
Hodnocení funkce trombocytů během mimotělního oběhu pomocí tromboelastografie

ROMAN HÁJEK, JANA RŮŽIČKOVÁ, MAREK GWOZDZIEWICZ, VILÉM BRUK, RADEK ZEŽULA
Olomouc, Česká republika

HÁJEK R, RŮŽIČKOVÁ J, GWOZDZIEWICZ M, BRUK V, ZEŽULA R. **Hodnocení funkce trombocytů během mimotělního oběhu pomocí tromboelastografie.** *Cardiol* 2006;15(2):78–88

Úvod: Kardiochirurgický výkon s užitím mimotělního oběhu představuje výraznou alteraci hemostatických mechanismů. Významnou roli hraje aktivace a dysfunkce trombocytů způsobená komplexními mechanismy. Jednou z klinicky relevantních metod jejich detekce je tromboelastografie.

Cíl práce: Stanovit dynamiku změn počtu a funkce destiček během výkonu v mimotělním oběhu pomocí tromboelastografie. Zhodnotit přínos tromboelastografie v diferenciální diagnostice poruch destiček a jiných poruch hemostázy a přínos k indikaci podávaných transfuzních přípravků.

Soubor pacientů a metody: Prospektivní kontrolovaná studie zahrnující pacienty podstupující elektivní kardiochirurgický výkon v mimotělním oběhu. Soubor tvořilo 128 pacientů monitorovaných pomocí tromboelastografie ve 3 časových intervalech. Pacienti byli současně monitorováni pomocí aktivovaného srážecího času a standardních laboratorních testů koagulace. Kontrolní skupinu tvořilo 144 pacientů monitorovaných pouze laboratorně a pomocí aktivovaného srážecího času. Byl sledován výskyt destičkových poruch ve skupině monitorované tromboelastografií dle literárně doporučeného algoritmu, změny laboratorních hodnot, krevní ztráty, množství podaných transfuzních přípravků, počet chirurgických revizí pro krvácení a vliv délky mimotělního oběhu na počet trombocytů po výkonu v obou skupinách.

Výsledky: Obě skupiny se statisticky nelišily v demografických ukazatelích, délce mimotělního oběhu, množství krevních ztrát, podaných transfuzních přípravků a chirurgických revizí pro krvácení. V obou skupinách došlo k signifikantnímu poklesu počtu trombocytů během výkonu, počet trombocytů nekoreloval s délkou mimotělního oběhu. V žádné skupině nebylo indikováno podání trombocytárního koncentráту. Ve skupině monitorované tromboelastografií došlo k statisticky významnému poklesu maximální amplitudy, jako parametru charakterizujícího trombocytární funkci, mezi 1. a 2. a 1. a 4. vzorkem. Při zahájení i na konci výkonu byla dominující poruchou destičková hyperfunkce, v průběhu výkonu naopak destičková hypofunkce.

Závěr: Tromboelastografie je klinicky použitelná metoda detekující dysfunkci destiček v průběhu mimotělního oběhu. Ačkoliv jsou tyto poruchy frekventní, nejsou většinou spojeny s významným rizikem krvácení a nevyžadují substituční terapii. Závažný je častý výskyt hyperkoagulačních stavů z destičkových příčin. Přínos tromboelastografie v úspoře transfuzních přípravků se ve sledovaném souboru nepodařilo prokázat.

Klíčová slova: mimotělní oběh – hemostáza – tromboelastografie – trombocyty

HÁJEK R, RŮŽIČKOVÁ J, GWOZDZIEWICZ M, BRUK V, ZEŽULA R. **Evaluation using thromboelastography of platelet function during cardiopulmonary bypass.** *Cardiol* 2006;15(2):78–88

Background: There are many effects of the strong activation of the haemostatic system by using cardiopulmonary bypass during cardiac surgery. Platelet activation and dysfunction play important roles in this action. The aim of this study is to evaluate the dynamics of platelet count and their function during cardiopulmonary bypass using thromboelastography, and to evaluate its usefulness in diagnostics and therapy.

Methods: The authors evaluated in a prospective study 128 patients undergoing elective cardiac surgery using cardiopulmonary bypass. Patients were monitored both with conventional coagulation tests (before and after cardiopulmonary bypass) and simultaneously with thromboelastography. The 146 patients of the control group were monitored only with laboratory tests and activated clotting time. The authors evaluated the pathological thromboelastography tracings achieved before, during and after surgery. During the investigation we followed blood loss, the administration of blood products and surgical reexploration because of bleeding. The authors evaluated changes of haemostatic profile during cardiopulmonary bypass using laboratory measurement.

Results: Both groups were comparable in demographics. No difference between the groups was recorded in blood loss, transfusion therapy and surgical reexploration. There was significant decrease in platelet count during cardiopulmonary bypass in both groups; this fact did not correlate with cardiopulmonary bypass duration. No platelet transfusion was required in our study. There was a significant decrease of maximal amplitude as a parameter of platelet function during cardiopulmonary bypass. The platelet hyperfunction was the most frequent pathology before and after surgery; the platelet hypofunction during cardiopulmonary bypass was recorded.

Conclusion: Thromboelastography is a reliable method of detecting platelet abnormalities during cardiopulmonary bypass. Platelet dysfunction is common, but quite mild and not associated with serious bleeding. Platelet hyperfunction is very frequent. This study shows no difference of therapy between groups monitored with thromboelastography compared with conventional laboratory tests.

Key words: Cardiopulmonary bypass – Haemostasis – Thromboelastography – Platelets

Kardiochirurgický výkon s použitím mimotělního oběhu (MTO) představuje vždy výraznou alteraci hemo-

statického systému, která může vést k dvěma potenciálně fatálním komplikacím – krvácení a trombóze. V literatuře jsou popsány mechanismy aktivace hemostatického systému při mimotělním oběhu (1). Rovnováha mezi prokoagulačním a antikoagulačním systémem je posunuta směrem k prokoagulačním tendencím. Dosud není známa přesná role vnitřního a zevního systému hemokoagu-

Z Kardiochirurgické kliniky Fakultní nemocnice v Olomouci, Česká republika
Do redakce došlo dne 30. června 2005; přijaté dne 26. srpna 2006

Adresa pro korespondenci: MUDr. Roman Hájek, Kardiochirurgická klinika FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20, Olomouc, Česká republika, e-mail: hajekr@fnol.cz

lace při mimotělním oběhu. Při kontaktu krve s umělým (neendoteliálním) povrchem se aktivuje vnitřní systém koagulace – konverzí prekallikreinu na kallikrein je aktivován faktor XII. Při poruše integrity cévní stěny se aktivuje systém zevní – dochází ke kontaktu plasmatického faktoru VII s tkáňovým faktorem (dříve tkáňový tromboplastin), vzniklý komplex aktivuje faktor X na Xa, který vede ke konverzi protrombinu na trombin. Tkáňový faktor je exprimován na povrchu většiny buněk, taktéž aktivovanými endoteliálními buňkami. Endotel má rozhodující roli v regulaci koagulace. Je zjevná souvislost mezi hemostázou a imunitním systémem. Reakce v podobě syndromu systémové zánětové odpovědi (SIRS) je běžným průvodním jevem mimotělního oběhu. Trombin vzniklý aktivací koagulace oběma systémy stimuluje některé buněčné funkce, např. chemotaxi a mitogenezi řady krevních elementů – destiček, granulocytů a též monocytů, které jsou významným zdrojem exprese tkáňového faktoru. Aktivace plasmatických i buněčných faktorů nekončí koncem mimotělního oběhu, ale je detekovatelná i po operačním výkonu. Též kardiokirurgické výkony bez mimotělního oběhu vedou ke zvýšení prokoagulační aktivity během prvních 24 hodin, což je přičítáno aktivaci endotelu během výkonu. S ohledem na patofyziologii MTO je na tomto místě ještě vhodné připomenout důležité poznámky k aktivaci krevních destiček. Může probíhat v zásadě dvojí cestou. Jednak mohou destičky v klidovém stavu adherovat k místu v cévě, kde došlo k denudaci endotelu. Tento děj je zprostředkován vazbou von Willebrandova faktoru na glykoproteinový integrinový receptor Ib/X/V. Adheze vede k aktivaci destiček a dochází k vystupňování agregace destiček za vzniku bílého a později červeného trombu. Aktivace a agregace destiček je potom zprostředkována některým z humorálních mechanismů – účinkem silných aktivátorů (trombin, tromboxan A₂, kolagen) či vysokou hladinou slabých destičkových aktivátorů (adenosindifosfát, serotonin, adrenalin). Druhá cesta je aktivace zvýšením střížných sil při intaktní endotelové vrstvě v důsledku např. vazokonstrikce nebo koronární stenozy. Oba tyto mechanismy jejichž detaily lze nalézt v písemnictví (2) hrají roli při aktivaci hemostatického systému MTO. Hypotermie ovlivňuje enzymatické kaskády koagulace ve smyslu zpomalení. Destičky jsou mírnou hypotermií aktivovány, střední či hlubokou inhibovány (3).

Mimo popsáných mechanismů mají v klinické praxi zásadní význam léčiva podávána v předoperačním období, zejména antiagregancia a antikoagulancia, ale i jiné léky s potenciálem ovlivnění hemostatického systému (některá vasodilatancia, nitráty). Jsou široce užívána populací pacientů podstupujících zejména výkony pro ische-

mickou chorobu srdeční (ICHs) a chlopenní vady, zcela zásadně ovlivní hemostatický potenciál, jsou-li v akutním stavu použita například k facilitaci perkutánní koronární intervence následované urgentním operačním výkonem. I u plánovaných výkonů je jejich vliv obtížně predikovatelný vzhledem k individuálním zvláštnostem jejich farmakokinetiky i farmakodynamiky, mnohdy nezjištěnou “non-compliance” pacientů, absencí vhodné laboratorní monitorace léčby a vysazování často i u plánovaných výkonů nestandardním způsobem, případně ne zcela vhodným nahrazováním jinými léky. Přes klinickou relevanci těchto mechanismů jejich detailní rozbor přesahuje rámec této práce, přestože byl podrobně studován.

Souhrně lze tedy konstatovat, že vzhledem k mnohočetným mechanismům alterace hemostázy provádějícím kardiokirurgické výkony všeobecně, zvláště pak výkony s použitím MTO, a potenciálním rizikům, zejména krvácivých, ale též trombotických komplikací, je snaha posunout laboratorní ukazatele hemostázy do oblasti point-of-care testů (POCT), tedy jednoduchých laboratorních testů prováděným přímo na operačním sále nebo u lůžka nemocného ošetřujícím personálem (4). Použití těchto technik má v kardiokirurgii tradici a existuje množství studií hodnotících přínos různých testů, jako prediktorů poruch hemostázy, výskytu klinicky významného krvácení a podkladů pro rozhodování o terapii, zejména indikaci podání hemoterapie a diferenciální diagnostice krvácení „z chirurgických příčin“ a krvácení podmíněných poruchou hemostatických mechanismů (5 – 7). Ve všech operačních oborech roste tlak na provádění „účelné hemoterapie“, tedy správné indikace podání krve a transfuzních přípravků, z důvodů medicínských (rizika infekcí, imunologická i obecně biologicko-technická rizika transfúze) (8) i ekonomických.

Přes komplexnost a složitost mechanismů aktivace a udržování systému hemostázy lze použít zjednodušujícího pohledu (9). Výslednou substancí vzniklou složitým procesem koagulace je krevní staženina, útvar „semisolidní“ či „gelové“ povahy vzniklý interakcí fibrinu a destiček. Do této substance jsou dále zavzaty další celulární komponenty – červené i bílé krvinky. Protože dlouhá léta standardně klinicky užívané laboratorní testy hemokoagulace monitorovaly pouze cestu vedoucí ke vzniku fibrinu, jako jedné složky koagula, a jiné v současné době velmi sofistikované metody jsou schopny monitorovat funkční potenciál destiček (agregometrie), byl hledán globální test, poskytující informaci o interakci obou komponent. Molekulární mechanismy interakcí fibrinu a destiček jsou dnes prozkoumány a je jim, v souvislosti s novou generací protideštičkových léčiv, věnována rostoucí pozornost (10). Podstatou těchto interakcí je vazba pomocí

glykoproteinových receptorů IIb/IIIa, jejichž exprese závisí na funkčním stavu – „aktivaci“ destiček. Tyto interakce jsou použitím MTO výrazně ovlivněny, podstatou tohoto ovlivnění je uvolnění tkáňového plasminogenu a aktivace plasminu, působícího nejen na fibrinolytický systém, ale i na glykoproteinové receptory. Jako faktory ovlivňující tuto odpověď jsou uváděny délka MTO, produkce TPA (tkáňového aktivátoru plasminogenu) a pravděpodobně individuální morfologické změny receptorů zatím ne zcela známé povahy (10). Tyto mechanismy jsou známy ovšem poměrně nedávno, zatímco původní myšlenka zkoumání mechanických, přesněji viskoelastických vlastností koagula, vedla německého hematologa H. Harterta v roce 1947 ke konstrukci prvního tromboelastografu. Principem metody je měření viskoelastických vlastností plné krve *in vitro*. Existuje několik technických řešení, z nichž nejvíce rozšířeným je použití přístroje TEG Coagulation Analyzer series 5000 (Haemoscope Corp., Niles, IL, USA). Základem přístroje je kyveta vyhřívaná na 37 stupňů Celsia obsahující vzorek krve o definovaném objemu (0,36 ml). Do vzorku je ponořen měřicí trn zavěšený na torzním drátě. Pohonná jednotka vykonává rotační pohyb kyvety se vzorkem s úhlovou amplitudou 4 stupně 45 minut každých 10 sekund, po nichž následuje 1 sekundová pauza. Jakmile se začnou vytvářet první fibrinová vlákna, začne se pohyb kyvety přenášet na měřicí trn. S nárůstem fibrinové sítě se mění amplituda výkyvu trnu a jeho zpoždění za pohonnou jednotkou. Elektromagnetický snímač registruje změny elektromagnetického pole vyvolané pohybem torzního drátu na němž je zavěšen měřicí trn. Elektrický signál je počítačově zpracován. Výsledkem je grafický záznam změn smykového napětí (elasticity) v reálném čase v podobě tromboelastografické křivky. Křivka má charakteristický tvar a je definována pěti základními parametry:

R – reakční čas (min) – doba od zahájení měření do okamžiku tvorby zjištěného koagula (amplituda 2 mm). Tento interval představuje počáteční formování fibrinu a odráží přítomnost koagulačních faktorů a jejich inhibitorů. Prodlužuje se při deficitu koagulačních faktorů, vlivem antikoagulancií nebo závažnou hypofibrinogenémií. Zkracuje se u hyperkoagulačních stavů. Normální hodnota je 5 – 7 min.

K – čas tvorby koagula (min) – doba od ukončení R do dosažení definované pevnosti koagula (amplituda křivky dosáhne 20 mm). Zkracuje se při zvýšené hladině fibrinogenu a vyšším počtu trombocytů, prodlužuje se anti-koagulační léčbou. Normální hodnoty jsou 1 – 3 min.

Úhel α – rychlost tvorby koagula – podobně jako čas K vyjadřuje rychlost narůstání fibrinové sítě. Má vyšší vypovídací schopnost než K, protože při některých poru-

chách koagulace nedosáhne pevnost koagula amplitudy 20 mm. To je časté při trombocytopenii. Normální hodnoty jsou 53 – 67°.

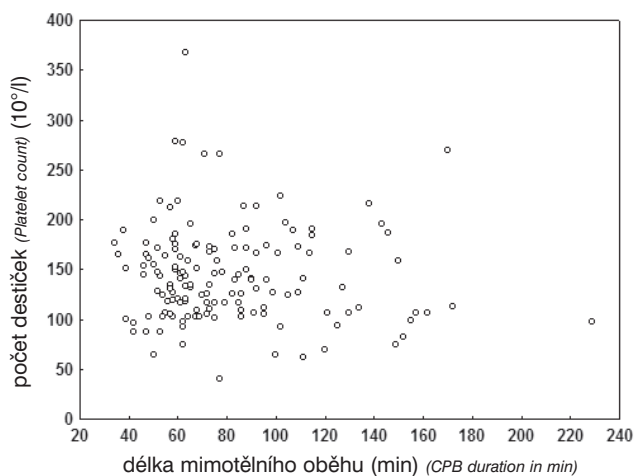
MA – maximální amplituda (mm) – je to nejvyšší odchylka TEG křivky, odráží absolutní pevnost koagula, která závisí na interakci destiček a fibrinu vazbou na receptory IIb/IIIa. Fyzikálně lze pevnost koagula vyjádřit hodnotou modulu smykového napětí G podle vztahu: $G = 5000 \text{ MA}/100 - \text{MA} \text{ (dyn/cm}^2\text{)}$. Hodnota MA 50 mm odpovídá hodnotě smykového napětí 5000 dyn/cm². Normální hodnoty jsou 59 – 68 mm. Vzestup MA z 50 na 67 mm odpovídá nárůstu hodnoty G na dvojnásobek. Proto je výhodnější malé změny v pevnosti koagula vyjadřovat v milimetrech MA, než hodnotou G.

LY30, LY60 (%) – procentuální pokles hodnoty MA za 30, resp. 60 minut po jejím dosažení je indikátorem rozpadu koagula, tedy fibrinolýzy. Jako pozitivní pro fibrinolýzu hodnotíme LY30 > 6,5 %, resp. LY60 > 13 %.

Souhrnnou charakteristiku křivky lze vyjádřit koagulačním indexem – CI. CI má pro celitem aktivovanou krev hodnotu $\text{CI} = -0,3258 \text{ R} - 0,1886 \text{ K} + 0,1224 \text{ MA} + 0,0759 \alpha - 7,7922$.

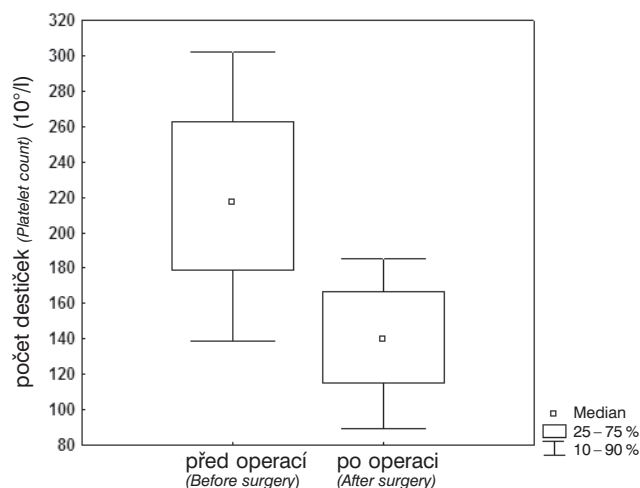
Normální rozmezí hodnot CI je od – 3,0 do + 3,0, což odpovídá trojnásobku směrodatné odchylky od nulové střední hodnoty. Pozitivní hodnoty nad + 3,0 ukazují na hyperkoagulaci, negativní pod – 3,0 na hypokoagulaci.

Vyšetření lze provést u lůžka pacienta, resp. na operačním sále, pro zhodnocení celé křivky je třeba vyčkat nejméně 30 minut (k průkazu fibrinolýzy), i když zkušený pozorovatel dokáže charakter poruchy odhadnout v čase kratším. Používaný analyzátor je dvoukanálový, umožňuje tedy paralelní vyšetření dvou vzorků. Vzorek krve musí být po odběru vložen do analyzátoru do 4 minut. Lze užít nativní plnou krev, kdy 1 ml vzorku přidáváme do nádobky s aktivátorem – křemelinou (Celit) či kaolinem, pokud byl použit aprotinin, je nutné použít jako aktivátor kaolin. Při potřebě provést měření u heparinizovaného pacienta (během MTO) je nutno použít testovací kyvetu s obsahem heparinasy, bakteriálního enzymu inaktivujícího heparin. Při hodnocení pevnosti koagula je nutné pro správnou interpretaci tromboelastogramu znát laboratorní hodnoty počtu trombocytů a hladiny fibrinogenu. Pokud jsou tyto hodnoty v normě, jedná se o poruchu funkce trombocytů (agregability). Pokročilejší technologie modifikující základní tromboelastografii (TEG) užitím specifických blokátorů destičkových receptorů (platelet mapping) přinesou možnosti testování terapeutické odpovědi na různé druhy protideštičkové léčby, což představuje pro kardiologii slibný potenciál.



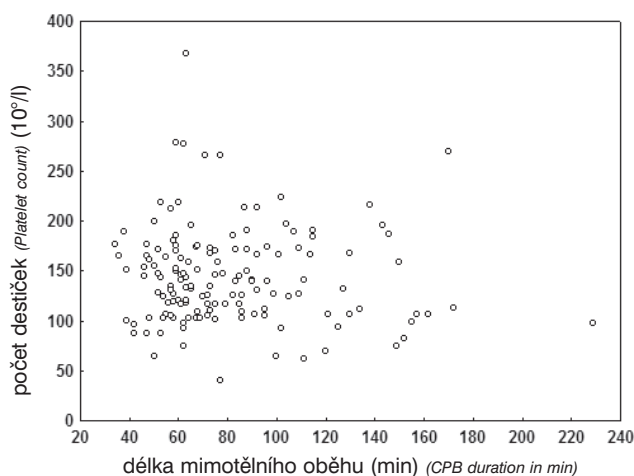
Graf 1a Vztah počtu destiček po výkonu k délce mimotělního oběhu – skupina TEG

Graph 1a Correlation of platelet count with CPB duration – TEG group
TEG – tromboelastografie (Thromboelastography), (CPB – Cardiopulmonary bypass)



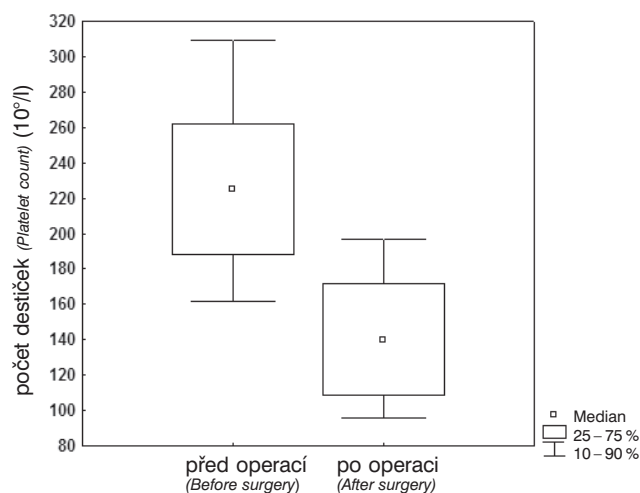
Graf 2a Srovnání počtu destiček před a po výkonu – skupina TEG

Graph 2a Platelet count before and after surgery – TEG group
TEG – tromboelastografie (Thromboelastography)



Graf 1b Vztah počtu destiček po výkonu k délce mimotělního oběhu – kontrolní skupina

Graph 1b Correlation of platelet count with CPB duration – Control group



Graf 2b Srovnání počtu destiček před a po výkonu – kontrolní skupina

Graph 2b Platelet count before and after surgery – Control group

Cíl práce

Cílem práce je stanovit dynamiku změn počtu a funkce trombocytů během výkonu v mimotělním oběhu pomocí tromboelastografie. Prorováním s kontrolní skupinou monitorovanou pouze laboratorními testy zhodnotit přínos tromboelastografie k diferenciální diagnostice poruch destiček a jiných poruch hemostázy a zjistit, zda užití tromboelastografie vede k redukci podání transfúzních přípravků a snížení počtu reoperací pro krvácení oproti kontrolní skupině.

Metody

Na pracovišti Kliniky kardiochirurgie Fakultní nemocnice v Olomouci probíhá od roku 2003 studie „Tromboelastografie jako standard monitorování hemostázy v kardiochirurgii“ podpořená grantem IGA MZ NA 7478-3. V rámci ní je sledován hemostatický profil pacientů podstupujících elektivní kardiochirurgický výkon s užitím MTO. Po schválení Etické komise Fakultní nemocnice Olomouc a získání informovaného souhlasu byli pacienti zařazováni do jedné ze sledovaných skupin. Ve zkouma-

né skupině pacientů byly v den výkonu prováděny 3 TEG analýzy krevních vzorků: první vzorek byl odebrán po úvodu do anestézie, před zahájením výkonu. Tento vzorek byl nativní. Druhý byl odebrán v průběhu 30. minuty po zahájení MTO, tedy již při plné heparinizaci 3 mg/kg, tento vzorek byl analyzován v testovací kyvetě s heparinasou k inaktivaci heparinu. Třetí vzorek byl odebrán za 10 minut po podání dávky Protaminu kalkulované k antagonizaci heparinu na konci výkonu, tento vzorek byl analyzován jako nativní a současně s užitím heparinasy k odlišení vlivu residuální heparinizace. Vzorky krve, každý o objemu 1ml, byly odebrány z centrálního žilního katetru, k vyloučení vlivu heparinu určeného k proplachu arteriální linky. Nebyly užity centrální žilní katetry s povrchem pokrytým heparinem. Pacienti byli dále monitorováni standardním měřením aktivovaného srážecího času – ACT (Activated Clotting Time) analyzátořem Hemochron 401 (International Technidyne Inc., Edison, NJ, USA). Laboratorní vyšetření parametrů hemokoagulace (protrombinový čas, aktivovaný parciální tromboplastinový čas, trombinový čas, fibrinogen, fibrinogen/fibrin degradační produkty, D-dimery a počet trombocytů) byly provedeny před výkonem a bezprostředně po přijetí pacienta na jednotku intenzivní péče (JIP) po ukončení výkonu.

Byly sledovány krevní ztráty peroperačně a v prvních 24 hodinách po výkonu a množství a druh podaných transfúzních přípravků či jiných léčiv ovlivňujících hemostázu. Byl sledován výskyt reoperací pro krvácení. Byla sledována předoperační medikace léky ovlivňujícími hemokoagulaci, zejména léky ovlivňujícími agregaci trombocytů (kyselina acetylsalicylová – ASA, indobufen), heparinem či warfarinem, včetně intervalu od vysazení této léčby do operačního výkonu.

Kontrolní skupinu tvořili pacienti podstupující výkon v MTO, kteří byli monitorováni pouze pomocí laboratorního hemokoagulačního vyšetření a ACT, v průběhu MTO u této skupiny z logických důvodů nelze laboratorně koagulaci vyšetřit pro heparinizaci.

Do souboru nebyli zařazeni pacienti s anamnézou hematologického onemocnění a dále pacienti podstupující emergentní výkon většinou bezprostředně následující po perkutánní koronární intervenci s podáním terapeutické dávky heparinu či inhibitorů agregace destiček.

Všichni pacienti užívali antiagregační medikaci, která byla vysazována standardně takto: ASA 5 dní před výkonem, indobufen dva dny před výkonem, nízkomolekulární heparin poslední dávka večer před výkonem. V případě užívání warfarinu je tento vysazen pět dní před výkonem a nahrazen nízkomolekulárním heparinem podávaným do večera před výkonem.

V období 1. pololetí roku 2004 bylo do zkoumání zařazeno 128 pacientů do skupiny monitorované TEG. Kontrolní skupinu tvořilo 144 pacientů. Rozdělení nebylo provedeno randomizací. Z kapacitních důvodů (časová náročnost vyšetření vyžadující vyčlenění 1 pracovníka pro provádění analýz a sběr dat do protokolu) byli do skupiny TEG zařazováni pacienti operovaní na obou operačních sálech kardiokirurgické kliniky v dopoledních hodinách, do kontrolní skupiny byli zařazováni pacienti operovaní odpoledne.

Statistické metody

U pacientů podstupujících výkon v MTO byly v první řadě srovnány demografické charakteristiky mezi skupinou TEG a kontrolní skupinou. Ke srovnání věku mezi TEG skupinou a kontrolní skupinou byl použit parametrický t-test. Ke srovnání zastoupení mužů a žen ve skupinách a také ke srovnání zastoupení různých výkonů byl použit test dobré shody. Ke srovnání hodnot různých parametrů hemokoagulačního vyšetření a ACT mezi skupinou TEG a kontrolní skupinou byl použit neparametrický Mannův-Whitneyův U test. Ke srovnání zastoupení léčby fibrinolýzy (antilysin) a revize pro krvácení mezi skupinou TEG a kontrolní skupinou byl použit test dobré shody. Ke srovnání výsledků TEG analýzy krevních vzorků z různých časových etap byl použit Wilcoxonův párový test. Wilcoxonův párový test byl použit také ke srovnání jednotlivých laboratorních parametrů před a po výkonu a to jak v souboru TEG, tak i v kontrolním souboru. K určení vztahu mezi výsledky laboratorního vyšetření po operaci a délkou mimotělního oběhu v TEG i v kontrolní skupině byl použit Spearmanův korelační koeficient.

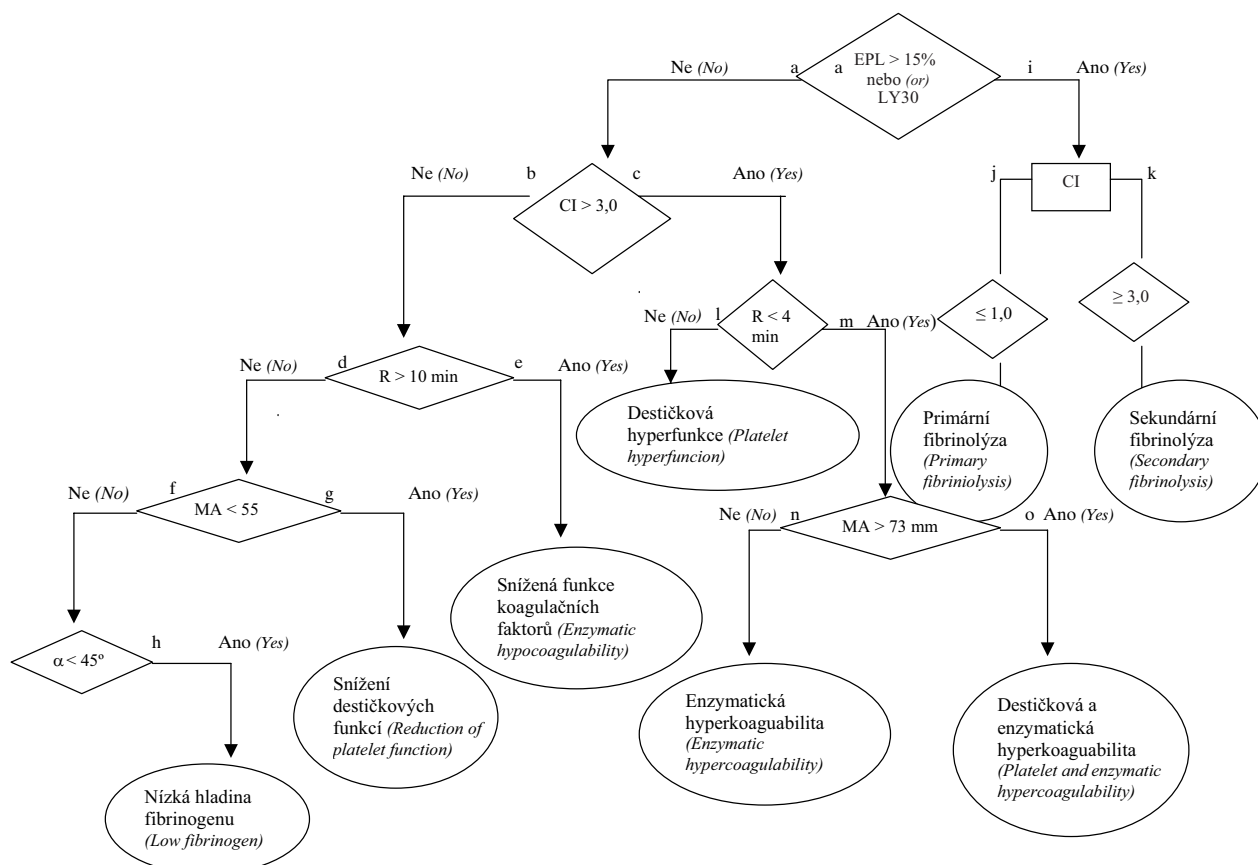
Výsledky

Demografická charakteristika obou souborů je uvedena v **tabulce 1**. Průměrný věk pacientů ve skupině TEG byl 66,1 let, v kontrolní skupině 67,4 let. Tento rozdíl nebyl statisticky významný ($t = -1,146$, d. f. = 272, $p = 0,253$). Zastoupení mužů a žen ve skupině TEG (muži 72,7 %; ženy 27,3 %) a kontrolní skupině (68,5 %; 31,5 %) se rovněž nelišilo ($\chi^2 = 0,568$, d. f. = 1, $p = 0,451$). Podobně se nelišilo ani zastoupení různých typů výkonů ve skupinách ($\chi^2 = 4,517$, d. f. = 3, $p = 0,211$). Proto je možné dále tyto dvě skupiny srovnávat. Srovnání laboratorních hodnot, krevních ztrát a hemoterapie je uvedeno v **tabulce 2**. Velikost krevních ztrát v TEG skupině (ztráty krve během operace: 357,8 ml a

Table 1 Basic demographic data – comparison between TEG group and control group

Zastoupení ve skupině TEG (TEG group)				%	Zastoupení v kontrolní skupině (Control group)				%	Chi-square	df	p
Aprotinin	0	114	89,06	131	89,73	2,811	1	0,094				
	1	4	3,13	12	8,22							
Revize	0	127	99,22	142	97,26	1,460	1	0,227				
(Reexploration)	1	1	0,78	4	2,74							

N – počet (*Number*), Min – minimální hodnota (*Minimal value*), Max. – maximální hodnota (*Maximal value*), Sm. odch. – směrodatná odchylka (*STD – Standard deviation*), ns – nesignifikantní (*Non significant*), TEG – tromboelastografie (*Thromboelastography*), M – muži (*Male*), F – ženy (*Female*), K – kombinovaný výkon (*Combined surgery*), C – aortokoronární bypass (*Coronary artery bypass*). V – chlopenní výkon (*Valvular surgery*). O – jiný výkon (*Other*)



Graph 3 The algorithm for evaluation of haemostasis disorders using TEG

Legenda: R – reakční čas (Reactive time), MA – maximální amplituda (Maximal amplitude), LY30 – procentuální pokles hodnoty MA za 30 minut (Percentual regression MA value in 30 min), CI – koagulační index (Coagulation index), α – rychlost tvorby koagula (Velocity of coagulant rise)

Tabulka 2 Srovnání výsledků hemokoagulačního vyšetření a ACT v TEG skupině a kontrolní skupině pacientů**Table 2** Laboratory coagulation tests, ACT, blood loss and transfusion therapy: comparison between TEG group and control group

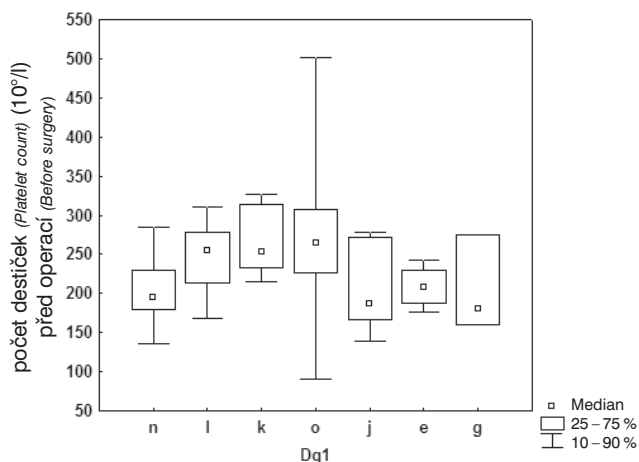
		N	Průměr (Mean)	Medián (Median)	Min.	Max.	10 – 90 % kvantit (Quantile)		Sm. odch. (STD)
Délka MTO(CPB duration)	TEG	128	76,75	70,5	28	219	51	118	28,12
ns	kontrola	146	80,51	71,5	34	229	48	130	33,18
ACT1	TEG	128	173,10	171	64	286	132	211	33,36
ns	kontrola	146	178,13	175,5	67	319	140	218	35,77
ACT2	TEG	128	517,03	507	305	997	408	667	108,65
ns	kontrola	146	513,70	490,5	253	1457	376	649	153,83
ACT3	TEG	128	156,81	157	92	224	125	183	23,38
***	kontrola	146	169,80	171	108	284	136	202	29,07
Heparin	TEG	128	299,57	300	150	430	220	380	59,61
ns	kontrola	146	296,68	300	100	470	210	385	69,30
Protamin	TEG	128	329,84	340	200	580	250	450	76,88
ns	kontrola	146	342,58	350	100	580	250	450	79,29
Perop. ztr	TEG	128	357,81	300	100	2000	200	500	235,56
ns	kontrola	146	347,47	300	100	1400	200	500	215,12
Poop. ztr	TEG	128	839,69	750	150	2400	450	1450	389,54
ns	kontrola	146	917,26	805	200	2300	500	1500	422,69
EKR	TEG	128	0,75	0	0	6	0	2	1,25
ns	kontrola	146	0,82	0	0	6	0	2	1,39
FFP	TEG	128	0,30	0	0	5	0	2	0,87
ns	kontrola	146	0,29	0	0	4	0	2	0,80
TRK	TEG	128	0,00	0	0	0	0	0	0,00
ns	kontrola	146	0,00	0	0	0	0	0	0,00
Quick 1	TEG	128	84,82	87	50	100	69	99	11,59
ns	kontrola	146	82,79	84,5	24	100	66	100	13,62
Quick 2	TEG	128	57,66	58	26	74	46	67	8,08
ns	kontrola	146	57,49	59	27	82	41	69	11,06
aPTT 1	TEG	128	27,55	26,5	22	92,2	22,5	32,9	6,96
ns	kontrola	146	28,81	27,25	17,5	180	22,4	34,3	13,49
aPTT 2	TEG	128	30,40	29,9	22	46,7	23,9	37,6	5,14
ns	kontrola	146	33,18	29,95	15,7	180	23,6	35,8	22,10
TT 1	TEG	128	13,46	12,8	12	38	12,1	15,1	2,75
ns	kontrola	146	13,82	12,8	12	30,5	12,1	16,7	2,85
TT2	TEG	128	18,73	14,5	12	180	12,4	18	25,24
ns	kontrola	146	20,95	15	12	180	12,4	20,5	29,48
FBG 1	TEG	128	3,81	3,44	1,92	40,8	2,4	4,65	3,41
ns	kontrola	146	3,44	3,34	1,6	6,07	2,48	4,65	0,84
FBG 2	TEG	128	2,53	2,45	1,45	4,77	1,67	3,35	0,69
ns	kontrola	146	2,56	2,415	1,1	5,18	1,82	3,41	0,67
TRC1	TEG	128	222,58	217,5	76	502	139	302	65,53
ns	kontrola	146	227,34	225	62	454	162	309	60,91
TRC2	TEG	128	141,13	140	47	302	89	185	40,99
ns	kontrola	146	144,63	140	40	367	96	197	48,22

MTO – mimotělní oběh (CPB – Cardiopulmonary bypass); ACT – aktivovaný srážecí čas (Activated clotting time); EKR – erytrocytární koncentrát (Erythrocyte concentrate); FFP – čerstvě zmrazená plasma (Fresh frozen plasma); TRK – trombocyární koncentrát (Thrombocyte concentrate); TT – trombinový čas (Thrombin time); FBG – fibrinogen, TRC1, 2 – počet trombocytů (Platelet count); perop. ztr. – peroperační krevní ztráty (Perop. bleeding – Blood loss during surgery); poop. ztr. – pooperační krevní ztráty (Postop. bleeding – Blood loss after surgery); TEG – tromboelastografie (Thromboelastography), TEG kontrola (TEG control), ns – nesignifikantní (Non significant)

Tabulka 3 Vývoj maximální amplitudy v jednotlivých časech měření**Table 3** Trend of maximal amplitudes at measured intervals

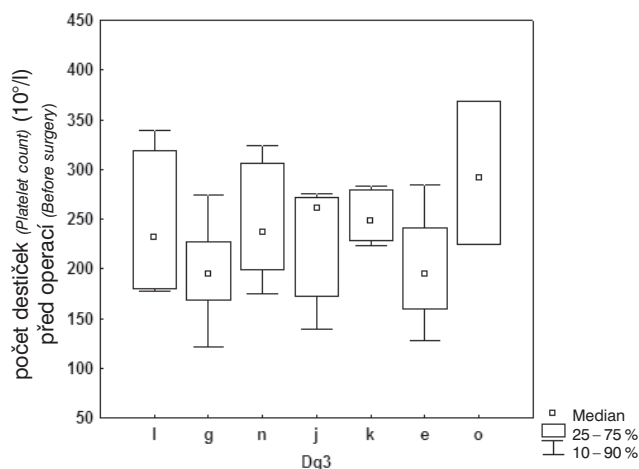
	N	Průměr (Mean)	Medián (Median)	Min.	Max.	10 – 90 % kvantil (Quantile)		Sm. odch. (STD)
MA 1	128	68,09	69	38,5	84,5	60	76,5	7,53
MA 2	128	59,05	59,5	26,5	74,5	51	67	6,91
MA 3	128	62,83	63,75	31,5	83,5	51,5	72	8,58
MA 4	128	62,64	62,5	22,8	77,5	54,5	72,5	7,39

MA – maximální amplituda (v mm) (MA – Maximal amplitude in millimeters), Sm. odch. – směrodatná odchylka (STD – Standard deviation)



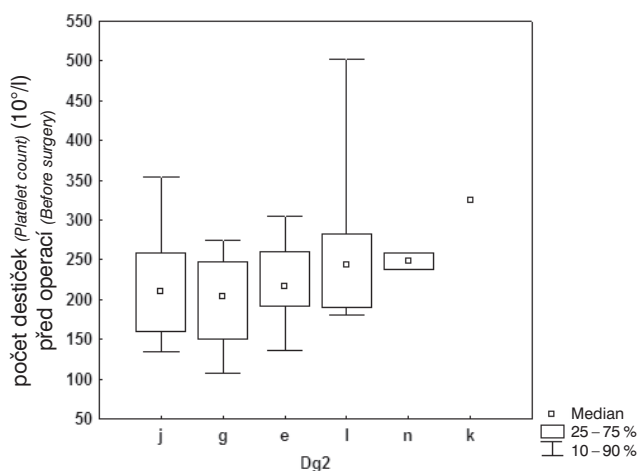
Graf 4a Počet destiček pacientů s různou diagnózou (dle grafu 3) v čase 1

Graph 4a Platelet count of patients with different coagulation pattern (according to graph 3) at Time 1



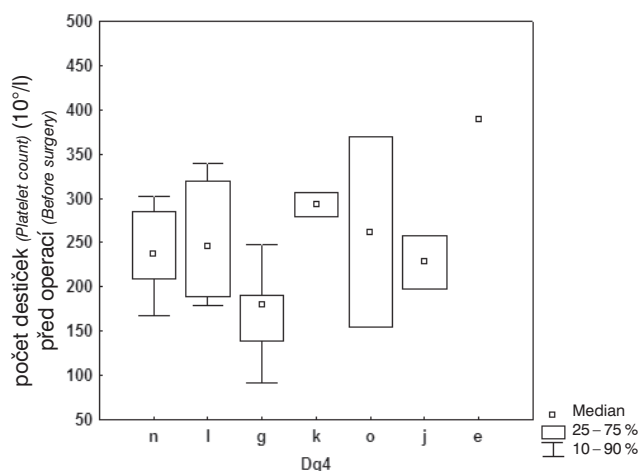
Graf 4c Počet destiček u pacientů s různou diagnózou (dle grafu 3) v čase 3

Graph 4c Platelet count of patients with different coagulation pattern (according to graph 3) at Time 3



Graf 4b Počet destiček u pacientů s různou diagnózou (dle grafu 3) v čase 2

Graph 4b Platelet count of patients with different coagulation pattern (according to graph 3) at Time 2



Graf 4d Počet destiček u pacientů s různou diagnózou (dle grafu 3) v čase 4

Graph 4d Platelet count of patients with different coagulation pattern (according to graph 3) at Time 4

ztráty krve 24 hodin po operaci: 839,7 ml) a kontrolní skupině (ztráty krve během operace: 347,5 ml a ztráty krve 24 hodin po operaci: 917,3 ml) nebyla statisticky významně odlišná. Průměrný počet erytrocytárních koncentrátů (EKR), mražené plazmy (FFP) a trombocytárních koncentrátů (TRK) se mezi TEG skupinou a kontrolní skupinou také statisticky nelišil (EKR u TEG 0,75, u kontroly 0,82; FFP u TEG 0,30, u kontroly 0,29; TRK u obou skupin 0). Zastoupení léčby fibrinolýzy (aprotinin) ve skupině TEG (3,1 %) a kontrolní skupině (8,2 %) se statisticky významně nelišilo ($\chi^2 = 2,811$, d. f. = 1, $p = 0,094$). Podobně se nelišilo ani zastoupení revizí pro krvácení (TEG: 0,8 %, kontrola: 2,7 %; $\chi^2 = 1,460$, d. f. = 1, $p = 0,227$).

Nebyla nalezena korelace mezi délkou MTO a počtem trombocytů ve skupině TEG ($R = 0,112$, $p = 0,210$) ani ve skupině kontrolní ($R = -0,060$, $p = 0,473$) (**graf 1a, 1b**).

V průběhu MTO došlo k signifikantnímu poklesu počtu destiček ve skupině TEG stejně jako v kontrolní skupině (**graf 2a, 2b**). Vývoj parametru MA v jednotlivých časech analýzy je uveden v **tabulce 3**. U všech hodnocených parametrů byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi hodnotami prvního a druhého vzorku. Hodnoty MA druhého vzorku byly signifikantně nižší než hodnoty prvního vzorku ($p < 0,001$). Mezi prvním a čtvrtým vzorkem byl zjištěn statisticky významný rozdíl MA, ve čtvrtém vzorku byla hodnota MA signifikantně nižší, než v prvním vzorku ($p < 0,001$). Mezi třetím a čtvrtým vzorkem nebyl zjištěn statis-

tický významný rozdíl v hodnotách parametru MA ($p = 0,39$). Jednotlivé diagnózy koagulačních poruch byly stanoveny dle doporučeného algoritmu (**graf 3**). Výskyt destičkových poruch dle TEG charakteristiky v jednotlivých vzorcích byl následující: Vzorek 1: destičková hyperfunkce 13,3 %, destičková hypofunkce 2,3 %. Vzorek 2: destičková hyperfunkce 14,1 %, destičková hypofunkce 5,5 %. Vzorek 3: destičková hyperfunkce 9,4 %, destičková hypofunkce 7,8 %. Vzorek 4: destičková hyperfunkce 9,4 %, destičková hypofunkce 7,8 %. **Grafy 4a – 4d** uvádějí popisné statistiky počtu destiček vyšetřeno před operací samostatně pro jednotlivé diagnózy určené na základě TEG analýzy. Hodnoty v jednotlivých skupinách diagnóz nebyly dále statisticky srovnávány kvůli nízkému počtu pacientů ve většině skupin.

Diskuze

První novodobé užití TEG představují práce Y. G. Kanga z univerzity v Pittsburghu provedené v polovině 80. let v oblasti transplantace jater (11). Demonstraval při perioperačním monitorování TEG významnou redukci podání krevních derivátů.

Pokud jde o monitorování koagulace v kardiochirurgii, bylo v 90. letech publikováno několik studií. Gravlee (12) na souboru 897 pacientů monitorovaných paletou laboratorních koagulačních vyšetření zahrnujícím vyšetření protrombinového času, trombinového času, aPTT (aktivovaného parciálního tromboplastinového času), fibrinogenu, trombocytů, fibrinogenu, FDP (fibrin degradačních produktů) a D-dimerů dospěl k závěru, že i „nejlepší multivariační model“ sestavený z výsledků těchto vyšetření dokázal objasnit pouze 12 % pooperačních krvácení. Spiess (13) hodnotil TEG jako signifikantně lepší prediktor krvácivých poruch při výkonu v MTO oproti ACT a standardnímu laboratornímu vyšetření koagulace – senzitivita 87 % versus 50 %, resp. 30 %. Von Kier a Royston (14) na souboru 60 pacientů monitorovaných TEG s heparinasou během MTO dosáhli trojnásobné redukce spotřeby krevních derivátů oproti skupině léčené na základě laboratorních výsledků. Obdobných výsledků dosáhla Shore-Lessersson (15) na souboru 53 pacientů monitorovaných TEG proti kontrolní skupině 52 pacientů monitorovaných laboratorně. Spotřeba čerstvě zmrazené plasmy byla signifikantně nižší ve skupině TEG proti kontrolní skupině jak v počtu indikovaných transfúzí (4 versus 16), tak v objemu podané plasmy. Rovněž spotřeba koncentráту trombocytů se signifikantně (7 versus 15) snížila. Gillies (16) popsal redukci reoperací pro krvácení na souboru 597 pacientů monitorovaných TEG

proti skupině 488 pacientů monitorovaných standardním koagulačním vyšetřením – výskyt reoperací 1,5 % versus 5,7 %. Z českých autorů Horáček a Cvachovec (17) při hodnocení vlivu použitého oxygenátoru na koagulaci během MTO na souboru 303 pacientů pozorovali zjevnou tendenci k hyperkoagulaci v průběhu výkonu.

Naše výsledky se neshodují se závěry citovaných studií zejména pokud jde o vliv aplikace TEG algoritmu k regulaci perioperační hemoterapie.

Obě skupiny se nelišily v provedených intervencích ani z hlediska podaných transfuzních přípravků, ani z hlediska četnosti časných indikací k reoperaci pro krvácení. Tento výsledek je v určitém rozporu s citovanými pracemi, v nichž použití TEG algoritmu k rozhodování o indikaci k terapii ovlivnilo zásadním způsobem množství podaných transfúzí. Obtížné je hodnotitelné podávání erytrocytárního koncentrátu, neboť jeho indikace nevychází jenom z krevní ztráty, ale též z akceptovatelného stupně hemodiluce během mimotělního oběhu (za bezpečnou je pokládána hodnota hematokritu nad 0,20). Ve skupině pacientů s ischemickou chorobou srdeční je podle mnohdy rozporuplných názorů liberálnější přístup k indikaci erytrocytárního koncentrátu a v praxi je stále patrná tendence udržovat u nich vyšší hodnoty hemoglobinu, než u jiných skupin chirurgicky nemocných. V rozporu s doporučenými algoritmy je v klinické praxi stále zavedený empirický postup indukující v případě rychle vzniklé vyšší krevní ztráty podání čerstvě zmrazené plasmy i bez znalosti hemokoagulačního vyšetření a skutečného průkazu deficitu koagulačních faktorů. Jakkoli tento postup odporuje zásadám účelné hemoterapie, nelze jej paušálně odmítnout, protože v některých situacích, kdy je diagnóza příčiny krvácení nejasná či nejistá, jde o jediný rychle dostupný a zpravidla též účinný postup. Přesto je závěr našeho sledování v tomto bodě neuspokojivý a nabádá k důslednějšímu dodržování doporučeného diagnosticko-léčebného algoritmu. Koncentrát trombocytů v našem souboru podán nebyl, na rozdíl od poměrně frekventního používání v citované studii Shore-Lesserssonové (15). Lze říci, že poruchy destiček, ať ve smyslu trombocytopenie nebo poruchy jejich funkce, jakkoli jsou časté, nevedou u elektivních kardiochirurgických výkonů většinou k závažnému krvácení. Trombocytopenie jen zřídka dosahuje hodnot pod 100 G/l. Poruchy funkce destiček jsou relativně časté (až u 1/3 pacientů během mimotělního oběhu). Jako příčiny jsou uváděny: hypotermie, kontakt s cizorodým povrchem, mechanické poškození během odsávání, mimotělním oběhem navozená „down regulace“ glykoproteinových receptorů a vliv léků – heparinu, protaminu, eventuálně některých použitých vasoaktivních látek (nitráty, inhibitory fosfo-

diesterasy). Stranou stojí výrazné ovlivnění destiček při použití inhibitorů zejména GP IIb/IIIa při akutních výkonech, zde je často krvácení významné a substituce nezbytná. V americké literatuře často citované a v tamních algoritmech doporučené podání desmopresinu (DDAVP, nejčastěji v dávce 0,3 µg/kg) je u nás neobvyklé, preparát u nás není pro tuto indikaci registrován a sami jsme se s jeho použitím nesetkali.

Nejvýznamnější skutečností je relativně vysoký výskyt stavů, které lze označit jako hyperkoagulaci, před výkonem. Zajímavé je, že přes statisticky významnou tendenci k hypokoagulaci vyplývající z laboratorního měření, byla často zachycena hyperkoagulace i po výkonu (po antagonizaci heparinu). Týká se jak plasmatické („enzymatické“), tak destičkové příčiny hyperkoagulability a v součtu představuje zhruba 1/3 všech operovaných. Běžně prováděné laboratorní testy nemohou hyperkoagulaci postihnout (snad v případech vyšší hladiny fibrinogenu, zkrácení aPTT či trombocytémie – žádný z těchto stavů však v našem souboru zachycen nebyl). Lze spekulovat o vlivu dehydratace a tedy relativní hemokoncentrace pacientů v rámci předoperačního lačnění (i když mnoho pacientů je relativně anemických), dále o individuální odpovědi na podávanou antiagregační, resp. antikoagulační medikaci včetně přítomnosti „rebound“ fenoménu při jejich vysazení před elektivním výkonem a dále pak na skutečné faktory trombofilie (hereditární či získané), eventuálně rezistence na podávanou terapii. Tato oblast jistě představuje lákavé pole pro směřování dalšího výzkumu a sofistikovanější varianta TEG v podobě tzv. platelet mappingu může k tomuto studiu přispět. Relativně častý výskyt poruch destiček je v praxi málo často důvodem k specifické intervenci, pokud je však spojen s významným krvácením, umožňuje TEG volbu racionální terapie. Z předběžných výsledků zatím nelze hodnotit přínos z hlediska úspory krevních derivátů. Přes dostupnost a znalost interpretace TEG přetrvává tendence přistupovat k indikaci terapie spíše empiricky. TEG má v současné kardiochirurgii nezastupitelné místo. Jako „globální dynamický“ test koagulace poskytuje cenné informace o celém ději zahrnujícím tvorbu i rozpad koagula. Je velmi citlivým ukazatelem fibrinolýzy, díky možnosti užití heparinasy je suverénní metodou posouzení úrovně heparinizace, včetně odhalení reziduální heparinizace po výkonu. Údaje klinických studií dokumentují redukci nákladů a rizik danou racionální indikací hemoterapie a revizí pro chirurgické krvácení. Ve spojení s laboratorním vyšetřením hodnoty trombocytů a hladiny fibrinogenu lze stanovit algoritmus k diferenciální diagnostice a tím racionální terapii koagulačních poruch. Časová náročnost vyšetření – minimálně 30 minut – jistě obstojí s porovnáním

času, který stojí provedení a obdržení výsledků laboratorních testů.

Nevýhodou je finanční náročnost, která se pohybuje v hodnotě kolem 500,- Kč pro jedno vyšetření (srovnatelné s hodnotou základní palety laboratorních vyšetření koagulace) a pořizovací cenou přístroje (kolem 1 milionu Kč). Tuto investici jistě vyváží úspora daná racionalizovanou léčbou koagulačních poruch za předpokladu respektování diagnosticko-terapeutického algoritmu, samozřejmě v kontextu s dynamikou klinického stavu.

Závěr

Výkon v mimotělním oběhu vedl k signifikantnímu poklesu počtu trombocytů. Míra tohoto poklesu nekorelovala s délkou mimotělního oběhu. Poruchy destičkových funkcí stanovené pomocí TEG se vyskytly (vč. kombinovaných poruch) u téměř 1/3 pacientů. Na začátku a na konci výkonu byla převažující dysfunkcí destičková hyperfunkce, v průběhu výkonu destičková hypofunkce. Poruchy počtu a funkce destiček nevedly k významnému krvácení a nebylo indikováno podání koncentráту trombocytů. Detailní posouzení funkce destiček vyžaduje sofistikovanější metody – platelet mapping.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NA/7478-3

Literatura

1. Wulf D. Cardiac surgery and the coagulation system. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2000;13:27–34.
2. Shore-Lessersson L, Gravlee GP, Horrow JP. Coagulation management during cardiopulmonary bypass. In: Hensley FA, et al. *A practical approach to cardiac anesthesia*. Philadelphia: LWW 2003: 504–509.
3. Shore-Lessersson L, Gravlee GP. Anticoagulation for cardiopulmonary bypass. In: Hensley FA, et al. *A practical approach to cardiac anesthesia*. Philadelphia: LWW 2003:423–463.
4. Holloway PAH. POCT in intensive care. In: Kost GJ, et al. *Principles and practice of point-of-care testing*. Philadelphia: LWW 2002:133–156.
5. Samama CM. Assessment of the coagulation in perioperative setting. Refresher course lecture. *ESA Annual Meeting*. Vienna 2000:22–31.
6. Despotis GJ, Joist H, Goodnough LT. Monitoring of hemostasis in cardiac surgical patients: impact of POCT on blood loss and transfusion outcomes. *Clinical Chemistry* 1997;1:43–47.
7. Prisco D, Panciccia R. Point-of-care testing of hemostasis in cardiac surgery. *Thrombosis Journal* 2003;1:1–10.
8. Roizen M.F. Preoperative evaluation. In: Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 6th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005:954–961.

-
9. Spiess BD. Coagulation dysfunction after cardiopulmonary bypass. In: Williams JP. ed. Postoperative management of the cardiac surgical patients. New York: Churchill Livingstone 1996:221–225.
 10. Mark JB, Slaughter TF. Coagulation Monitoring. In: Miller RD. Miller's Anesthesia. 6th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005:1338–1343.
 11. Kang YG, Martin DJ, Marquez JH, et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thromboelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985;64:888–896.
 12. Gravlee G. Predictive value of blood clotting tests in cardiac surgical patients. *Ann Thor Surg* 1994;58:216–221.
 13. Spiess BD, Tuman KJ, Mc Carthy RJ, et al. Thromboelastography as an indicator of post cardiopulmonary bypass coagulopathies. *J Clin Monitor* 1987;3:25–30.
 14. Von Kier S. Reduced hemostatic factor transfusion using heparinase modified thromboelastography during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1998;89:A911.
 15. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, Deperio M, et al. Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1999;88:312–319.
 16. Gillies BS, Spiess BD, Chandler W. Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution blood management program in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:168–173.
 17. Horáček M, Cvachovec K. The effect of cardiopulmonary bypass with hollow fibre membrane oxygenator on blood clotting measured by thromboelastography. *Physiol Res* 2002;51:141–150.