin na urobilinogen, který podléhá enterohepatálnímu oběhu. Hyperbilirubinémie může vzniknout narušením kteréhokoliv z kroků v metabolismu. Při intravaskulární hemolýze dochází ke zvýšené nabídce hemu (z rozpadlých erytrocytů) a zvýšené tvorbě nekonjugovaného bilirubinu, který je dále konjugován v játrech a ve střevě je zdrojem zvýšené produkce urobilinogenu.

4. Hypotézy a cíle práce

Základní hypotézy práce jsou:

1. Regulovaný aktivní podtlak v žilní lince systému v rozmezí -20 mm Hg až -80 mm Hg nezpůsobí významný rozpad červených krevních elementů (hemolýzu) v porovnání mezi skupinami i v porovnání se skupinou nemocných bez aktivního podtlaku.
2. Regulovaný aktivní podtlak v žilní lince systému v rozmezí -20 mm Hg až -80 mm Hg nezpůsobí významné snížení počtu trombocytů v porovnání mezi skupinami i v porovnání se skupinou nemocných bez aktivního podtlaku.
3. Regulovaný aktivní podtlak v žilní lince systému v rozmezí -20 mm Hg až -80 mm Hg neovlivní významně hladiny laboratorních ukazatelů funkce ledvin jater či dalších orgánů v porovnání mezi skupinami i v porovnání se skupinou nemocných bez aktivního podtlaku.

Primární cíle práce jsou:

1. Dokumentovat bezpečnost použití zařízení pro aktivní podtlakovou žilní drenáž (VAVD) při souvislém podtlaku -20 až -80 mm Hg.
2. Potvrdit pracovní hypotézy v podmínkách in vivo při kardiouchirurgických výkonech s nutností operování uvnitř srdečních dutin a při použití MO, separátní kanylace VCS a VCI.

Sekundární cíle práce jsou:

1. Pooperační krevní ztráty nevykážou významné rozdíly mezi jednotlivými sledovanými skupinami nemocných.

2. V množství podaných krevních derivátů v pooperačním období (erytrocytární masy a čerstvé mražené plazmy) nebudou významné rozdíly mezi jednotlivými sledovanými skupinami nemocných.

5. Materiál a metodika

5.1. Populace nemocných zařazených do sledování

Osmdesát pět (5 nemocných vyřazeno ze sledování pro nedodržení randomizací určeného typu žilní drenáže, instalaci rekuperátoru a revizi pro krvácení) po sobě jdoucích nemocných indikovaných ke kardiochirurgické operaci:

1. Izolovanému výkonu (plastika / náhrada) na mitrální, trikuspidální chlopni.
2. Výkonu na mitrální, trikuspidální chlopni (plastika / náhrada) v kombinaci s výkonem na aortální srdeční chlopni (plastika / náhrada) nebo v kombinaci s jiným kardiochirurgickým výkonem.

Každý operovaný, který byl zařazený do sledování, podepsal formulář informovaného souhlasu se zařazením do sledování. Nemocní byli randomizováni do 3 skupin: A, B, C. Randomizace byla provedena nahodilým výběrem. Počítačem vygenerované randomizační protokoly byly zařazeny do obálek. Každému nemocnému byla přiřazena jedna randomizační obálka s randomizačním protokolem a protokolem sledování.

Etická komise Fakultní nemocnice Plzeň s protokolem sledování vyslovila souhlas.

5.1.1. Vstupní kritéria pro zařazení do sledování

1. Nemocní > 18 let.
2. Nemocní indikováni k primární operaci - výkonu (náhrada/plastika) na mitrální chlopni (stenosa, insuficience, kombinace obou), trikuspidální chlopni (insuficience), nebo indikováni k chirurgickému uzavěru perzistujícího defektu mezisíňového septa, popřípadě v kombinaci s jiným kardiochirurgickým výkonem (výkon na aortální chlopni, ascendentní aortě, revaskularizace myokardu, atd.).

3. Nemocní informováni, s podepsaným informovaným souhlasem.

5.1.2. Vylučovací kritéria

1. Nemocní s ejekční frakcí levé a pravé komory srdeční < 35%.
2. Nemocní indikovaní k reoperaci.
3. Nemocní s akutním infekčním procesem (např. infekční endokarditidou).
4. Nemocní s akutním koronárním syndromem do 10 dnů před výkonem.
5. Nemocní s hematokritem < 33%.
6. Nemocní, u nichž je známa přítomnost nitrosrdečních trombů.
7. Nemocní se známou poruchou funkce ledvin s elevací renálních parametrů (urea ...kreatinin).
8. Nemocní s poruchou funkce jater s elevací jaterních enzymů (AST, GMT, ALT, Bil.).
9. Nemocní s předoperační medikací kumarinových preparátů, kontinuální infuzí heparinu, známou koagulopatií.
10. Nemocní s dvojitou antiagregační medikací.
11. Nemocní s leukocytosou ($>12 \times 10^9/L$).
12. Nemocní s historií malignity.
13. Nemocní s trombocytopenií ($<100 \times 10^9/L$).
14. Nemocní s medikací kortikosteroidů.
15. Nemocní zařazení do jiné studie.
16. Nedodržení hodnoty podtlaku dle randomizace.
17. Aplikace rekuperátoru (cell saver) během operace a pooperačně (např. při chirurgické revizi operační rány).

5.1.3. Předoperační parametry nemocných

U všech nemocných indikovaných ke kardiochirurgické operaci jsme zjišťovali následující parametry:

1. Věk.
2. Pohlaví.
3. BSA (m²).
4. Diabetes mellitus 1. nebo 2. typu (DM).
5. Hypertenze.
6. Ischemické onemocnění periferních cév (ICHPC).
7. Cerebrovaskulární onemocnění (CVO).
8. EF LKS.
9. EF PKS.

Základní demografickou a klinickou charakteristiku srovnávaných skupin uvádí následující tabulka č. 1. V žádném z těchto sledovaných parametrů jsme nenašli statisticky významné rozdíly napříč randomizovanými skupinami, které byly ve vstupních charakteristikách srovnatelné.

Tabulka č. 1

Základní demografická a klinická charakteristika sledovaných skupin. Data jsou vyjádřena (není-li uvedeno jinak) jako medián [interkvartilové rozpětí]

| | celkem | skupina | | |
|-----------------------|-------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| | | A (n = 28) | B (n = 28) | C (n = 29) |
| věk (roky) | 68 [62 - 74,5] | 66 [56,8 - 72] | 67 [62,8 - 75] | 70 [62 - 75] |
| pohlaví (muži) | 30 (48 %) | 12 (55 %) | 7 (35 %) | 11 (52 %) |
| BSA (m ²) | 1,8 [1,72 - 2] | 1,78 [1,7 - 1,9] | 1,9 [1,75 - 2,04] | 1,95 [1,72 - 2,1] |
| DM (počet) | 26 (41 %) | 7 (32 %) | 11 (55 %) | 8 (38 %) |
| Hypertenze (počet) | 41 (65 %) | 15 (68 %) | 14 (70 %) | 12 (57 %) |
| ICHPC (počet) | 20 (32 %) | 8 (36 %) | 6 (30 %) | 6 (28 %) |
| CVO (počet) | 18 (29 %) | 5 (23 %) | 6 (30 %) | 7 (33 %) |
| EFLV (%) | 50 [40 - 55] | 50 [41 - 54] | 45 [40 - 50] | 50 [45 - 55] |
| EFRV (%) | 50 [45 - 55] | 50 [50 - 60] | 49 [45 - 50] | 50 [45 - 55] |

5.2. Protokol sledování

Protokol byl schválen lokální etickou komisí při Fakultní nemocnici Plzeň. Nemocní, kteří splnili všechna vstupní kritéria, byli dle randomizace zařazeni do skupin A, B,C a tyto skupiny byly dále sledovány v rámci prospektivního monocentrického sledování. Počet zařazených a sledovaných ve skupině A (podtlak v rozmezí -20 až

-45 mm Hg) byl 28 nemocných. Počet zařazených a sledovaných ve skupině B (podtlak v rozmezí -45 až -80 mm Hg) byl 28 nemocných. Počet zařazených a sledovaných ve skupině C (podtlak 0 mm Hg) byl 29 nemocných. Žilní drenáž ve skupině C byla zajištěna gravitační silou (výškovým rozdílem pravá srdeční síň a hladina krve v pevném žilním rezervoáru).

V průběhu longitudinálního sledování nemocných bylo u všech zařazených do sledování provedeno celkem šest odběrů v následujících časových intervalech T1 - T6. Odebrané vzorky byly analyzovány v Ústavu klinické biochemie a hematologie FN Plzeň.

Odběr v čase T1 byl proveden v době úvodu do anestezie před systémovou heparinizací a před spuštěním MO. Sledovanými parametry byly: krevní obraz, volný hemoglobin, haptoglobin, laktátdehydrogenáza, aspartátaminotransferáza, celkový bilirubin, kreatinin v séru. Odběr v čase T2 byl proveden 10 minut po spuštění MO a odběr T3 40 minut po spuštění MO. Sledovanými parametry byly: krevní obraz, volný hemoglobin, haptoglobin, laktátdehydrogenáza, aspartátaminotransferáza, celkový bilirubin, kreatinin v séru. Odběr označený T4 byl proveden v čase 30 sekund před ukončením MO a odběr označený T5 byl proveden 15 - 21 hodin po ukončení MO. Sledovanými parametry v těchto odběrech byly: krevní obraz, volný hemoglobin, haptoglobin, laktátdehydrogenáza, aspartátaminotransferáza, celkový bilirubin, kreatinin v séru. Odběr v čase T6 byl proveden v den propuštění ze zdravotnického zařízení. Sledovanými parametry byly: krevní obraz, aspartátaminotransferáza, celkový bilirubin, kreatinin v séru. Protokol odebírání vzorků udává tabulka č. 2.

Tabulka č. 2

Protokol pro odebírání laboratorních vzorků

Číslo randomizačního protokolu:

Randomizace:

Jméno:

Příjmení:

r.č.:

Operace:

ECC:

X - clamp

Aplikovaný podtlak:

Poznámky:

| Číslo odběru | KO | fHb | Hp | LD | AST | Bil | Krea |
|---------------------|----|-----|----|----|-----|-----|------|
| T1 (anestezie) | | | | | | | |
| T2 (10min.MO) | | | | | | | |
| T3 (40min.MO) | | | | | | | |
| T4 (konec MO) | | | | | | | |
| T5 (15-21 hod.) | | | | | | | |
| T6 (Dimise) | | X | X | X | | | |

5.2.1. Anestezie

Celková anestezie byla u všech operovaných prováděna dle rutinní klinické praxe. Antifibrinolytická léčba - dávka 1 gram kyseliny tranexamové, byla podána každému operovanému nemocnému zařazenému do studie před spuštěním MO. V případě podání další dávky antifibrinolytické medikace, byla tato dávka zaznamenána do protokolu sledování.

5.2.2. Mimotělní oběh a jeho základní komponenty

Žilní kanylace byla provedena u všech operovaných nemocných separátně dvěma jednostupňovými kanylami. Ve skupinách operovaných nemocných A a B (VAVD) se počty, typy a průměry použitých žilních drenážních kanyl shodovaly. Byly použity dvě jednostupňové přímé armované žilní kanyly o průměru 22 French, označení VC022 (Edwards Lifesciences Research Medical, Inc., USA) s oválným typem drenážních otvorů určené výrobcem k použití při podpoře žilní drenáže. Ve skupině

C (GD), byly zavedeny taktéž dvě jednostupňové přímé armované žilní drenážní kanyly označené TF 036L (Edwards Lifesciences Research Medical, Inc., USA). Průměr kanyl u operovaných v tomto souboru byl 36 French. Větší průměr žilních kanyl ve skupině C (bez podtlaku) byl nutný z důvodu zajištění dostatečné žilní drenáže. Tepenné kanyly označené EZC24A/EZC 21A (Edwards Lifesciences Research Medical, Inc., USA) o průměru 24/21 French, (dle BSA operovaných) byly stejné ve všech souborech rámci tohoto klinického sledování.

U operovaných ve všech souborech byl použit mimotělní oběh s rotačním okluzivním čerpadlem (S3 Roller pump™, Stöckert, SRN). Okluze čerpadla byla u všech nemocných nastavena standardně. Po naplnění systému a přerušení tepenné linky oběhu musí sloupec náplně o výšce 1 m klesat rychlostí 1 cm . min⁻¹.

Součástí systému MO ve všech skupinách byl pevný rezervoár Admiral™ (Eurosets s.r.l., Itálie). Tento rezervoár se vyznačuje separátním oddílem pro žilní krev drénovanou cestou žilní linky a separátním oddílem pro krev odsávanou z operačního pole cestou kardiotoomického sání. Oba oddíly rezervoáru byly výrobcem propojeny uzavíratelnou spojkou z nekolabujícího materiálu. Aktivní otevření této spojky umožnilo přečerpání krev z oddílu kardiotoomického sání do žilní části rezervoáru a následně do krevního oběhu nemocného. Žilní oddíl pevného rezervoáru měl kapacitu 3200 ml a filtrační membránu s póry o průměru 80 μm. Kardiotoomický oddíl pevného rezervoáru měl kapacitu 1800 ml a filtrační membránu s póry o průměru 40 μm. Oddělení obou částí rezervoáru výrobcem umožnilo separaci odsáté a mechanicky více poškozené krve z kardiotoomického sání (19) od krve drénované žilní linkou a jejího navrácení zpět do cirkulace před vynětím kanyl MO z operovaného. Vnitřní plocha rezervoáru byla plně potažena bioprotektivním fosforylcholinem.

Hadicový systém MO v žilní části okruhu se ve všech sledovaných skupinách sestával z PVC hadic o průměru 1/2", potažených na vnitřním povrchu systémem X - Coating™. Hadicový systém MO v tepenné části okruhu se ve všech sledovaných skupinách sestával z PVC hadic o průměru 3/8", s vnitřní povrchovou úpravou X Coating™. Objem krystaloidního primingu systému byl u nemocných ve všech skupinách shodně 1500 ml.

5.2.3. VAVD

Zdrojem aktivního podtlaku byl ve skupinách A a B centrální rozvod (COS FN Plzeň, Lochotín) se zdrojem kontinuálního podtlaku -200 až -760 mm Hg. Kontrolní skupina C byla operována bez aktivního podtlaku. Regulátorem podtlaku byl regulační ventil - kontrolní zařízení pro VAVD, (Polystan-Jostramaquet, SRN). Další komponentou dodávanou výrobcem byl závěs umožňující zavěšení vlastního kontrolního zařízení na vertikální úchytnou tyč přídavného stojanu. Součástí soupravy byla sada sterilních $\frac{1}{4}$ " (6,35mm) propojovacích hadiček k jednorázovému použití s lapačem/bariérou proti vlhkosti, která je určena k napojení kontrolního zařízení na rezervoár žilní krve. Výrobcem doporučená výška regulovaného podtlaku se pohybuje v rozmezí 0 až -100 mm Hg. Součástí aktivního podtlakového systému byla dále bezpečnostní zpětná chlopeň - Retroguard safety valve™ (Quest Medical, USA) vřazená do systému MO před oxygenátor. Dále, tlaková chlopeň - Positive pressure valve™ (Terumo, Japan) bránící nárůstu pozitivního tlaku v pevném žilním rezervoáru.

5.3. Průběh operačního výkonu

Nemocní ve všech sledovaných skupinách podstoupili výkon v klidné celkové anestezii, která byla u všech operovaných prováděna dle rutinní klinické praxe. Antifibrinolytická léčba - dávka 1 gram kyseliny tranexamové, byla podána každému operovanému nemocnému zařazenému do studie před spuštěním MO.

Všechny výkony byly provedeny z přístupu střední sternotomie. Po preparaci konduktů, z důvodů eventuální konstrukce anastomos bypassů, byla zavedena systémová heparinizace dávka 3mg/kg/min (doporučené ACT 480 sekund). Byl vypreparován perikard a standardně provedeno zakanylování jednou tepennou kanylou a dvěma žilními kanylami separátně do VCS a VCI. Následně byl spuštěn MO. Kardiochirurgický výkon byl u každého operovaného nemocného proveden v potřebném rozsahu, dle indikačního protokolu. Nemocní ze všech souborů byli operováni v normotermii s počátečním průtokem 2,4 L/min/m² BSA. U žádného

nemocného nebyl použit priming systému MO vlastní krví. Objem primingu byl u všech operovaných standardně 1500 ml. Složení primingu bylo ve všech skupinách stejné. Při spuštění MO byla žilní drenáž vždy zajištěna gravitační silou. Následně, dle randomizace, bylo aplikováno VAVD a nebo se pokračovalo v gravitační drenáži. K ochraně myokardu bylo u všech nemocných použito shodně 4 °C studeného krystaloidního kardioplegického roztoku St. Thomas se standardním složením v úvodní dávce 1000 ml. Ve všech skupinách byl kardioplegický roztok podán dle rutinní praxe neselektivně do kořene ascendentní aorty či selektivně do odstupů koronárních tepen. Dle délky operačního výkonu bylo podání kardioplegického roztoku St. Thomas v dávce 700 ml opakováno standardně po 30 minutách od předcházejícího podání. Ukončení MO se ve všech případech uskutečnilo vždy po standardně dlouhé reperfuzi myokardu. U všech operovaných ve sledovaných skupinách bylo zavedeno perikardiální sání jako rutinní součást MO. Objem odsáté krve byl shromážděn v kardiotorackém oddílu rezervoáru a vrácen zpět do oběhu až po ukončení MO, před vyjmutím kanyl. Objem takto navracené krve byl zaznamenán do sledování. Přístroj pro rekuperaci krve (cell saver) byl po operaci použit u dvou nemocných s nutností revize pro krvácení. Tito nemocní byli ze sledování vyřazeni, podobně jako tři nemocní, u kterých nebylo možné dodržet nastavenou hodnotu podtlaku určenou pro určitou skupinu, do níž byli randomizováni.

Výše podtlaku byla monitorována na displeji kontrolního zařízení pro VAVD. Podtlak u operovaných ve skupině A se pohyboval v rozmezí -20 až -45 mm Hg. Podtlak u operovaných ve skupině B v rozmezí -45 až -80 mm Hg. Výše aktivního podtlaku u operovaných ve skupině C byla 0 mm Hg. Žilní drenáž ve skupině C byla zajištěna pouze gravitační silou (výškovým rozdílem pravá srdeční síň a hladina krve v rezervoáru).

5.4. Metodika laboratorní analýzy

Krev byla odebírána standardně do předem určených zkumavek a po odběru dodána do laboratoře, kde byla centrifugována 10 minut při 1500 g. V získané heparinizované plazmě byla provedena následující vyšetření:

1. Množství volného hemoglobinu (fHb) přímou spektrofotometrií (UV-vis spectrofotometre, Cary 100 bio, Varian, USA).
2. Hladina haptoglobinu (Hp) imunoturbodimetricky (Olympus, Irsko).
3. Aktivita enzymů laktátdehydrogenázy (LD), aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT) soupravou (Dialab, Rakousko).
4. Hladinu kreatininu (Krea) a celkového bilirubinu (Bil) fotometricky (Olympus, Irsko).

Všechny biochemické testy byly prováděny v heparinizované plazmě na analyzátoru (AU 2700, Olympus, Japonsko).

Z krve nabrané do K₂EDTA byl proveden krevní obraz (KO) analyzátozem (Beckman - Coulter LH 750, USA).

Fyziologické rozmezí sledovaných parametrů:

| | |
|--------------------------------|------------------------|
| Haptoglobin (Hp) | 0,3 – 2,0 g/l |
| Laktátdehydrogenáza (LD) | 0,4 – 4,10 μ kat/l |
| Aspartátaminotransferáza (AST) | 0,1 – 0,67 μ kat/l |
| Bilirubin (Bil) | 3 – 22 μ mol/l |
| Kreatinin (KREA) M | 50 – 120 μ mol/l |
| F | 40 – 110 μ mol/l |

Fyziologické rozmezí hladin fHb je uváděno různými autory rozdílně (45). Koncentrace volného hemoglobinu v plazmě začíná stoupat, až když je vazebná kapacita haptoglobinu vyčerpána. Proto je detekce fHb v plazmě vždy známkou významné intravaskulární hemolýzy. V náběru T1 (úvod do anestezie) byla naprostá většina hodnot volného hemoglobinu pod detekčním limitem metody (0,08 g/l).

5.5. Statistické zpracování

Všechny statistické a grafické analýzy byly provedeny pomocí software R verze 2.11.1. - R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. 2010. Výsledky jsou prezentovány (není-li uvedeno jinak) jako medián [interkvartilové rozpětí]. Skupiny byly mezi sebou porovnávány pomocí analýzy rozptylu (ANOVA, kontinuální veličiny) a chí-kvadrát testu (diskrétní veličiny). V případě nalezení významných rozdílů v analýze ANOVA, byl jako post-hoc test použit Tukey's 'Honest Significant Difference. P hodnota menší než 0,05 byla považována za statisticky významnou.

6. Výsledky

Předoperační demografickou a klinickou charakteristiku srovnávaných skupin dokládá tabulka č. 1. Vstupní charakteristiky skupin byly porovnatelné. Ve sledovaných parametrech napříč skupinami nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly.

6.1. Vývoj v čase

Náběry byly prováděny v následujících časových intervalech:

1. T1 – v době úvodu do anestezie před začátkem operace.
2. T2 – 10 min mimotělního oběhu.
3. T3 – 40 min mimotělního oběhu.
4. T4 – konec mimotělního oběhu.
5. T5 – 15 - 21 hodin po operaci.
6. T6 – při dimisi

Výsledky laboratorních parametrů měřených během operace byly graficky analyzovány. Data jsou prezentována jako krabicové grafy (vývoj v čase pro všechny skupiny dohromady) a čárové grafy (vývoj v čase pro jednotlivé skupiny). U krabicových grafů znázorňují vodorovné linie odspoda nahoru: minimum, 25., 50. (medián), 75. percentil a maximum. Pokud hodnota pozorování překročí 1,5 násobek interkvartilového rozpětí, zobrazí se jako jednotlivý bod. Pokud se postranní „zářezy“ dvou krabicových grafů nepřekrývají, je pravděpodobné, že příslušné skupiny se statisticky významně liší.

Čárové grafy používají jako parametr deskriptivní statistiky medián.

Během výkonu a po výkonu jsme sledovali taktéž klinické parametry uvedené v tabulce č. 3.

Tabulka č. 3Parametry získané během operačního výkonu nebo v pooperačním průběhu

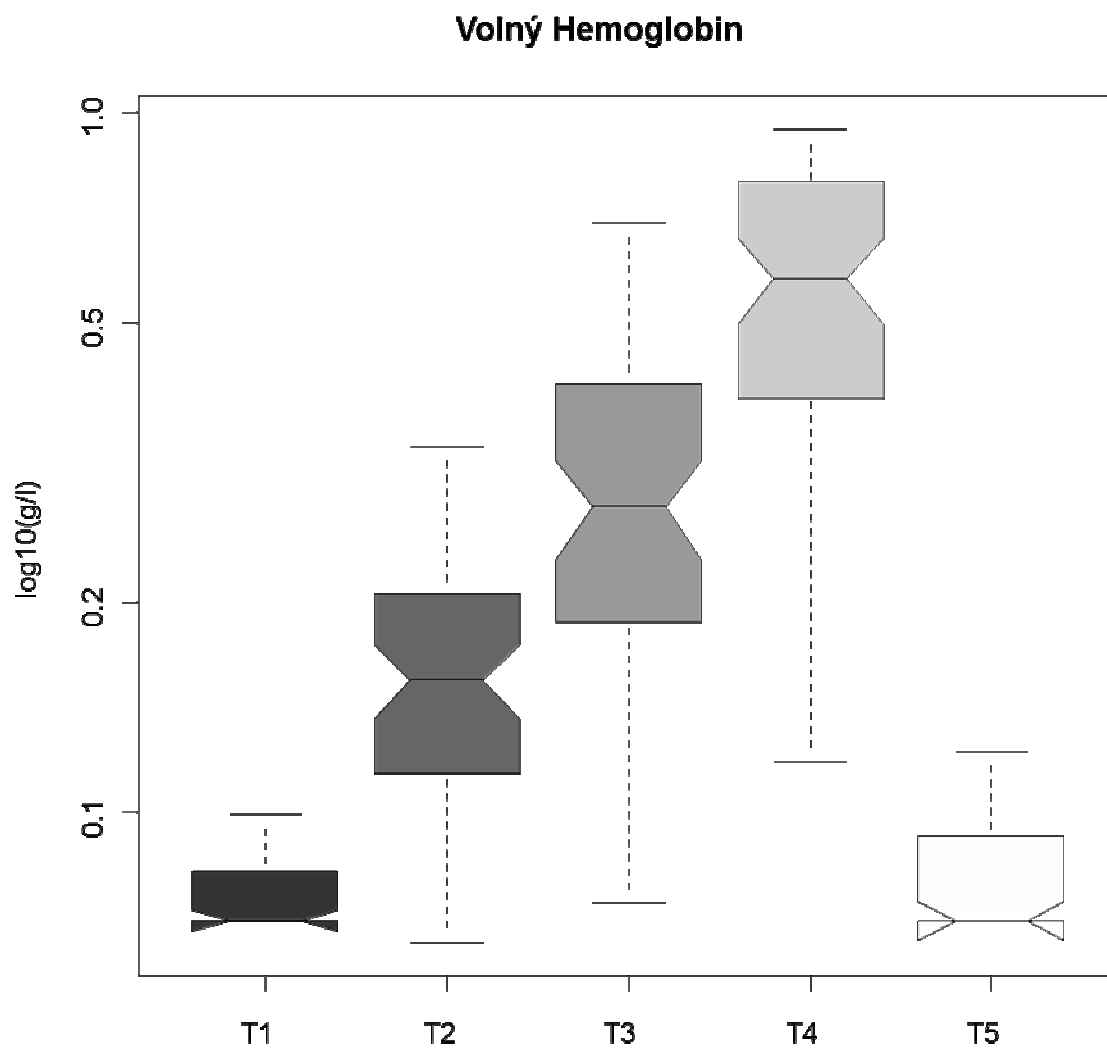
| | celkem | Skupina | | |
|-----------------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| | | A (n = 28) | B (n = 28) | C (n = 29) |
| Krvácení (ml) | 720 [595 - 1015] | 715 [622,5 - 1125] | 740 [537,5 - 997,5] | 780 [600 - 900] |
| Počet EM | 2 [1 - 4] | 2 [1 - 4] | 2 [1,75 - 3,25] | 2 [2 - 3] |
| Počet FFP | 2 [1 - 3] | 2 [0,25 - 3] | 2 [0 - 4] | 2 [2 - 2] |
| MO (min) | 77 [73 - 88] | 79 [75,25 - 95,25] | 77 [70 - 85,75] | 75 [72 - 80] |
| Svorka (min) | 59 [55 - 62] | 61 [50 - 68,75] | 59 [57,75 - 62,25] | 60 [55 - 61] |
| Průtok (l/min) | 4,3 [4,2 - 4,5] | 4,2 [4,05 - 4,25] | 4,65 [4,27 - 4,9] | 4,4 [4,27 - 4,95] |
| Karidotom.rezervoár (ml) | 900 [800 - 975] | 950 [812,5 - 1075] | 865 [795 - 962,5] | 880* [800 - 900] |

* - Statisticky významně odlišné od A ($p < 0,01$; CI: 24 až 187)

Na krabicovém grafu č. 1 je patrné, že koncentrace fHb významně stoupá již během prvních minut mimotělního oběhu ($p < 0,005$; CI: 0,02 – 0,16) až do jeho ukončení ($p < 0,0001$; CI: 0,44 – 0,58). Do 24 hodin po operaci se jeho koncentrace opět vrací k výchozím hodnotám (náběry T1 a T5 nejsou statisticky odlišné).

Graf č. 1

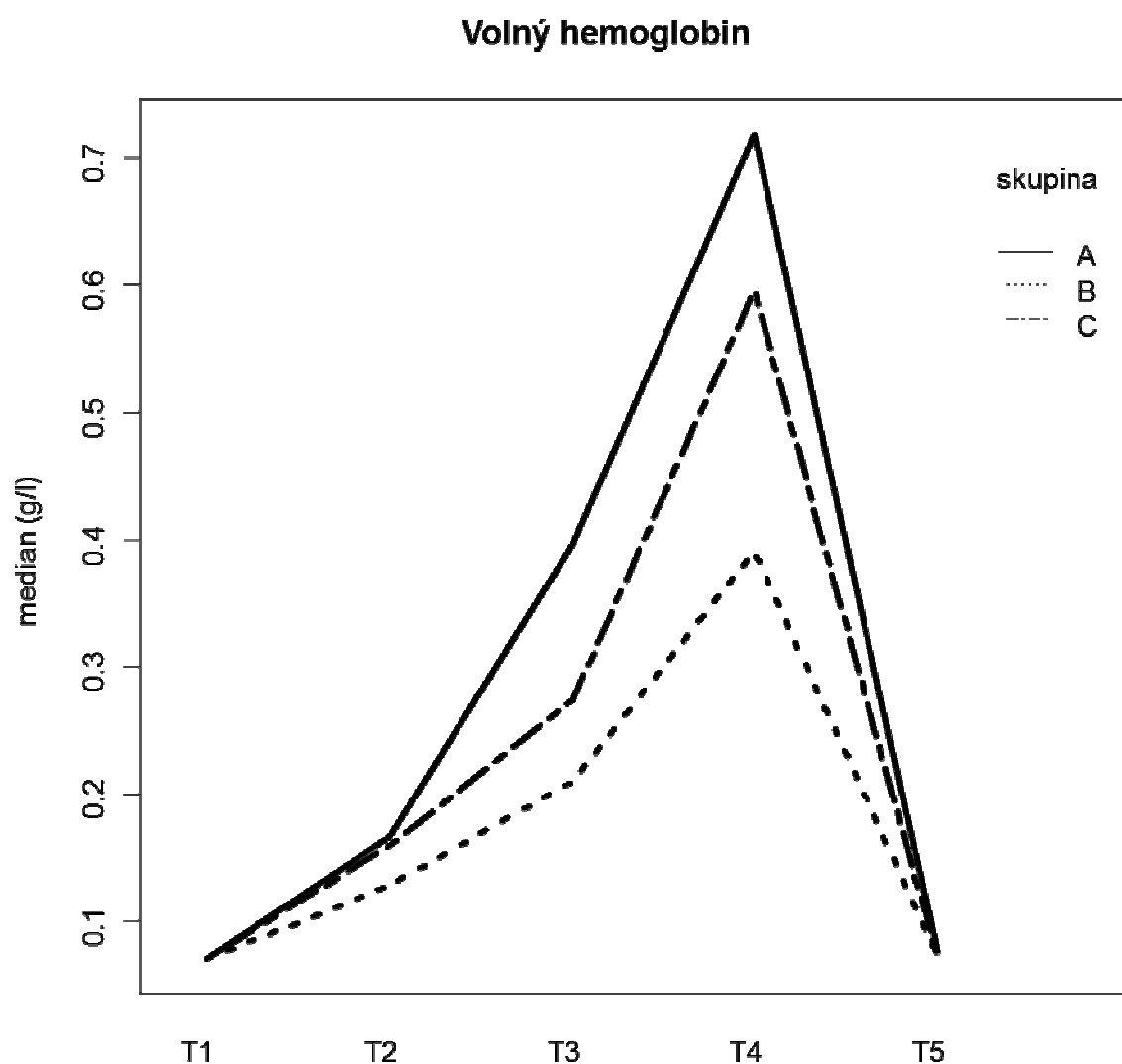
Časový vývoj koncentrace volného hemoglobinu (fHb)



Čárový graf č. 2 dokumentuje časový vývoj koncentrací fHb v jednotlivých skupinách. Skupina B (s aktivním podtlakem -45 mm Hg až -80 mm Hg) měla nejnižší hodnotu volného hemoglobinu na konci mimotělního oběhu. Viz také tabulka č. 6 a graf č. 10.

Graf č. 2

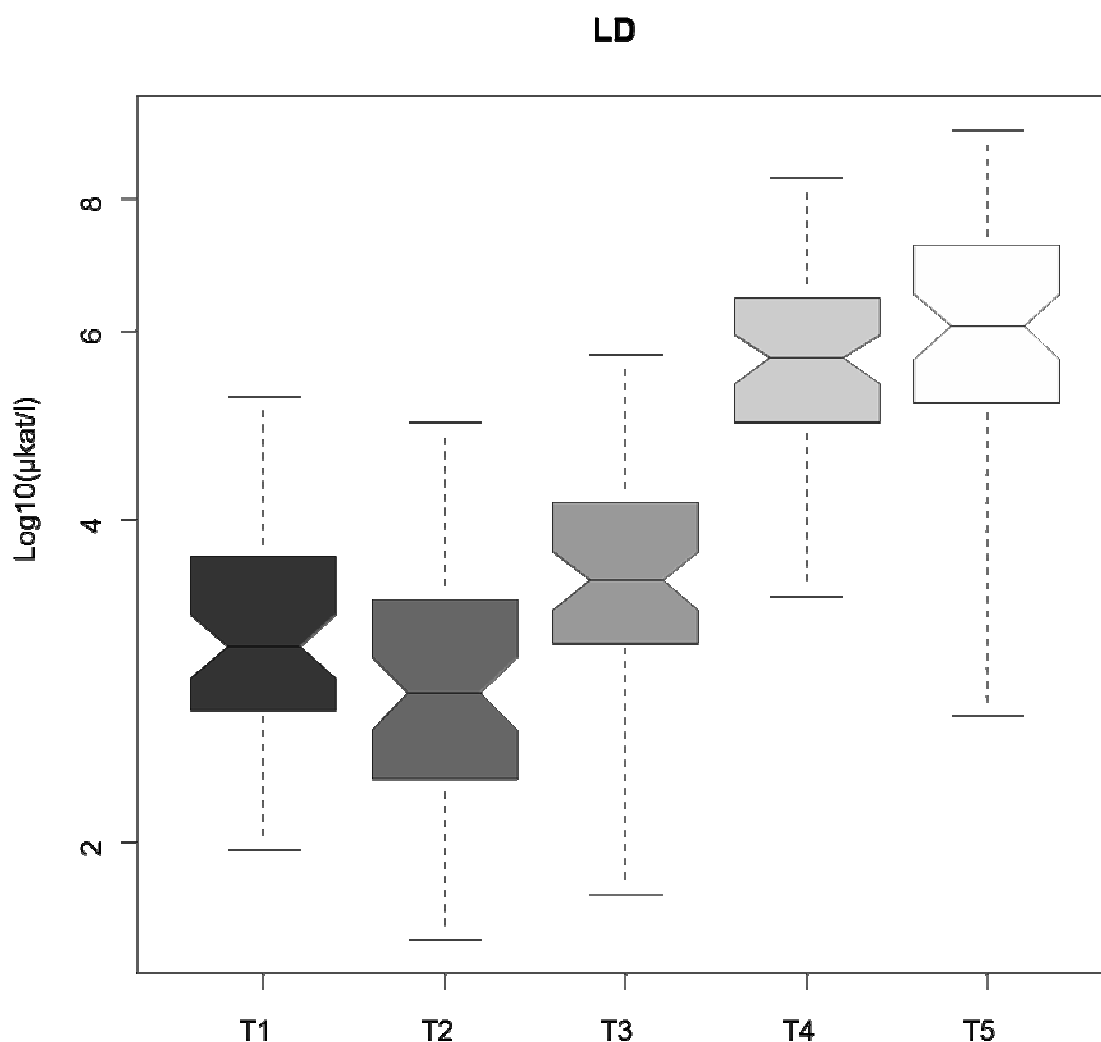
Časový vývoj koncentrací volného hemoglobinu v jednotlivých skupinách



Krabicový graf č. 3 popisuje časový vývoj aktivity LD. Po nevýznamném poklesu aktivity v úvodu dochází opět k postupnému vzestupu, který (vzhledem k dlouhému poločasu LD) přetrvává i 15 až 21 hodin po operaci. Nevýznamný pokles aktivity v čase T2 je možné přičíst na vrub hemodiluci v úvodu operačního výkonu (viz také Graf č. 10).

Graf č. 3

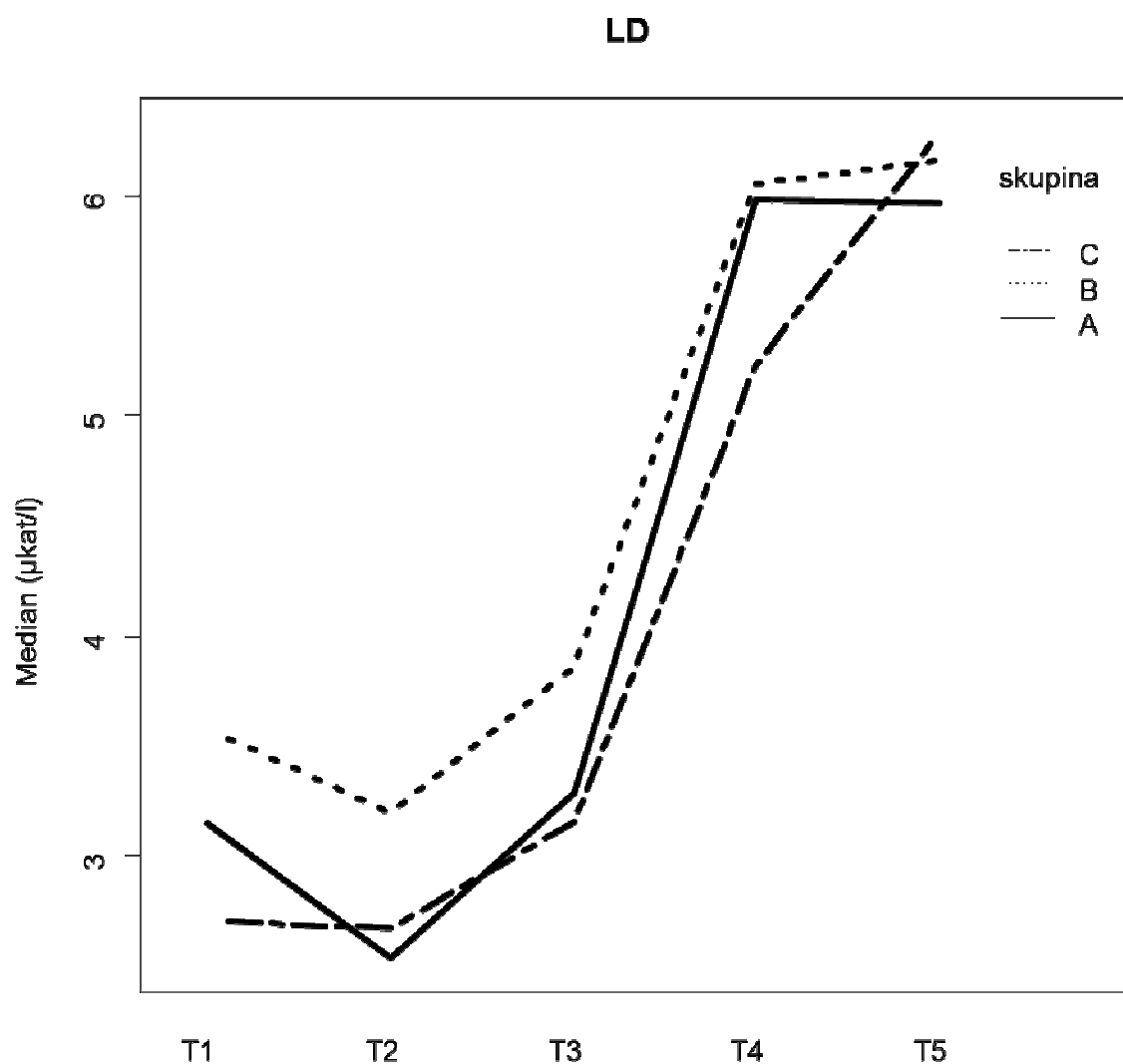
Časový vývoj aktivity laktátdehydrogenázy (LD)



Graf č. 4 dokumentuje časový vývoj aktivity LD v jednotlivých skupinách. Změny mohou být odrazem jak intravaskulární hemolýzy, tak i poškození tkání (srdeční sval, játra). Proto je její interpretace v tomto ohledu obtížná. Jednotlivé skupiny sice vykazují některé statistické odlišnosti (viz tabulka 3 a 4), ty jsou však spíše dány rozdíly v období před operací, než vlivem operace (viz graf č. 10).

Graf č. 4

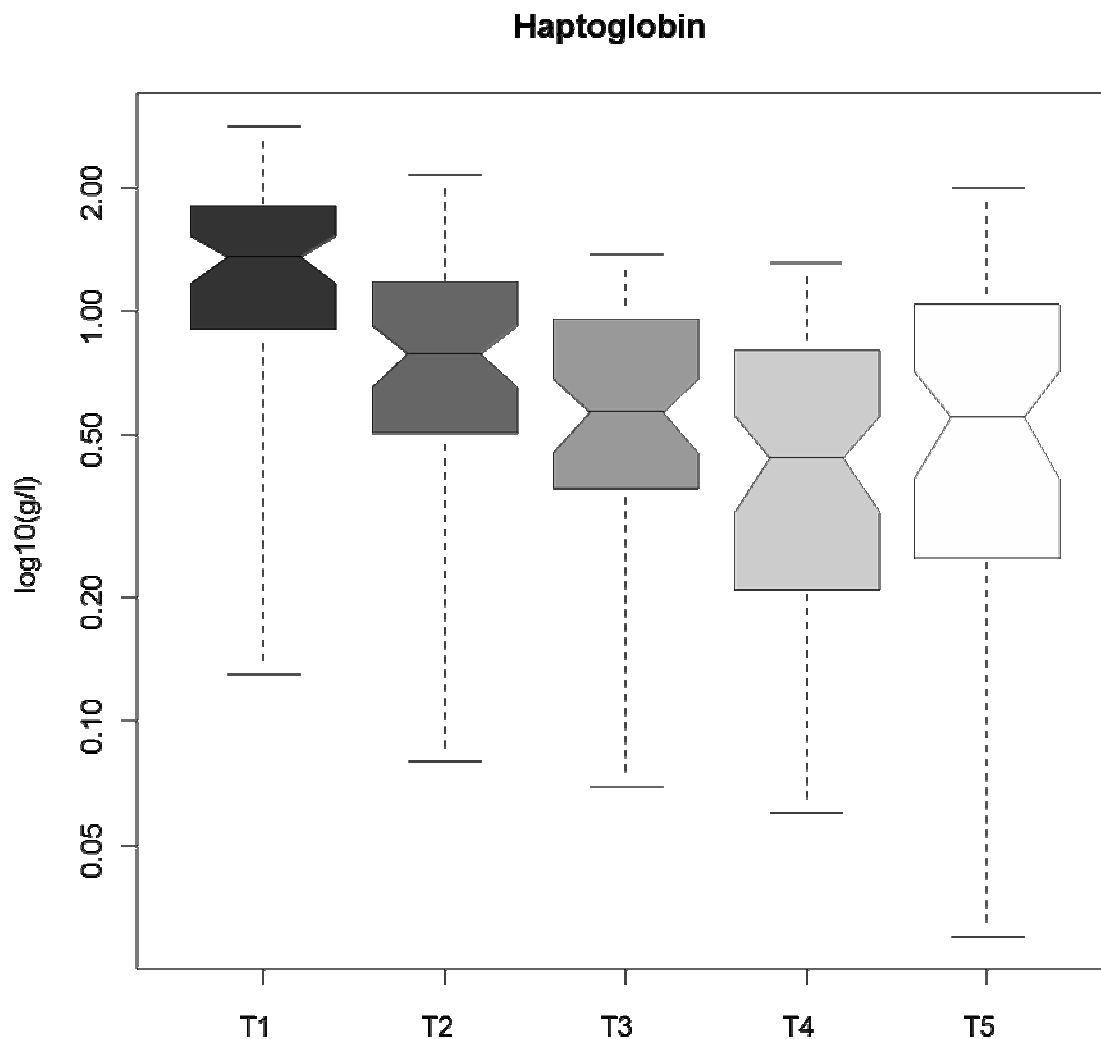
Časový vývoj aktivity LD v jednotlivých souborech



Krabicový graf č. 5 dokumentuje časový vývoj koncentrace Hp. Je patrné, že již během prvních minut mimotělního oběhu koncentrace Hp významně klesá a klesá až do jeho ukončení. Do 24 hodin po operaci je zřejmá tendence k návratu na předoperační hodnoty, kterých však nedosahuje. Všimněte si opačné dynamiky volného hemoglobinu (graf č. 1), který rovněž zapadá do konceptu intravaskulární hemolýzy během operace.

Graf č. 5

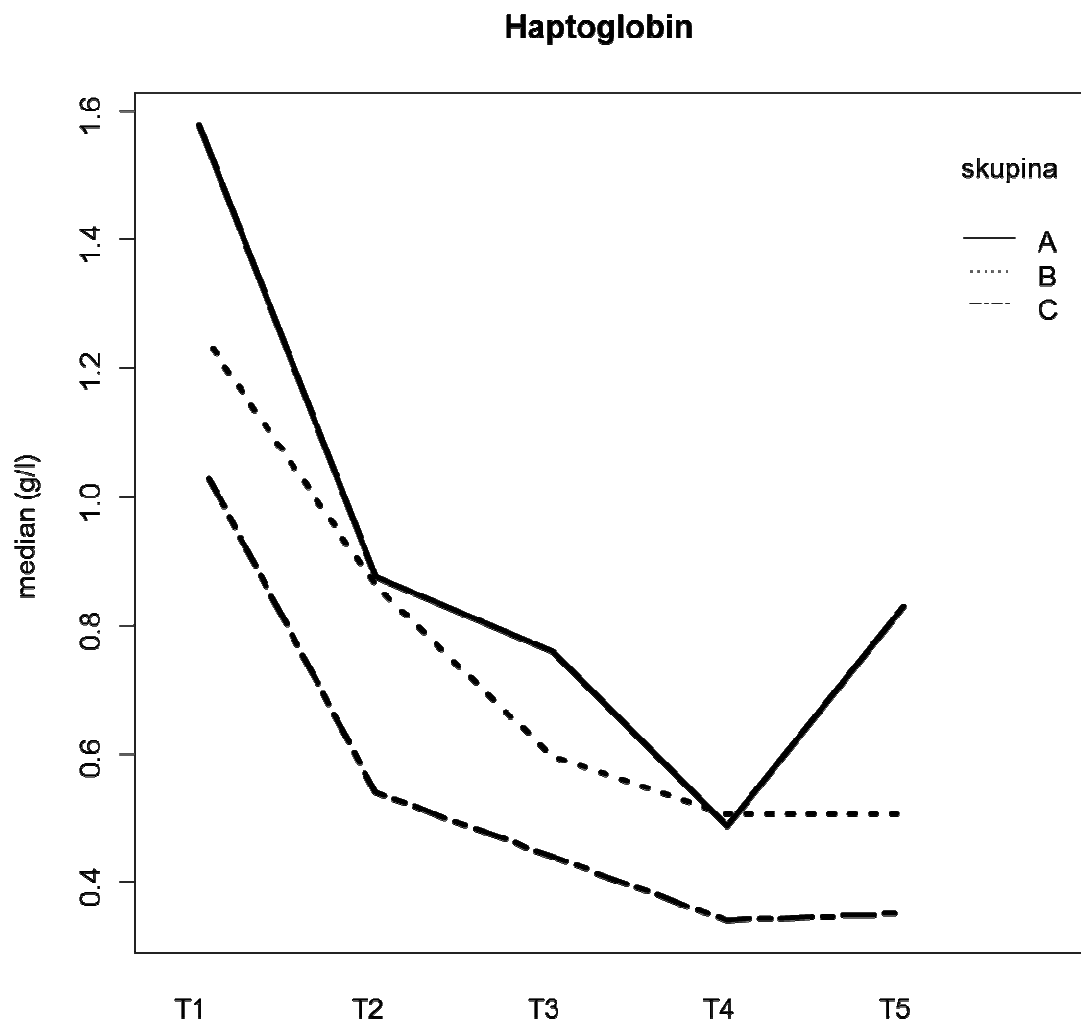
Časový vývoj koncentrace haptoglobinu



Časový vývoj koncentrace Hp v jednotlivých souborech dokumentuje čárový graf č. 6. Všechny tři skupiny se během zákroku chovají obdobně a nejsou patrné významné rozdíly.

Graf č. 6

Časový vývoj koncentrace Hp v jednotlivých skupinách



6.2. Porovnání studijních skupin

Jednotlivé hodnoty sledovaných laboratorních parametrů jsou přehledně uvedeny v tabulkách č. 4 - 9.

Tabulka č. 4

Porovnání laboratorních parametrů v čase T1 (v úvodu do anestezie)

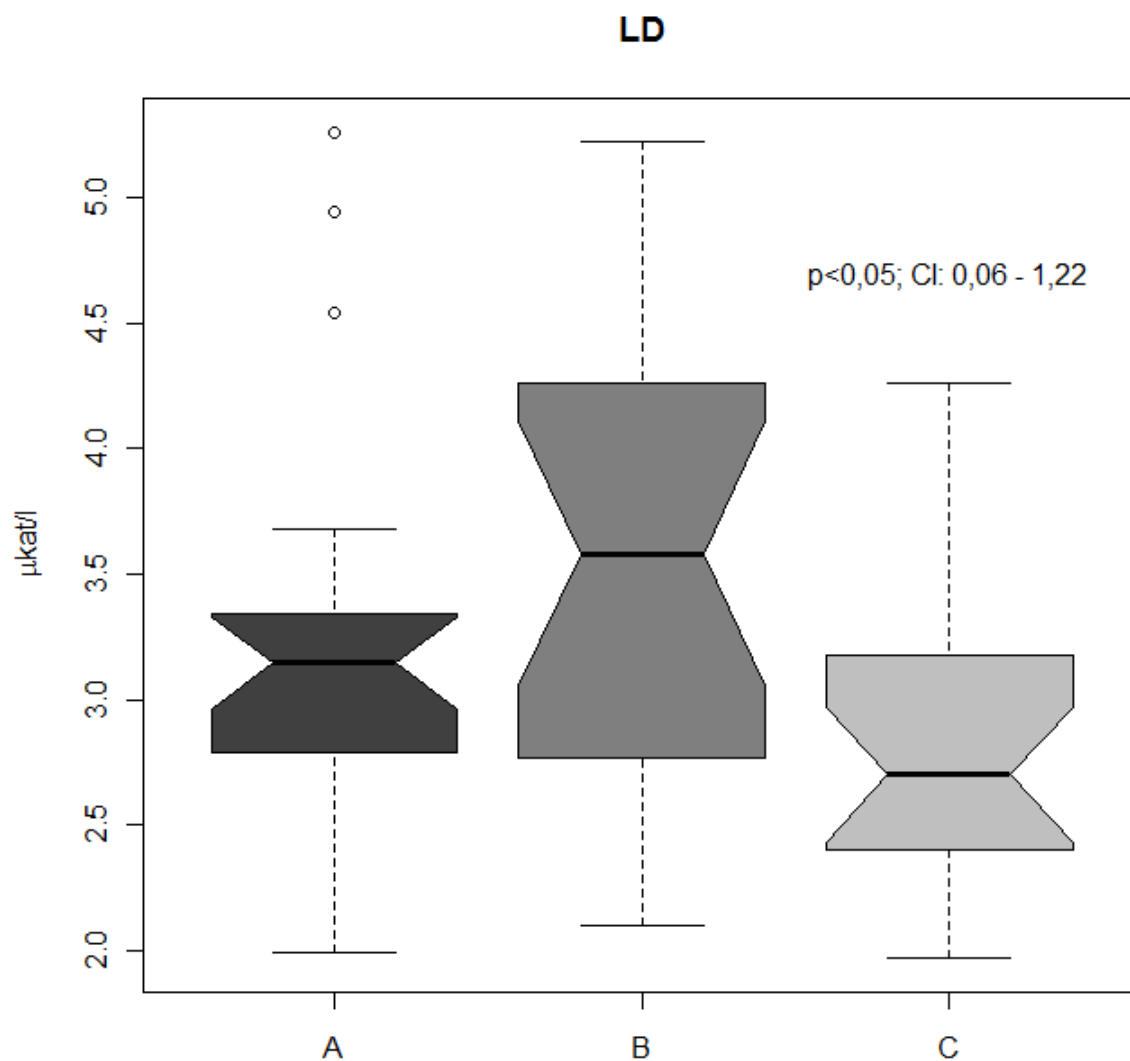
| | celkem | Skupina | | |
|-----------------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------|
| | | A (n = 28) | B (n = 28) | C (n = 29) |
| fHb (g/l) | 0,07 [0,07 - 0,08] | 0,07 [0,07 - 0,1] | 0,07 [0,07 - 0,07] | 0,07 [0,07 - 0,08] |
| LD (μ kat/l) | 3,05 [2,66 - 3,69] | 3,15 [2,8 - 3,34] | 3,58 [2,79 - 4,23] | 2,7* [2,4 - 3,18] |
| Haptoglobin (g/l) | 1,35 [0,9 - 1,8] | 1,58 [1,31 - 1,82] | 1,26 [1 - 1,84] | 1,06 [0,71 - 1,61] |
| Bilirubin (μ mol/l) | 13 [9,25 - 19] | 13 [9,25 - 18,5] | 12,5 [9,75 - 21] | 12,5 [9,75 - 16] |
| Trombocyty ($\times 10^9$ /l) | 221 [193 - 267] | 232 [199,75 - 280,75] | 211,5 [195,25 - 256,25] | 220 [187 - 263] |
| Hb (g/l) | 130 [121,5 - 139,5] | 127,5 [113,5 - 139,5] | 129 [121,75 - 139] | 132 [122 - 141] |
| AST (μ kat/l) | 0,4 [0,33 - 0,5] | 0,38 [0,32 - 0,45] | 0,45 [0,36 - 0,49] | 0,4 [0,33 - 0,51] |
| KREA (μ mol/l) | 91 [84 - 109] | 90 [83,25 - 102,3] | 99 [84,5 - 116] | 92 [86 - 109] |

* statisticky významně odlišné od skupiny B ($p < 0,05$; CI: 0,06 až 1,22)

Graf č. 7 dokumentuje fakt, že skupina C měla vstupně statisticky významně nižší hodnoty LD (ve srovnání se skupinou B).

Graf č. 7

Porovnání hodnoty LD v čase T1 (v úvodu do anestezie)



Tabulka č. 5

Porovnání laboratorních parametrů v čase T2 (10 min mimotělního oběhu)

| | celkem | skupina | | |
|-----------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | | A (n = 28) | B (n = 28) | C (n = 29) |
| fHb (g/l) | 0,15 [0,11 - 0,21] | 0,17 [0,14 - 0,24] | 0,13 [0,1 - 0,18] | 0,16 [0,12 - 0,22] |
| LD (μ kat/l) | 2,76 [2,29 - 3,38] | 2,53 [2,29 - 3,09] | 3,19* [2,5 - 4,16] | 2,67 [2,6 - 2,9] |
| Haptoglobin (g/l) | 0,79 [0,5 - 1,19] | 0,88 [0,66 - 1,21] | 0,86 [0,42 - 1,28] | 0,54 [0,42 - 1,02] |
| Bilirubin (μ mol/l) | 13 [10,75 - 19] | 11 [9 - 16,48] | 14 [11,75 - 16,75] | 17,5 [12 - 19,75] |
| Trombocyty ($\times 10^9/l$) | 164 [134,25 - 204,5] | 177,5 [147 - 212] | 170 [143,5 - 201,5] | 149 [127 - 174] |
| Hb (g/l) | 92 [81,5 - 106] | 92 [77,25 - 105,75] | 94 [82 - 107,25] | 92 [82 - 104] |
| AST (μ kat/l) | 0,57 [0,44 - 0,8] | 0,43 [0,39 - 0,57] | 0,64 [0,51 - 0,75] | 0,66# [0,52 - 0,95] |
| KREA (μ mol/l) | 86 [78,25 - 102,3] | 83 [78 - 94] | 87 [80,5 - 105] | 94 [83 - 105,3] |

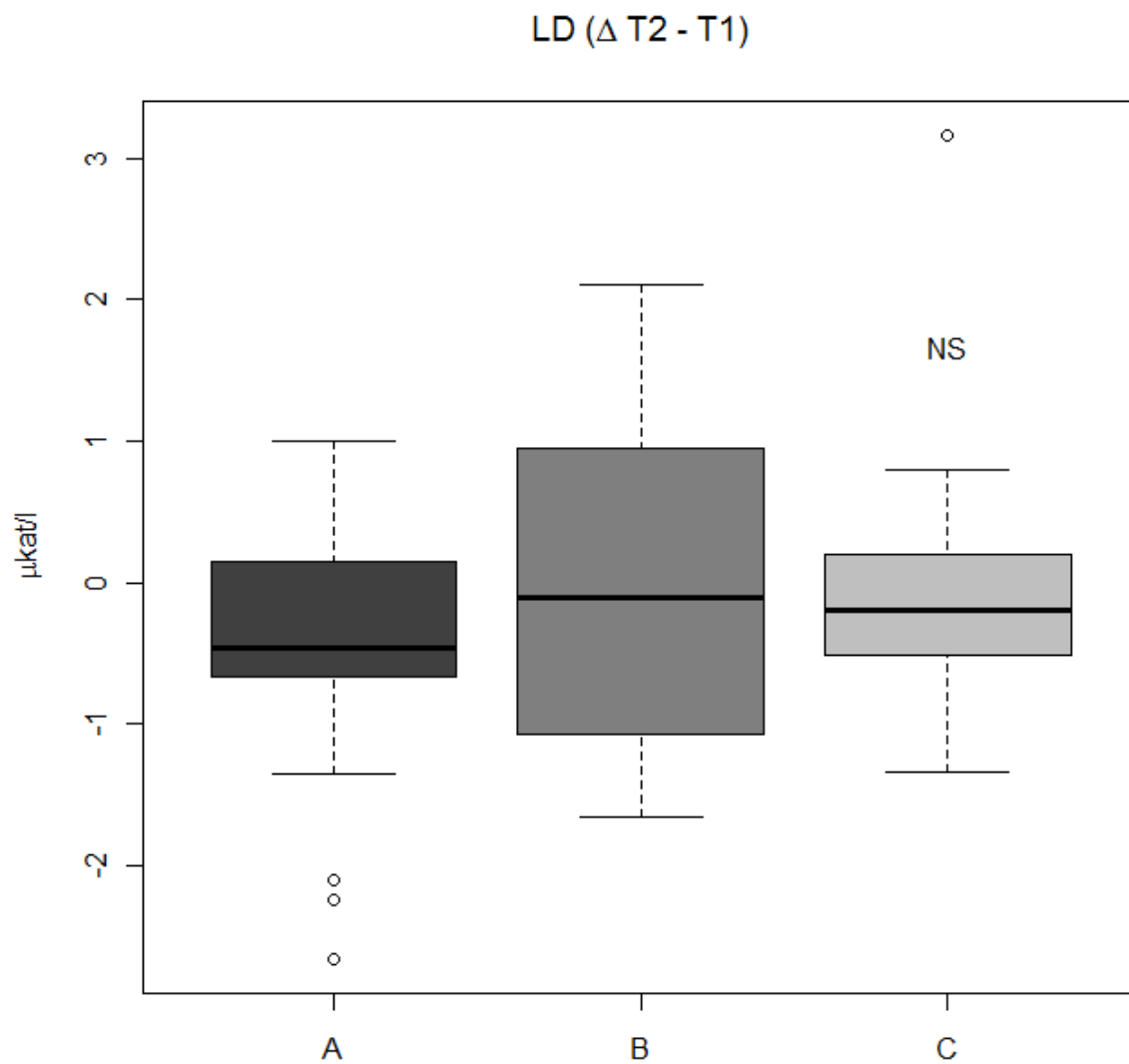
* statisticky významně odlišné od skupiny A ($p < 0,05$; CI: 0,04 až 1,5)

statisticky významně odlišné od skupiny A ($p < 0,05$; CI: 0,04 až 1,5)

Porovnání změn hodnot laktátdehydrogenázy (změna vzhledem k hodnotám v úvodu do anestezie) mezi skupinami dokumentuje graf č. 8. Žádná ze skupin se mezi sebou statisticky významně neliší. Pozorované a statisticky významné změny jsou mezi skupinami u absolutních hodnot (viz tabulka č. 5). Změny je tedy možné přičíst rozdílům mezi skupinami v předoperačním období, nikoliv změnám způsobeným operací.

Graf č. 8

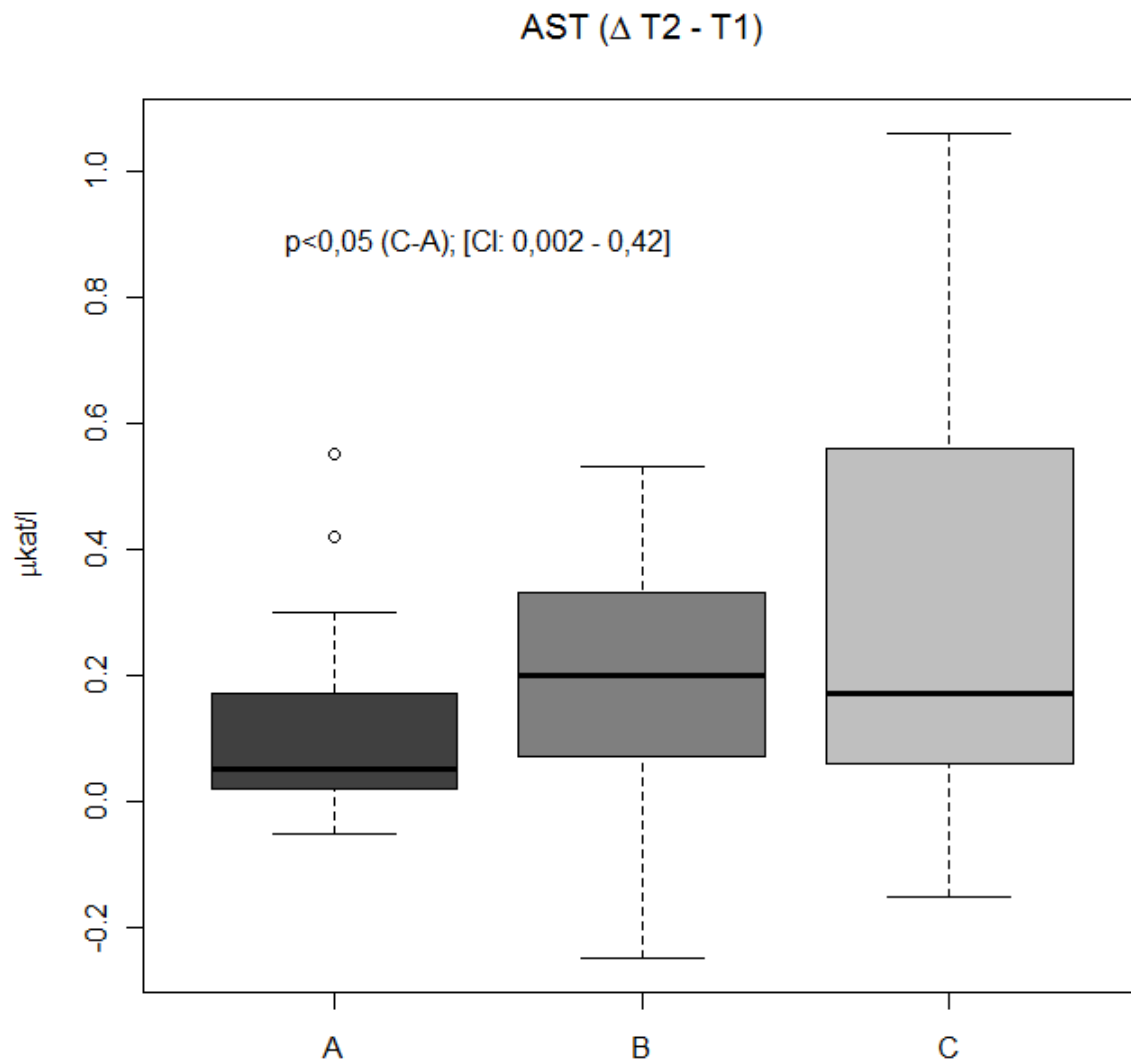
Porovnání změn hodnot LD mezi soubory (změna vzhledem k hodnotám před spuštěním MO)



Porovnání změn hodnot AST (změna vzhledem k předoperačním hodnotám v úvodu do anestezie) mezi skupinami dokumentuje graf č. 9. Skupina A má statisticky významně nižší hodnoty než skupina C a rozdíl je tedy možné přičíst změnám způsobeným operací (poškození svalů včetně myokardu, jater, intravaskulární hemolýza).

Graf č. 9

Porovnání změn hodnot AST mezi skupinami (změna vzhledem k hodnotám v úvodu do anestezie)



Tabulka č. 6Porovnání laboratorních parametrů v čase T3 (40 min mimotělního oběhu)

| | celkem | Skupina | | |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
| | | A (n = 28) | B (n = 28) | C (n = 29) |
| fHb (g/l) | 0,27 [0,19 - 0,41] | 0,4 [0,26 - 0,49] | 0,21 [0,17 - 0,27] | 0,27 [0,22 - 0,39] |
| LD (μ kat/l) | 3,52 [3,06 - 4,17] | 3,29 [3,03 - 3,89] | 3,86 [3,21 - 4,57] | 3,15 [3,09 - 3,81] |
| Haptoglobin (g/l) | 0,57 [0,37 - 0,96] | 0,76 [0,52 - 0,97] | 0,6 [0,33 - 0,92] | 0,44 [0,33 - 0,9] |
| Bilirubin (μ mol/l) | 15 [12 - 22,5] | 12 [12 - 12] | 21 [19,5 - 22,5] | 25 [25 - 25] |
| Trombocyty ($\times 10^9$ /l) | 133 [116 - 167,5] | 142,5 [125 - 179] | 146 [124 - 166,3] | 120 [109 - 168] |
| Hb (g/l) | 84 [76 - 92,75] | 84 [76 - 92] | 81,5 [75,75 - 90,25] | 87 [80 - 95] |
| AST (μ kat/l) | 0,8 [0,54 - 1,05] | 0,68 [0,44 - 0,89] | 0,71 [0,53 - 0,9] | 1* [0,69 - 1,28] |
| KREA (μ mol/l) | 82 [71,5 - 92,5] | 82 [66,5 - 85,25] | 87 [79 - 96,75] | 81 [74 - 101] |

* statisticky významně odlišné od skupiny A ($p < 0,05$; CI: 0,01 až 0,59)

Tabulka č. 7

Porovnání laboratorních parametrů v čase T4 (konec mimotělního oběhu)

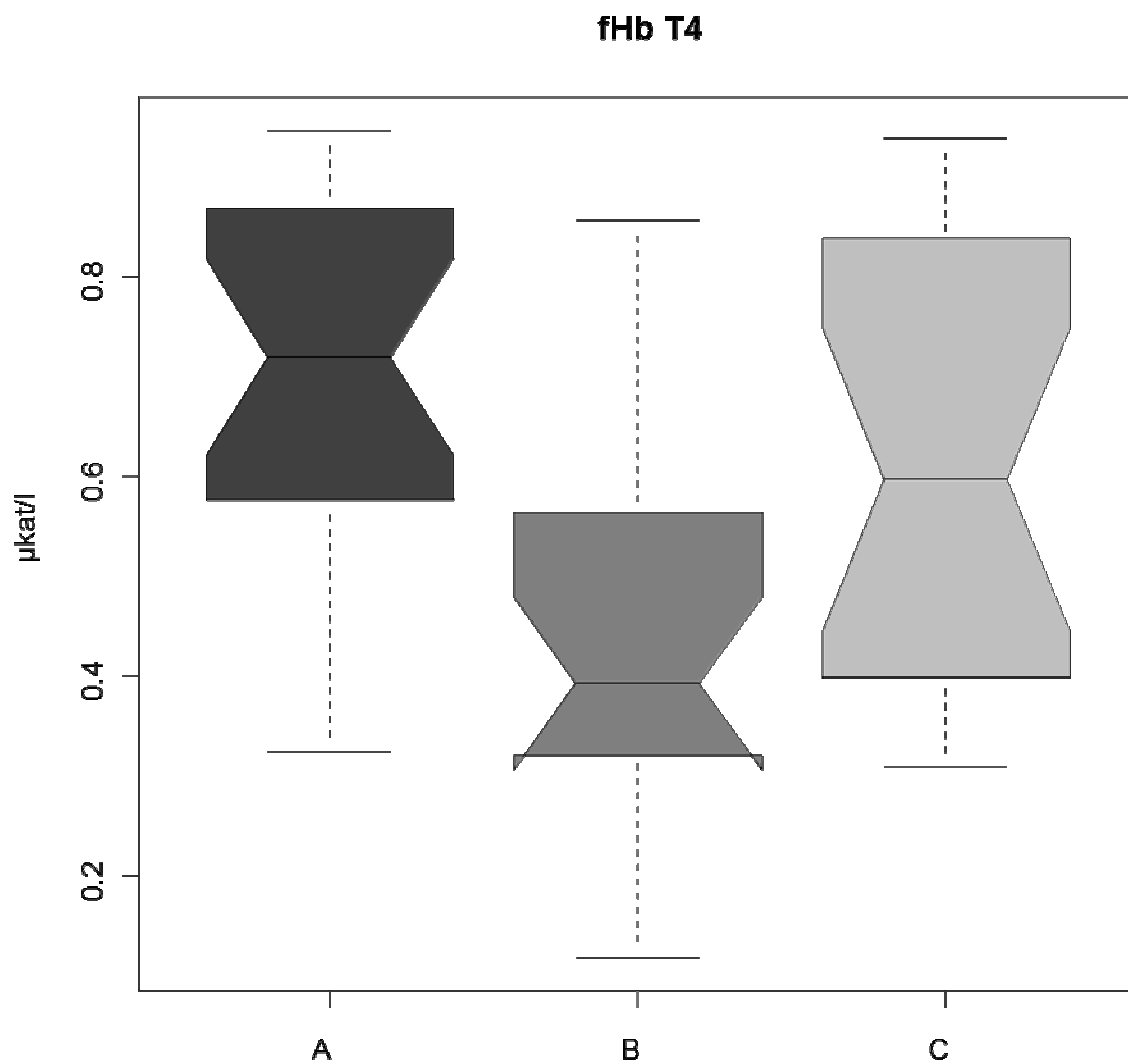
| | celkem | Skupina | | |
|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------|------------------------|--------------------------|
| | | A (n = 28) | B (n = 28) | C (n = 29) |
| fHb (g/l) | 0,58 [0,39 - 0,8] | 0,72 [0,58 - 0,86] | 0,39* [0,32 - 0,56] | 0,6 [0,4 - 0,84] |
| LD (μ kat/l) | 5,67 [4,93 - 6,45] | 5,98 [4,98 - 6,61] | 6,05 [5,14 - 6,85] | 5,23 [4,76 - 6,29] |
| Haptoglobin (g/l) | 0,44 [0,21 - 0,8] | 0,48 [0,2 - 0,82] | 0,5 [0,29 - 0,86] | 0,34 [0,19 - 0,59] |
| Bilirubin (μ mol/l) | 19 [12,5 - 22] | 10 [7,5 - 16] | 19 [13 - 22] | 19 [16 - 22,5] |
| Trombocyty ($\times 10^9$ /l) | 139,5 [110,25 - 160,25] | 137 [115 - 174] | 140 [112,5 - 158] | 138,5 [109,5 - 156,5] |
| Hb (g/l) | 86 [80 - 97,5] | 82,5 [80 - 100,75] | 87,5 [79 - 98,5] | 88 [82 - 93] |
| AST (μ kat/l) | 1,02 [0,85 - 1,3] | 0,94 [0,62 - 1,24] | 0,99 [0,86 - 1,21] | 1,23 [1 - 1,39] |
| KREA (μ mol/l) | 83 [72 - 104,5] | 72 [70 - 90,5] | 93 [79 - 109] | 82 [75,5 - 107,5] |

* statisticky významně odlišné od skupiny A ($p < 0,001$; CI: 0,09 až 0,39) a od skupiny C ($p < 0,05$; CI: 0,00049 až 0,31)

Porovnání hodnot volného hemoglobinu před ukončením mimotělního oběhu (T4) dokumentuje graf č. 10. Skupina B (s nejvyšším pod tlakem) má nejnižší hodnoty volného hemoglobinu (viz také Graf č. 2).

Graf č. 10

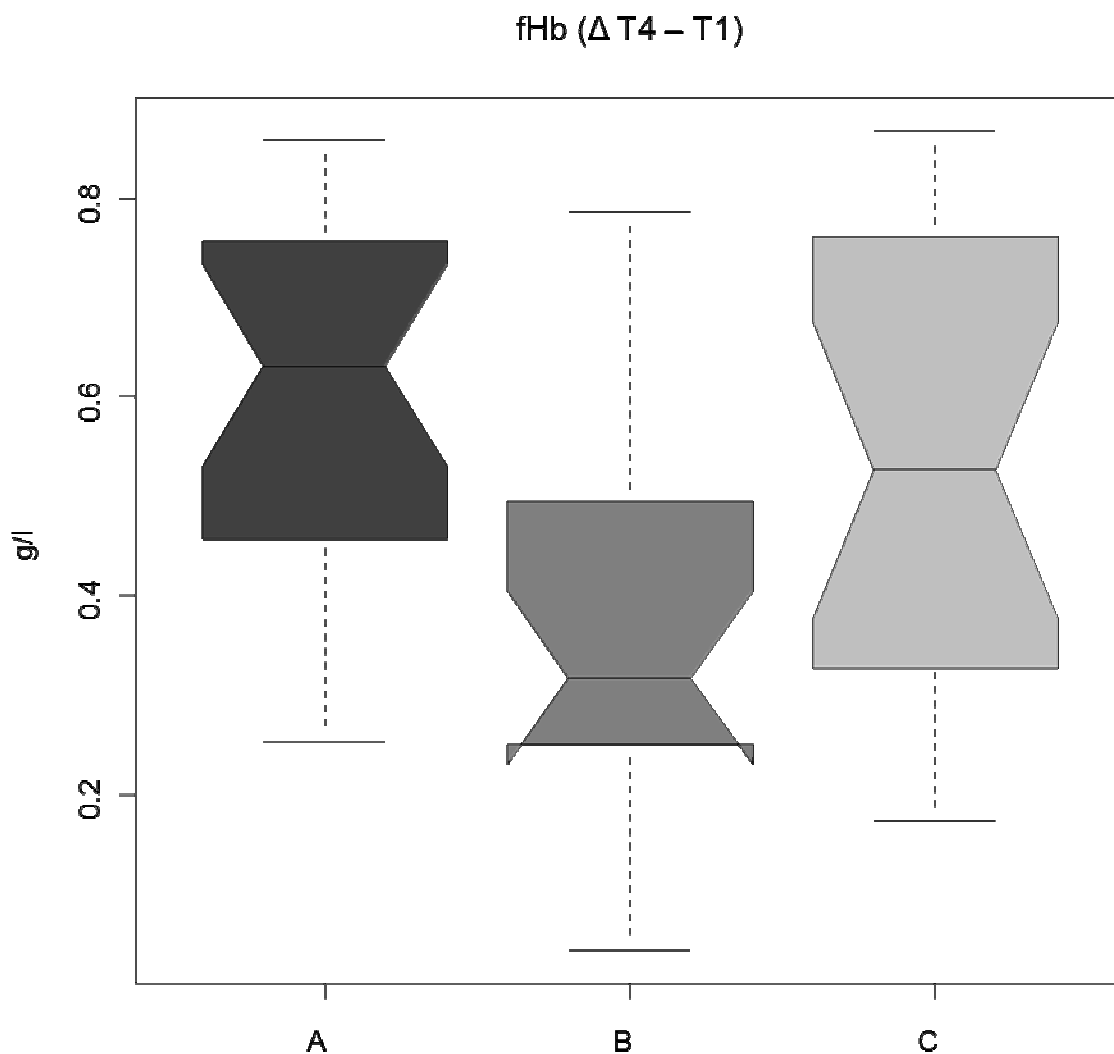
Porovnání hodnot fHb mezi skupinami před ukončením mimotělního oběhu (T4)



Porovnání změn hodnot volného hemoglobinu (změna vzhledem k hodnotám v úvodu do anestezie) mezi skupinami dokumentuje graf č. 11. Skupina B má významně nižší hodnoty rozdílů volného hemoglobinu (T4-T1) oproti skupině A a nevýznamně nižší oproti skupině C.

Graf č. 11

Porovnání změn hodnot volného hemoglobinu (změna vzhledem k hodnotám v úvodu do anestezie) mezi skupinami



Porovnání laboratorních parametrů v čase T5 (15 - 21hod po operaci) dokumentuje tabulka č. 8.

Tabulka č. 8

Porovnání laboratorních parametrů v čase T5 (15 - 21hod po operaci)

| | celkem | skupina | | |
|-----------------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
| | | A (n = 28) | B (n = 28) | C (n = 29) |
| fHb (g/l) | 0,07 [0,07 - 0,09] | 0,08 [0,07 - 0,1] | 0,07 [0,07 - 0,14] | 0,07* [0,07 - 0,07] |
| LD (μ kat/l) | 6,09 [5,15 - 7,25] | 5,96 [5,18 - 7,56] | 6,16 [5,24 - 7,15] | 6,29 [5,13 - 6,98] |
| Haptoglobin (g/l) | 0,55 [0,25 - 1,04] | 0,83 [0,45 - 1,19] | 0,5 [0,19 - 0,99] | 0,35 [0,22 - 0,72] |
| Bilirubin (μ mol/l) | 17,5 [11,75 - 22] | 11 [10 - 21] | 19 [12,75 - 22] | 16 [13,5 - 22] |
| Trombocyty ($\times 10^9/l$) | 136,5 [107,75 - 176,25] | 139,5 [109,75 - 189] | 136 [109 - 171] | 134 [107 - 176] |
| Hb (g/l) | 99 [90 - 106,5] | 99,5 [92,25 - 108,75] | 99 [91,75 - 105,75] | 96 [87 - 103] |
| AST (μ kat/l) | 1,1 [0,95 - 1,48] | 1,04 [0,84 - 1,22] | 1,12 [0,98 - 1,53] | 1,13 [0,95 - 1,52] |
| KREA (μ mol/l) | 95 [84 - 110,5] | 92 [75,75 - 103,25] | 97 [85,5 - 122,5] | 97 [86 - 108] |

statisticky významně odlišné od skupiny B ($p < 0,05$; CI: 0,003 až 0,09)

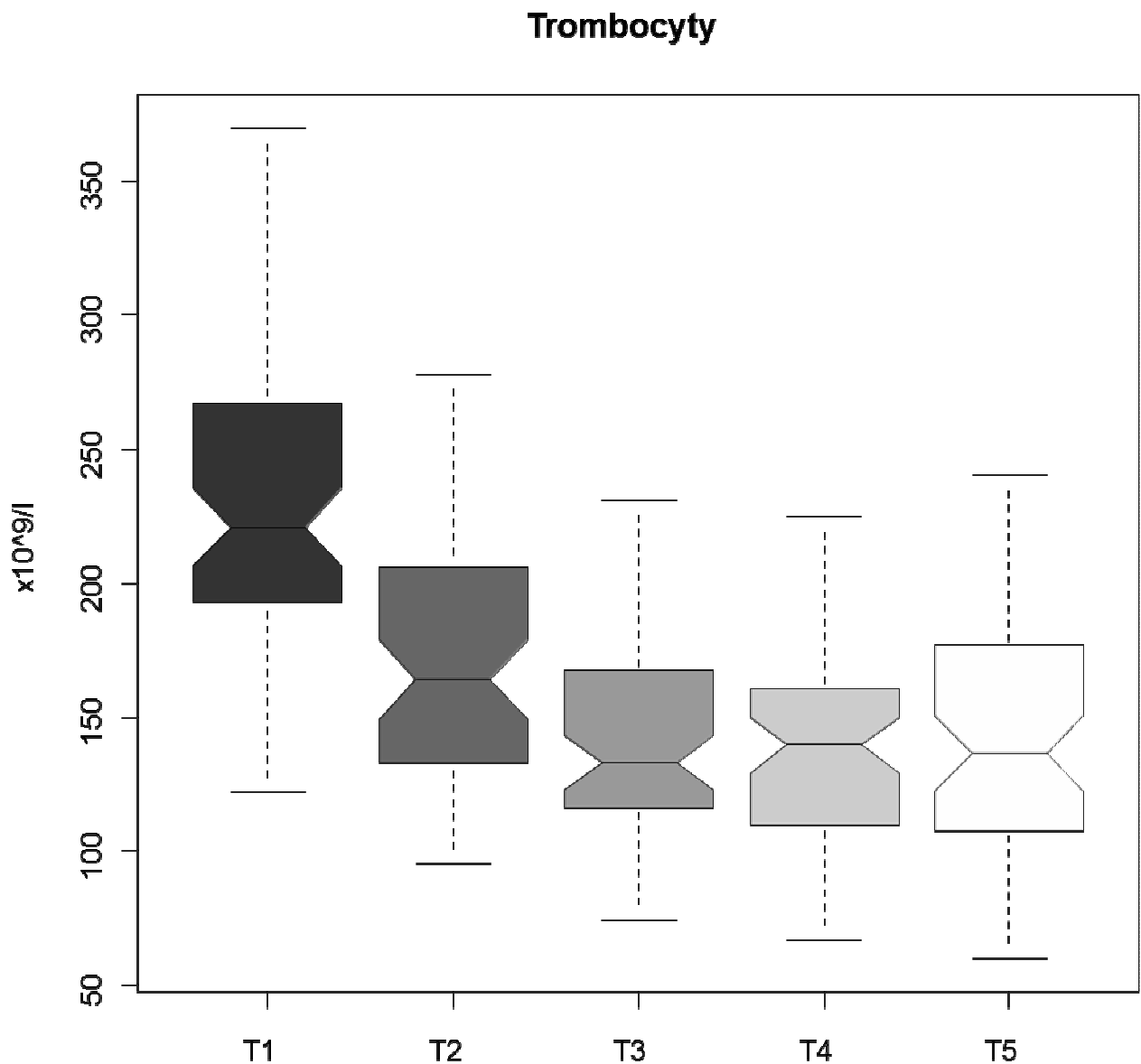
Tabulka č. 9Porovnání laboratorních parametrů v čase T6 (v den dimise nemocného)

| | skupina | | | |
|--|----------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------|
| | celkem | A (n = 28) | B (n = 28) | C (n = 29) |
| Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$) | 17,5 [11,75 - 22] | 11 [10 - 21] | 19 [12,75 - 22] | 16 [13,5 - 22] |
| Trombocyty ($\times 10^9/\text{l}$) | 136,5 [107,75 - 176,25] | 139,5 [109,75 - 189] | 136 [109 - 171] | 134 [107 - 176] |
| Hb (g/l) | 99 [90 - 106,5] | 99,5 [92,25 - 108,75] | 99 [91,75 - 105,75] | 96 [87 - 103] |
| AST ($\mu\text{kat/l}$) | 1,1 [0,95 - 1,48] | 1,04 [0,84 - 1,22] | 1,12 [0,98 - 1,53] | 1,13 [0,95 - 1,52] |
| KREA ($\mu\text{mol/l}$) | 95 [84 - 110,5] | 92 [75,75 - 103,25] | 97 [85,5 - 122,5] | 97 [86 - 108] |

Krabicový graf č. 12 ilustruje časový vývoj počtu trombocytů. Je zřejmé, že počet trombocytů kopíruje i průběh koncentrace celkového hemoglobinu (tabulka č. 5 až tabulka č. 9) a je pravděpodobně spojen s destrukcí trombocytů a hemodilucí během MO. Po počátečním poklesu v prvních 10 minutách operace (náběr T2; $p < 0,001$, CI: $39 - 83 \times 10^9/l$) následuje další drobný pokles (náběr T3; $p < 0,05$, CI: $4 - 47 \times 10^9/l$) a tato hladina se drží až do náběru T5 (15 - 21 hodin po operaci).

Graf č. 12

Časový vývoj počtu trombocytů



7. Diskuse

Základní funkcí systému pro mimotělní oběh je zachovat krevní oběh a zabezpečit okysličení organismu během operačního výkonu na srdci či na velkých cévách. Většina nemocných je operována s použitím MO a to především z důvodů složitosti prováděných výkonů. Množství výkonů na srdečních chlopních, kombinovaných výkonů a reoperací přibývá. V rámci operačních oborů je kardiochirurgie výjimečná tím, že krev přichází do povrchového kontaktu se smáčivou plochou systému. Krev je také většinou z operačního pole odsávána a v případě potřeby okamžitě vrácena do krevního oběhu. Z uvedených skutečností vyplývá, že v kardiochirurgii není doposud možné pominout přístroj pro MO. Vývoj technologií pomáhá mimotělní perfuzní systémy optimalizovat, inovovat jejich technologie a taktéž přizpůsobovat jim chirurgické postupy či naopak. To jsou důvody, proč mimotělní perfuze udělala v posledních letech tak rychlý kvalitativní vzestup (11). Kvalitativní posun perfuze je charakterizován především snahou o zmenšení plochy, celkové invazivity systémů a zkvalitnění jejich vnitřního povrchu. Avšak, i přes obrovský pokrok ideální fyziologický MO doposud představen nebyl.

Cílem práce bylo v prospektivním randomizovaném sledování ověřit, zda aplikace podtlaku do žilní drenáže do výše -80 mm Hg během kardiochirurgických operací v MO, s nutností separátní žilní kanylace, nevede k hemolýze, významnější destrukci trombocytů či dalšímu orgánovému poškození ve srovnání s použitím klasické gravitační žilní drenáže. Výsledky byly statisticky zpracovány.

Aktivní podtlaková žilní drenáž (VAVD) využívá k návratu krve z nemocného aktivní nasávání krve aplikací podtlaku nad hladinu krve v pevném žilním rezervoáru. Tato metoda umožňuje použití tenkých žilních kanyl, zmenšení styčné plochy, zkrácení hadicového setu, snížení náplně systému pro MO a zmenšení hemodiluce. Doposud zcela nevyjasněná zůstává otázka vlivu poměrně vysokého negativního tlaku v systému na krevní elementy, hlavně erytrocyty. Existují obavy, že erytrocyty vystavené většímu podtlaku budou vykazovat známky vyšší hemolýzy (29). Některé práce in vitro známky vyšší hemolýzy nepotvrdily (30, 31). Tento problém však nebyl dosud v dostupné literatuře, ve vztahu k různě vysokému negativního tlaku,

přesvědčivě doložen. Většina dostupných prací in vivo se zabývá výzkumem tkáňového poškození v rámci technicky méně náročných operačních výkonů, při kterých se k zajištění běžně používá pouze jednocestná žilní kanylace pravého srdce. Tyto práce sice poukazují na bezpečnost systému VAVD, avšak hodnota udávaného aktivního podtlaku pouze výjimečně překročila -35 mm Hg. V dostupných pramenech se neudává, že by použití VAVD při bikavální žilní kanylaci pravého srdce a operacích v srdečních dutinách bylo nebezpečné. Doposud nebyly publikovány práce zabývající se hodnocením vlivu aplikovaného regulovaného různě vysokého aktivního podtlaku (VAVD) na organismus v podmínkách in vivo, v rámci komplexních kardiochirurgických operací, při různých hodnotách podtlaku

Všechny druhy MO nezávisle na způsobu jeho vedení, navíc způsobují masivní obrannou reakci, do které se zapojují jak plazmatické proteiny tak formované krevní buňky. Reakce organismu je souborem příznaků probíhajících přechodně u všech operovaných nemocných v MO jako SIRS. Krev je po dobu operování v MO vystavena fyzikální mechanické a biologické zátěži (smykové střížné síly, turbulence, nízký onkotický tlak, nízká teplota). Následkem uvedených mechanismů je určitý stupeň hemolýzy. Zvýšený stupeň hemolýzy způsobený zvýšením podtlaku kardiotoického sání popisuje ve své práci v podmínkách in vitro Gregoretti (29). Další práce, zabývající se stupněm hemolýzy ve vztahu k augmentované drenáži, zvýšení hemolýzy při užití VAVD ve srovnání z gravitační drenáží nepopisují (18, 22, 30, 31). Z prací porovnávajících dva typy aktivních žilních drenáží (kinetickou - KAVD a podtlakovou VAVD) vychází pro formované krevní elementy méně traumatizující KAVD (32).

Podle studií prováděných v podmínkách in vitro (41) vede přerušování krevního toku v žilní lince k vyššímu uplatnění fyzikálních sil na formované krevní elementy. Přerušování průtoku krve žilní linkou je v systému s VAVD nejčastěji způsobeno kolapsem a přisátím stěny VCS nebo VCI k nasávacím otvorům příslušné žilní kanyly (při přechodném snížení cirkulujícího objemu krve, manipulaci se srdcem atp.). Bezprostředním následkem je dočasné přerušování žilního návratu v řádech sekund. Po přechodném snížení podtlaku dochází k opětovnému restaurování žilního průtoku. Tvar nasávacího konce žilní kanyly snižuje možnost její obturace a usnadňuje tak průtok kanylou (42). Taktéž další autoři se shodují na nutnosti znalosti

průtokových charakteristik žilních kanyl před instalací VAVD (43). V současné době jsou na našem trhu pouze žilní kanyly, jejichž průtokové charakteristiky splňují přísné podmínky certifikace k použití VAVD.

Průběžné i konečné výsledky potvrdily, že vybrané sledované parametry intravaskulární hemolýzy jsou ve vzájemné korelaci. Ve sledovaných skupinách operovaných nemocných s rozdílnou hodnotou podtlaku (VAVD) stoupá koncentrace fHb již během prvních minut mimotělního oběhu až do jeho ukončení. Koncentrace fHb se vrací k výchozím hodnotám 15 - 21 hodin po operaci. Podobnou souvislost přesně dokumentuje časový vývoj aktivity LD. Po nevýznamném poklesu aktivity v úvodu MO (T2) dochází postupně k opětovnému vzestupu její aktivity, která pro dlouhý poločas přetrvává i 15 až 21 hodin po operaci. Tyto skutečnosti podporují tvrzení, že určitý stupeň hemolýzy nastává vždy, při zajištění perfuze organismu MO. Nevýznamný pokles aktivity LD v čase T2 je možné vysvětlit hemodilucí v úvodu operace. Absolutní hodnota LD pozorovaná v čase T2 byla významně nižší mezi skupinami nemocných A a B a nevýznamně nižší mezi skupinami C a B. Rozdíly mezi jednotlivými skupinami nemocných je možné přičíst rozdílům v předoperačním období, nikoliv změnám způsobeným operací.

Z dokumentovaného vývoje koncentrace Hp, který rovněž zapadá do konceptu intravaskulární hemolýzy během operace je patrné, že již během prvních minut mimotělního oběhu koncentrace Hp významně klesá až do jeho ukončení. V době 15 – 21 hodin po operaci je zřejmá tendence k návratu na předoperační hodnoty, kterých však nedosahuje. Tato skutečnost je v souladu s opačnou dynamikou fHb. Z výše uvedeného vyplývá, že krev je po dobu aktivní činnosti MO vystavena fyzikální mechanické a biologické zátěži (smykové střížné síly, turbulence, nízký onkotický tlak, nízká teplota). Uvedené mechanismy způsobují určitý stupeň intravaskulární hemolýzy, který stoupá souběžně s délkou operace v MO.

Z průběžného zkoumání laboratorních vzorků, dokumentace hemolýzy, analýzy poškození dalších formovaných elementů a evidence laboratorních a klinických známek orgánového poškození jednotlivých skupin nemocných v jednotlivých odběrových časech daných protokolem sledování vyplývá, že v čase T1 (úvod do anestezie) měli operovaní nemocní skupiny C (bez podtlaku) statisticky významně

nižší hodnoty LD ve srovnání se skupinou B (podtlak -45 mm Hg až -80 mm Hg). Ostatní sledované parametry se v tomto čase odběru významně nelišily. Při porovnání rozdílů v hladinách LD (změny vzhledem k hodnotám v úvodu do anestezie) v odběrovém čase T2 (10 min. trvání MO) mezi jednotlivými skupinami nebyla žádná statisticky významná odlišnost zaznamenána. Dokumentované významné rozdíly mezi jednotlivými skupinami u absolutních hodnot LD je tedy možné přičíst rozdílům mezi skupinami v období úvodu do anestezie, nikoliv změnám způsobeným operací.

Porovnání změn v hodnotách AST mezi skupinami (změny vztaženy k hodnotám před MO) dokládá, že skupina A (podtlak -20 mm Hg až -45 mm Hg) měla v době T2 (10 min. trvání MO) a v době T3 (40 min. trvání MO) statisticky významně nižší hodnoty než skupina C (bez podtlaku). V obou těchto případech je pravděpodobné, že rozdíly byly způsobeny operací v MO (poškození svalů, myokardu, jater, intravaskulární hemolýza). Ostatní parametry intravaskulární hemolýzy, známky poškození formovaných elementů či jiného orgánového poškození ve zmíněných odběrových časech nevykázaly významné rozdíly. Například z vývoje počtu trombocytů je zřejmé, že jejich počet kopíruje i průběh koncentrace hemoglobinu a je pravděpodobně spojen s destrukcí trombocytů či hemodilucí během fungování MO. Po počátečním poklesu v prvních 10 minutách operace v MO, následuje další drobný pokles v době 40 minut trvání MO (T3). Tato hladina se drží až do náběru v čase 15 až 21 hodin po výkonu (T5). Z analýzy rozdílu hodnot fHb mezi jednotlivými skupinami před ukončením MO (T4) vyplývá, že skupina B (podtlak -45 mm Hg až -80 mm Hg) vykazovala nejnižší hodnoty fHb. Přičemž v porovnání dynamiky změn hodnot fHb (vzhledem k hodnotám v úvodu do anestezie) skupiny B od zbylých dvou skupin se jednalo o rozdíl významný oproti skupině A a nevýznamný oproti skupině C. Tento rozdíl se nepodařilo vysvětlit ani možnými technickými problémy při odběru či zpracování laboratorních vzorků (stejný typ odběrových zkumavek, stejný transport) nebo jejich zpracováním (množství hemolytických vzorků bylo v jednotlivých skupinách obdobné a pouze minimální). Dokumentovaný rozdíl v hladině fHb mezi skupinami nebyl způsoben ani delší dobou trvání operace v MO (rozdíly mezi jednotlivými skupinami operovaných byly nevýznamné), ani zkrácením stupně hemolýzy průběžnou rekuperací krve odsáté kardiotoomickým sáním (krev odsátá kardiotoomickým sáním byla vrácena operovaným ve všech případech až po

ukončení MO). Rozdíl nebyl způsoben ani použitím jiných typů žilních kanyl (ve skupinách A, B byly kanyly identické, certifikované k použití VAVD) či vyšší hladinou fHb v období před chirurgickým začátkem operace.

V ostatních parametrech intravaskulární hemolýzy se tato významnost nepotvrdila. Vyšší absolutní hodnoty LD je možné přičíst rozdílům mezi skupinami v období úvodu do anestezie před vlastním začátkem operace (T1). Hodnota Hp v odběrovém čase T4 ve skupině B, respektive její rozdíl oproti zbylým skupinám byl v souladu s dokumentovaným nejnižším stupněm hemolýzy. Z analýzy hodnot Hp, mezi jednotlivými skupinami v průběhu longitudinálního sledování dále vyplývá, že se během zákroku chovají obdobně, bez významných rozdílů, avšak plná korelace s hodnotami fHb v jednotlivých odběrových časech chybí. Absolutní hodnota Hp v jednotlivých skupinách nedosáhla v čase odběru T5 (15 - 21 hodin pooperačně) hodnot Hp z úvodu do anestezie (T1).

Některé práce udávají snížení počtu podaných krevních derivátů v pooperačním období, které je přičítáno zkrácení délky hadicového setu se snížením hemodiluce (18, 22) či menším krvácením z operačního pole a tudíž odsáváním menšího množství krve kardiotoomickým sáním (18). Porucha funkce a počtu trombocytů u operovaných s použitím VAVD je autorem demonstrována jako významně nižší (22). Počet trombocytů 24 hodin po výkonu byl v této práci významně vyšší u operovaných s použitím VAVD (22). Dokumentovaná skutečnost je vysvětlena lepší perioperační ochranou trombocytů způsobenou zmenšením stagnace krve v pevném rezervoáru žilní krve, zmenšením kontaktní plochy pro trombocyty a snížením aktivace střížnými silami (22). V průběhu pooperačního klinického sledování nemocných v Kardiocentru FN Plzeň nebyly zaznamenány významné rozdíly ve sledovaných skupinách. Sledovaní nemocní, napříč skupinami, nevykázaly během operačního výkonu i v pooperační období významný rozdíl v objemu krevních ztrát a jednotkovém množství podaných krevních derivátů.

Z pohledu metodického se poněkud problematickou částí může jevit přesné dodržování randomizací stanovených hodnot podtlaků VAVD v systému v jednotlivých skupinách. Tento problém byl vyřešen tím, že byl aplikován systém VAVD, který disponuje nastavitelnými hodnotami podtlaku. Znehodnocení výsledků

nedodržením randomizací požadované hodnoty podtlaku bylo znemožněno vyřazením příslušných nemocných ze sledování.

Taktéž metodika standardního odsávání krve z operačního pole a ze srdečních dutin (cestou kardiotoromického sání) byla upravena tak, aby nedocházelo ke zkreslování výsledků případného stupně hemolýzy touto technikou. Kardiotoromické sání bylo aplikováno u každého operovaného, avšak nebylo napojeno přímo na rekuperační přístroj (cell saver). Standardně, u všech operovaných byla krev z operačního pole odsáta do zvláštního separovaného oddílu rezervoáru pro kardiotoromické sání. Celý takto odsátý objem krve byl navrácen zpět do cirkulace až po ukončení MO. Tímto bylo znemožněno znehodnocení výsledků míšením drénované žilní krve cestou žilní linky MO s krví odsátou z operačního pole cestou kardiotoromického sání. Objemy tímto způsobem navrácené krve se významně lišily pouze mezi skupinou C (významně nižší) a skupinou A (Tabulka č. 3). Hodnoty fHb v čase T5 však nevykázaly významné rozdíly napříč jednotlivými skupinami nemocných (Graf č. 2). Rozdíl v objemu dodané krve potencionálně mechanicky poškozené kardiotoromickým sáním se v pooperačním období klinicky neprojevil.

Použití VAVD je odbornou veřejností považováno za jednu z možností obohacení vedení MO. Obavy, že krev vystavená většímu podtlaku bude jevit známky větší hemolýzy některé existující studie nepotvrdily (30, 31). Avšak v dostupné literatuře nebyl doposud zdokumentován vztah mezi stupněm hemolýzy, jiným orgánovým postižením a velikostí aktivního podtlaku v rámci komplexních kardiochirurgických operací. Počet sledovaných nemocných byl limitován počtem technicky náročných operačních výkonů i finančně náročným spotřebním materiálem (pevný dvoukomorový žilní rezervoár), jenž umožnil metodicky správné provedení výkonu se zajištěním maximální bezpečnosti operovaných nemocných. Pokus o prospektivní sledování nemocných ve dvou kardiochirurgických centrech, dosažení většího počtu výsledků i statistické významnosti byl znemožněn nestejnou metodikou analýzy markerů hemolýzy s potencionálně obtížnou interpretací výsledků.

Technika aktivní podtlakové žilní drenáže VAVD přináší pokrok do techniky vedení MO s akceptovatelnou ekonomickou investicí. Skvělá drenáž, přehlednost operačního pole, možnost použití kanyl s menším průměrem s možností využití v

miniinvazivní kardiochirurgii, eliminace možné vzduchové blokády žilní linky časté při klasické gravitační žilní drenáži, zmenšení kontaktní plochy krve, zmenšení hemodiluce během kardiochirurgického výkonu jsou hlavní obecně uznávané výhody VAVD. Na dokumentovaných výsledcích se podařilo dokázat skutečnost, že není přímý vztah mezi stupněm hemolýzy či jiným orgánovým postižením a velikostí aktivního podtlaku v žilní lince (VAVD) v rámci komplexních kardiochirurgických operací. Výsledky sledování se stanou podkladem pro komplexnější zmapování účinku VAVD a mohou být zdrojem doporučení pro další možnosti vedení MO.

V současnosti, v době dynamického rozvoje techniky MO, kvalitativního pokroku v oblasti materiálového zabezpečení bývá technika VAVD, i přes malou ekonomickou náročnost, nahražována ekonomicky i technicky náročnějšími technikami KAVD či MMO.

8. Závěry

Počet randomizovaných nemocných byl 90. Pět nemocných bylo ze sledování vyřazeno pro nedodržení randomizací určené hodnoty podtlaku v žilní lince, významné krvácení v průběhu výkonu a pooperační krvácení s nutností instalace rekuperátoru. Počet zařazených a sledovaných v souboru A (podtlak v rozmezí -20 až -45 mm Hg) byl 28 nemocných. Počet zařazených a sledovaných v souboru B (podtlak v rozmezí -45 až -80 mm Hg) byl taktéž 28 nemocných. Počet zařazených a sledovaných v souboru C (podtlak 0 mm Hg) byl 29 nemocných. V žádné ze sledovaných skupin nemocných nedošlo během hospitalizace k úmrtí. Základní demografické a předoperační klinické charakteristiky sledovaných skupin byly porovnatelné. Žádná z těchto charakteristik nevykázala statisticky významný rozdíl.

V randomizovaném prospektivním monocentrickém sledování bylo dosaženo primárních cílů:

1. Během sledování nebyla zaznamenána žádná komplikace vztahující se k technice vedení MO. Analýza dokumentovaných výsledků potvrdila bezpečnost a schopnost fyziologického vedení MO pomocí aktivní podtlakové žilní drenáže (VAVD) při souvislém podtlaku -20 až -80 mm Hg.
2. Potvrdily se pracovní hypotézy v podmínkách in vivo při kardiochirurgických výkonech s nutností operování uvnitř srdečních dutin, při použití MO s VAVD separátní kanylací VCS a VCI. V náběru T1 (úvod do anestezie) byla naprostá většina hodnot fHb pod detekčním limitem metody (0,08 g/l) a hodnocena jako nevýznamná. Výsledky dokumentované longitudinálním sledováním vývoje jednotlivých laboratorních parametrů v odběrových časech T1 – T6 dokazují, že výše regulovaného aktivního podtlaku VAVD v žilní lince systému -20 mm Hg až -80 mm Hg nevede k významné intravaskulární hemolýze či k poškození trombocytů a významně neovlivňuje hladiny dalších sledovaných biochemických ukazatelů orgánového poškození jako jsou kreatinin a bilirubin. Sledovaná skupina B s nejvyšším aplikovaným podtlakem (podtlak -45 mm Hg až -80 mm Hg) vykazala v čase T4 (konec

MO) nejnižší hodnoty fHb. V porovnání se skupinou A i C se jednalo o rozdíl statisticky významný. Porovnáním změn hodnot fHB (vzhledem k předoperačním) se významnost potvrdila jen mezi skupinami B a A. Sledovaná skupina A vykazala významný pokles absolutní hodnoty aktivity LD v porovnání se skupinou B a nevýznamný pokles v porovnání se skupinou C v čase T2 (10 min. MO). Při porovnání změn hodnot AST (vzhledem k předoperačním v úvodu do anestezie), vykazala sledovaná skupina A také významně nižší hodnoty v porovnání se skupinou C. Z vývoje počtu trombocytů je zřejmé, že jejich počet kopíruje průběh koncentrace celkového hemoglobinu a je pravděpodobně spojen s destrukcí trombocytů a hemodilucí během MO.

V randomizovaném prospektivním monocentrickém sledování bylo dosaženo sekundárních cílů:

1. Pooperační krevní ztráty nevykázaly významné rozdíly mezi jednotlivými sledovanými skupinami nemocných.
2. V množství podaných krevních derivátů v pooperačním období (erytrocytární masy a čerstvé mražené plazmy) nebyly shledány významné rozdíly mezi jednotlivými sledovanými skupinami nemocných.

Na prezentovaných výsledcích se podařilo dokumentovat skutečnost, že neexistuje souvislost mezi stupněm hemolýzy či jiným orgánovým postižením a velikostí aktivního podtlaku do -80 mm Hg v žilní lince v rámci komplexních kardiochirurgických operací. Výsledky sledování se stanou podkladem pro komplexnější zmapování účinku VAVD a mohou být zdrojem doporučení pro další možnosti vedení MO.

9. Použitá literatura

1. **LONSKÝ, V.** Mímotělní oběh v klinické praxi. 1.vyd., vol. 1. Praha: Grada Publishing 2004. Section 1, Historie mímotělního oběhu, s. 19.
2. **VON FREY, M and GRUBER, M.** Untersuchungen uber den stoffwechsel isolierter organe. Ein respirations-apparat fur isolierte organe. *Virchows Archiv Physiol*, 1885, 9, 519.
3. **EDWARDS, WS and EDWARDS, PD and CARREL ALEXIS:** Visionary Surgeon. Springfield IL: Charles C Thomas, 1974, 93.
4. **MC LEAN, J.** The discovery of heparin. *Circulation*, 1959, 19, 78.
5. **BULL, BS and HUSE, WM.** Heparin therapy dutiny extracorporeal circulation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1975, 69, 674-684.
6. **LONSKÝ, V.** Mímotělní oběh v klinické praxi. 1. vyd., vol. 1. Praha: Grada Publishing 2004. Section 1, Historie mímotělního oběhu, s. 26.
7. **GIBBON, JH Jr.** Application of a mechanical and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954, 37, 171-180.
8. **LONSKÝ, V.** Mímotělní oběh v klinické praxi. 1. vyd., vol. 1. Praha: Grada Publishing 2004. Section 1, Historie mímotělního oběhu, s. 21.
9. **LONSKÝ, V.** Mímotělní oběh v klinické praxi. 1. vyd., vol. 1. Praha: Grada Publishing 2004. Section 1, Historie mímotělního oběhu, s. 19.
10. **CASTHELY, PA.** Cardiopulmonary Bypass:Physiology.Related Complications and Pharmacology. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company 1991, Section 3, Physiologic changes of cardiopulmonary bypass, p. 37-84.
11. **KUTSCHKA, I and SKORPIL, J et al.** Beneficial effects of modern perfusion concepts in aortic valve and aortic root surgery. *Perfusion*, 2009, 24, 37-44.
12. **LONSKÝ, V.** Mímotělní oběh v klinické praxi. 1. vyd., vol. 1. Praha: Grada Publishing 2004. Section 3, Fyziologie a patofyziologie mímotělního oběhu s. 69-115.
13. **WILLCOX, TW, MITCHELL, SJ et al.** Venous air in the bypass circuit: A source of arterial line emboli exacerbated by vacuum-assisted venous drainage. *Annals of Thoracic Surgery*,1999, 68, 1285-89.

14. **LAPIETRA, A and GROSSI, EA et al.** Assisted venous drainage presents the risk of undetected air microembolism. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2000, 120, 856-862.
15. **KUTSCHKA, I and SCHOENROCK, U et al.** A new minimized perfusion circuit provides highly effective ultrasound controlled de-airing. *Artificial Organs*, 2007, 31, 215-220.
16. **MUELLER, XM and JEGGER, D et al.** A new concept of integrated cardiopulmonary bypass circuit. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2002, 21, 840-846.
17. **EI ESSAWI, A and HAJEK, T and SKORPIL, J et al.** A prospective randomised multicentre clinical comparison of a minimised perfusion circuit versus conventional cardiopulmonary bypass. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2010, 38, 91-97.
18. **BANBURY, MK and WHITE, JA et al.** Vacuum-assisted venous return reduces blood usage. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2003, 126, 3, 680-7.
19. **TOOMASIAN, JM.** Cardiopulmonary bypass for less invasive procedures. *Perfusion* 1999, 14, 279-286.
20. **LONSKÝ, V.** Mímotělní oběh v klinické praxi. 1. vyd., vol.1. Praha: Grada Publishing 2004. Section 5, Méně obvyklé a speciální způsoby vedení mímotělního oběhu, p.151-155.
21. **MÜNSTER, K and ANDERSEN, U et al.** Vacuum assisted venous drainage (VAVD). *Perfusion*, 1999, 14, 6, 419-23.
22. **BEVILACQUA, S and MATTEUCI, S et al.** Biochemical evaluation of vacuum assisted venous drainage: a randomized, prospective study. *Perfusion*, 2002, 17, 57-61.
23. **HAYASHI, Y and KAGISAKI, K et al.** Clinical application of vacuum-assisted cardiopulmonary bypass with a pressure relief valve. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2001, 20, 621-626.
24. **ALMANY, DK and SISTINO, JJ.** Laboratory evaluation of the limitations of positive pressure safety valves on hard-shell venous reservoirs. *Journal of Extracorporeal Corpor Technology*, 2002, 34, 2, 115-117.

25. **JEGGER, D and TEVAEARAI, HT et al.** Augmented venous return for minimally invasive open heart surgery with selective caval cannulation. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 1999,16, 3, 312-316.
26. **STUMP, DA and ROGER, AT et al.** Cerebral emboli and cognitive outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1996, 10, 113-9.
27. **BORGER, MA and TAYLOR, ML et al.** Decreased cerebral emboli during distal arch cannulation: A randomized clinical trial. *Journal of Thoracic and cardiovascular surgery*, 1999, 118, 740-5.
28. **KAMENEVA, MV and UNRAR, A et al.** Decrease in red blood cell deformability caused by hypothermia, hemodilution and mechanical stress factors related to cardiopulmonary bypass. *ASAIO Journal*, 1999, 45, 4, 307-10.
29. **GREGORETTI, S.** Suction-induced hemolysis at various vacuum pressures. Implication for intraoperative blood salvage. *Transfusion*, 1996, 36, 57-60.
30. **SHIN, H and YOZU, R et al.** Vacuum assisted cardiopulmonary bypass in minimally invasive cardiac surgery: its feasibility and effects on hemolysis. *Artificial Organs*, 2000, 24, 6, 450-3.
31. **MUELLER, XM and TEVAEARAI, HT et al.** Vacuum assisted venous drainage does not increase trauma to blood cells. *ASAIO Journal*, 2001, 47, 6, 651-4.
32. **CIRRI, S and NEGRI, L et al.** Haemolysis due to active venous drainage during cardiopulmonary bypass: Comparison of two different techniques. *Perfusion*, 2001, 16, 313-318.
33. **OSBORNE, J and COHN, K et al.** Hemolysis during perfusion. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1962, 43, 459-464.
34. **MATHEWS, RK and SISTINO, JJ.** In-vitro evaluation of the hemolytic effects of augmented venous drainage. *Journal of Extracorporeal Technology*, 2001, 33, 1, 15-18.
35. **BERSTIEN, EF, GLEASON, LR.** Factors influencing haemolysis with roller pumps. *Surgery*, 1967, 61, 432-42.
36. **MOEN, O and FOSSE, E et al.** Roller and centrifugal pumps compared in vitro with regard to haemolysis, granulocyte and complement activation. *Perfusion*, 1994; 9, 109-17.

37. **HANSBRO, SD and SHARPE, DA**, Catchpole R, Welsh KR, Munsch CM, McGoldrick JP, Kay PH. Haemolysis during cardiopulmonary bypass: an in vivo comparison of standard roller pumps, nonocclusive roller pumps and centrifugal pumps. *Perfusion*, 1999, 14, 1, 3-10.
38. **ROTH-ISIGKEIT, A and BORSTEL, TV et al.** Perioperative serum levels of tumor-necrosis-factor sloha (TNF-alpha), IL-1 beta, IL-6, IL-10, and soluble IL-2 receptor in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary vypase without and with correction for hemodilution. *Clin Exp Immunol*, 1999, 118, 242-246.
39. **PAPARELLA, D and YAU, TM.** Cardiopulmonary bypass induced inflammation: patho-physiology and treatment. An update. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2002, 21, 232-244.
40. **MIYAUCHI, Y AND ISOMURA, K.** Quantitative and functional changes in platelets and their preservation during extracorporeal circulation. *J Cardiovasc Surg* 1982;23:383-90.
41. **KURUSZ, M and DEYO, DJ et al.** Laboratory testing of femoral venous cannulae: Effect of size, position and negative pressure ov flow. *Perfusion*, 1999;14:379-87.
42. **SIMONS, AP and GANUSHCHAK, Yet al.** Laboratory performance testing of venous cannulae during inlet obstruction. *Artificial Organs*, 2008, 32, 7, 566-71.
43. **HUMPHRIES, K and SISTINO, JJ.** Laboratory evaluation of the pressure flow characteristics of venous cannulas during vacuum-assisted venous drainage. *Journal of Extra Corporeal Technology*, 2002, 34, 2, 111-4.