

Vliv biokompatibilně potaženého setu pro mimotělní oběh na hodnotu fibrinogenu stanoveného metodou TEG-funkční fibrinogen – předběžné výsledky

Ivo Fluger¹, Kateřina Maderová¹, Martin Šimek¹, Roman Hájek¹, Vladimír Lonský¹, Jana Zapletalová²

¹ Kardiochirurgická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc, ² Ústav lékařské biofyziky, Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc, Česká republika

Fluger I, Maderová K, Šimek M, et al. **Vliv biokompatibilně potaženého setu pro mimotělní oběh na hodnotu fibrinogenu stanoveného metodou TEG-funkční fibrinogen – předběžné výsledky.** *Cor Vasa* 2011;53:328–332.

Při použití mimotělního oběhu (MTO) se krev dostává do kontaktu s cizorodým povrchem. To způsobuje aktivaci řady kaskádových i buněčných systémů včetně aktivace koagulace. Ke zmírnění tohoto dopadu byly vyvinuty různé druhy biokompatibilně upraveného povrchu. Studovali jsme vliv heparinem potaženého setu pro MTO na hodnotu a funkci fibrinogenu, vyšetřenou pomocí TEG, oproti setu takto neupravenému. Porovnáním párových hodnot nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly.

Klíčová slova: Biokompatibilní povrch – Funkční fibrinogen – TEG – Koagulace – Mimotělní oběh

Fluger I, Maderová K, Šimek M, et al. **The effect of a biocompatible coated cardiopulmonary bypass system on fibrinogen levels as determined by the TEG Functional Fibrinogen method – preliminary results.** *Cor Vasa* 2011;53:328–332.

When cardiopulmonary bypass (CPB) is used, the blood comes into contact with foreign surfaces. It causes an activation of numerous cascade and cell systems, including coagulation. To diminish this impact, various types of biocompatible coated surfaces have been developed. We studied the effect of heparin-coated CPB systems on the level and function of fibrinogen as measured by TEG, compared with non-coated systems. No statistically significant differences between both groups were revealed by comparing paired data.

Key words: Biocompatible surface – Functional fibrinogen – TEG – Coagulation – Cardiopulmonary bypass

Adresa: MUDr. Ivo Fluger, Kardiochirurgická klinika, FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: iflug@t-email.cz

Úvod

Použití mimotělního oběhu (MTO) je běžnou součástí mnoha kardiochirurgických operací. Primární funkcí mimotělního oběhu je odvedení toku krve z přirozeného cévního řečiště plic a srdce do arteficiálního systému tak, aby mohl chirurg pracovat na bezkrevném poli a na zastaveném srdci. Plocha oxygenátoru a hadic systému pro mimotělní oběh dosahuje kolem 7 m² povrchu a při průměrné době MTO 45 min a průtoku krve 5 l/min se tedy krev setká s více než 1 500 m² cizorodého povrchu. Během mimotělního oběhu proto dochází k masivnímu kontaktu krve s cizorodým povrchem. Tento protražovaný kontakt je z výrazné části zodpovědný za aktivaci systémové zánětové odpovědi organismu se spouštěním řady prozánětlivých kaskádových i buněčných systémů, která se, přes totální

antikoagulaci heparinem, projevuje také aktivací koagulační a fibrinolytické kaskády.

Vývoj technologie MTO směřoval a nadále směřuje k potlačení této nežádoucí aktivace různými cestami. Jednou z nich je vývoj biokompatibilních materiálů, jimiž je povlečen systém pro mimotělní oběh a jejichž cílem je omezit kontaktní aktivaci kaskád a zmírnit systémovou zánětovou reakci, koagulační aktivaci, konsumpci i fibrinolýzu. Tyto systémy jsou založeny na různých způsobech modifikace povrchu.

Studie byla provedena na systému pro MTO biokompatibilně upraveném iontově navázaným heparinem potahujícím vnitřní povrch, a zajišťujícím tak dle firemních materiálů lepší hemokompatibilitu systému. Předpokládá se, že použití biokompatibilního potažení systému pro mimo-

Studie je podporována grantem MZČR č: NS9614-3/2008

tělní oběh zmenšuje prokoagulační aktivitu.¹ Prokoagulační aktivita způsobuje konsumpční koagulopatii a spouští fibrinolytický proces. Oba tyto děje mají pravděpodobně vliv nejen na konsumpci jednotlivých složek koagulačního systému, ale i na funkční kompatibilitu hemokoagulačního systému.²

Pro zhodnocení dopadu takto upraveného povrchu systému pro MTO jsme kromě tradičních koagulačních parametrů zvolili také tromboelastografii. Tato „bed-side“ monitorovací metoda ze skupiny viskoelastických technik nám dává možnost rychlého a přímého komplexního zhodnocení koagulace. V této studii jsme použili metodu TEG-Funkční fibrinogen, což je nově vyvinutá modifikace tromboelastografií. Je založena na zhodnocení podílu čistě plazmatické složky koagulačního systému na tromboelastografické křivce po vyřazení složky trombocytární. Výsledkem je tromboelastografická křivka, která je daná pouze aktivitou fibrinogenu, jako konečného produktu plazmatických koagulačních systémů. Tato metoda je schopna zachytit změny, ovlivňující funkci fibrinogenu.³

Metodika

Do studie jsme zařadili 60 elektivních pacientů, operovaných pro ischemickou chorobu srdeční, s plánovaným použitím MTO. Do studie byli zařazeni pouze pacienti bez známé koagulopatie či hepatopatie s přerušnou antiagregační medikací více než týden před operací. Po schválení lokální etikou komisí a podepsání informovaného souhlasu byli tito pacienti randomizováni a přiřazeni do skupiny s biokompatibilně potaženým systémem pro mimotělní oběh (skupina COA, $n = 30$ pacientů), či do skupiny s konvenčním (nepotaženým) okruhem (skupina non-COA, $n = 30$ pacientů). Pro vedení MTO byl použit systém Medos Hilite 7000 s potažením vnitřního povrchu iontově navázaným heparinem (Rheoparine), nebo bez tohoto potažení.

Byla provedena standardní koagulační vyšetření – hodnoty trombocytů, INR, aPTT a D-dimerů, koncentrace fibrinogenu dle von Claussovy metody a bylo provedeno vyšetření tromboelastografem. Dále byl stanoven funkční fibrinogen pomocí modifikace TEG. Všechna tato vyšetření byla v obou skupinách provedena ve třech časových intervalech. První odběr byl proveden po úvodu do celkové anestezie a po kanylaci centrální žíly před systémovým podáním heparinu. Další odběr byl proveden za dvě hodiny po operaci po přijetí na jednotku intenzivní péče. Stejný postup byl zopakován druhý pooperační den. Byla zaznamenána doba MTO a doba příčné svorky na aortě. Dále byly sledovány krevní ztráty v den operačního výkonu a nutnost podání transfuzí během pobytu na pooperační jednotce intenzivní péče.

V obou skupinách byla stejně vedená anestezie – indukce midazolamem 0,07 mg/kg s úvodní dávkou sufentanilu 1 µg/kg, relaxace pancuroniem 0,16 mg/kg a vedení anestezie kombinací sufentanilu 1 µg/kg/h se sevofluranem 0,5–2% dle hemodynamické odpovědi. V obou skupinách byl použit stejný tekutinový management před mimotělním

oběhem i stejný priming během mimotělního oběhu. Management antikoagulace se rovněž nelišil – iniciační dávka heparinu 3 mg/kg k dosažení ACT 400, při poklesu pod 400 byla přidána doplňková dávka heparinu 1 mg/kg. Pro vedení MTO byl použit stejný přístroj – Stöckert S3 s rotační pumpou.

Statistická analýza byla provedena s použitím software SPSS v.15 (SPSS Inc., Chicago, USA). Párová data byla porovnána pomocí Wilcoxonova párového testu. Ke korelační analýze byla použita Spearmanova, resp. Pearsonova korelační analýza v závislosti na normalitě dat. K porovnání souborů COA a non-COA v kvantitativních parametrech byl použit Mannův-Whitneyův U-test, distribuce pacientů podle pohlaví byla porovnána pomocí Fisherova exaktního testu. Vzhledem k nenormální distribuci hodnot měřených parametrů a vzhledem k přítomnosti extrémních hodnot v datech byly ke zpracování dat použity neparametrické metody. Všechny testy byly dělány na hladině významnosti 0,05.

Výsledky

Skupiny COA a non-COA se významně nelišily ani podle věku (COA: medián 70, průměr 68,6 let, SD 8,5; non-COA: medián 66, průměr 66,7 let, SD 8,5; $p = 0,384$, Studentův t-test) ani v distribuci pacientů podle pohlaví (skupina COA: 24 mužů, 6 žen; skupina non-COA: 28 mužů, 2 ženy; $p = 0,254$, χ^2 test). Signifikantní rozdíl mezi skupinami nebyl zjištěn ani v délce MTO (COA: medián 61,5, průměr 65,9 min, SD 19,1; non-COA: medián 63,5, průměr 63,2 min, SD 16,5, $p = 0,555$, Studentův t-test) a čase uzavěru aorty svorkou (COA: medián 40, průměr 40,6 min, SD 12,6; non-COA: medián 38, průměr 37,5 min, SD 8,8; $p = 0,406$, Mannův-Whitneyův test).

Při sledování vývoje hodnot jsme v obou skupinách porovnáním párových hodnot zaznamenali velmi podobné změny fibrinogenu i funkčního fibrinogenu.

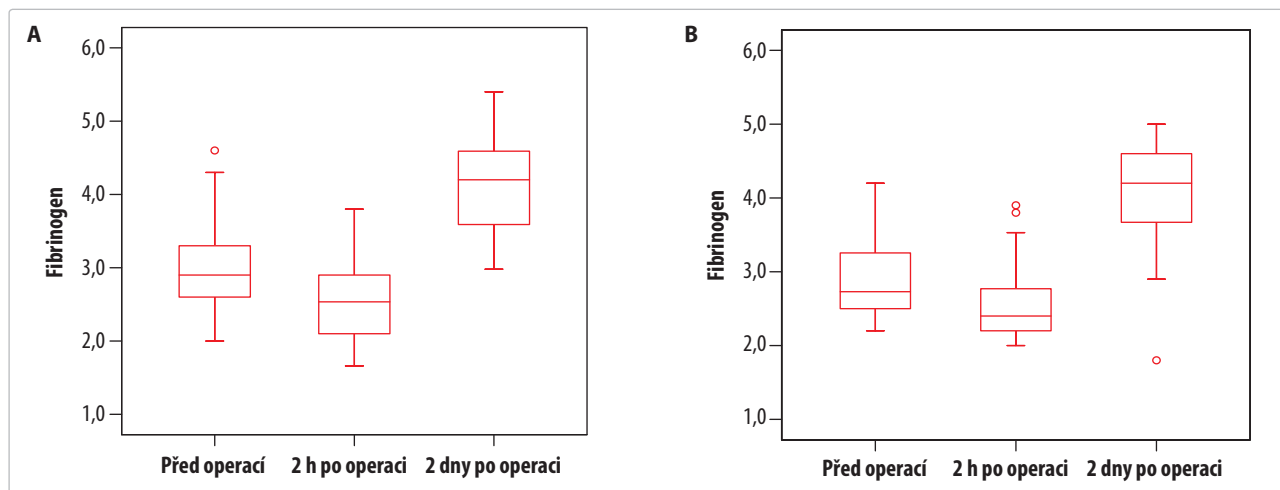
Ve skupině COA jsme prokázali významně nižší hodnoty fibrinogenu dvě hodiny po operaci oproti hodnotám předoperačním a následně významně vyšší hodnoty druhý pooperační den (fibrinogen, medián: 2,90/2,44/4,20; $p < 0,0001$) (obrázek 1A).

Ve skupině non-COA jsme došli k podobným výsledkům – prokázali jsme také signifikantně nižší hodnoty fibrinogenu dvě hodiny pooperačně oproti hodnotám předoperačním a následně signifikantně vyšší hodnoty druhý pooperační den (fibrinogen, medián: 2,73/2,40/4,20; $p < 0,0001$) (obrázek 1B).

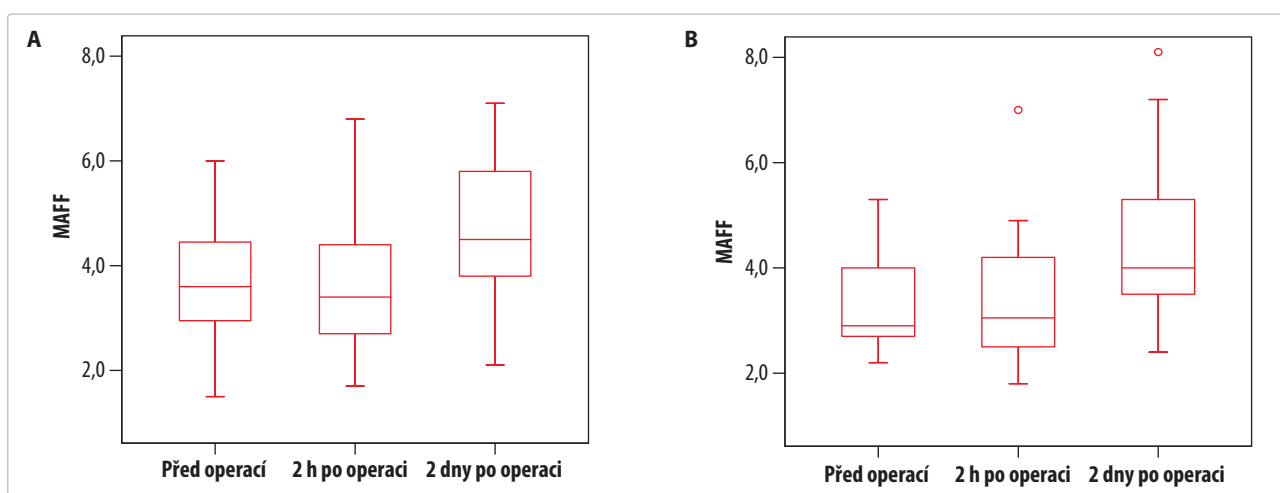
Rovněž hodnoty fibrinogenu, získané pomocí metody TEG modifikací funkčního fibrinogenu vykazují velmi podobné výsledky.

Ve skupině COA jsme prokázali nesignifikantně nižší hodnoty funkčního fibrinogenu (MAFF) dvě hodiny po operaci oproti hodnotám předoperačním a následně signifikantně vyšší hodnoty druhý pooperační den (MAFF, medián: 3,60/3,40/4,50; $p < 0,0001$) (obrázek 2A).

Ve skupině non-COA jsme našli hodnoty funkčního fibrinogenu nejprve bez signifikantních změn mezi hodno-



Obrázek 1 Vývoj fibrinogenu ve skupině COA (A) a ve skupině non-COA (B)



Obrázek 2 Vývoj funkčního fibrinogenu ve skupině COA (A) a ve skupině non-COA (B)

tami předoperačními a dvě hodiny po operaci a následně pak signifikantně vyšší hodnoty druhý pooperační den (MAFF, medián: 2,90/3,05/4; $p = 0,0005$) (obrázek 2B).

Můžeme tedy konstatovat, že po snížení koncentrace fibrinogenu i funkčního fibrinogenu dvě hodiny po operaci dochází druhý den k signifikantnímu vzestupu obou hodnot na hodnoty významně vyšší než předoperační.

Dále jsme sledovali kinetiku těchto změn v čase. K porovnání dynamiky změn parametrů v čase byla použita regresní analýza, byly prováděny testy rovnoběžnosti a testy shody regresních přímk (obrázky 3 a 4). Všechny testy vyšly nesignifikantně na hladině 0,05.

Nakonec jsme porovnali mezi sebou předoperační hodnoty fibrinogenu a funkčního fibrinogenu v obou souborech (obrázek 5). Vzorky byly tedy odebrány ještě před kontaktem s MTO, abychom vyloučili možné ovlivnění fibrinogenu kontaktem s MTO. Zjistili jsme, že pro sloučený soubor prokázala Spearmanova korelační analýza středně silnou pozitivní korelaci mezi předoperačními hodnotami fibrinogenu a MAFF ($n = 60$, $r = 0,408$; $p = 0,002$).

Dále jsme v obou skupinách sledovali krevní ztráty a nutnost podání transfuzí na pooperační jednotce intenzivní péče (tabulka 1). Transfuze byla podána při poklesu

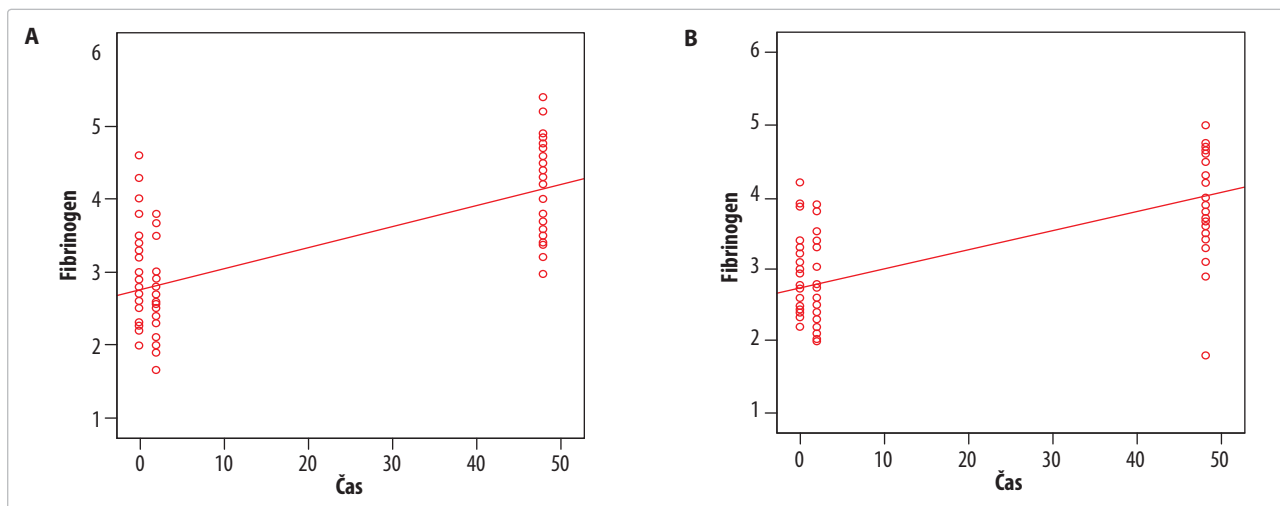
hemoglobinu pod 80 g/l. Při použití χ^2 testu jsme mezi soubory COA a non-COA neprokázali signifikantní rozdíl v podaných transfuzích ($p = 0,612$).

Diskuse

Biokompatibilní úpravy povrchů pro MTO jsou známy již déle než třicet let a stále se vyvíjejí.^{1,3,4} Mnoho studií^{5,6} prokázalo snížení systémové zánětlivé reakce při použití MTO, a to ve větší míře než příznivý účinek na koagulační

Tabulka 1 Nutnost podání transfuzí ve skupinách COA a non-COA

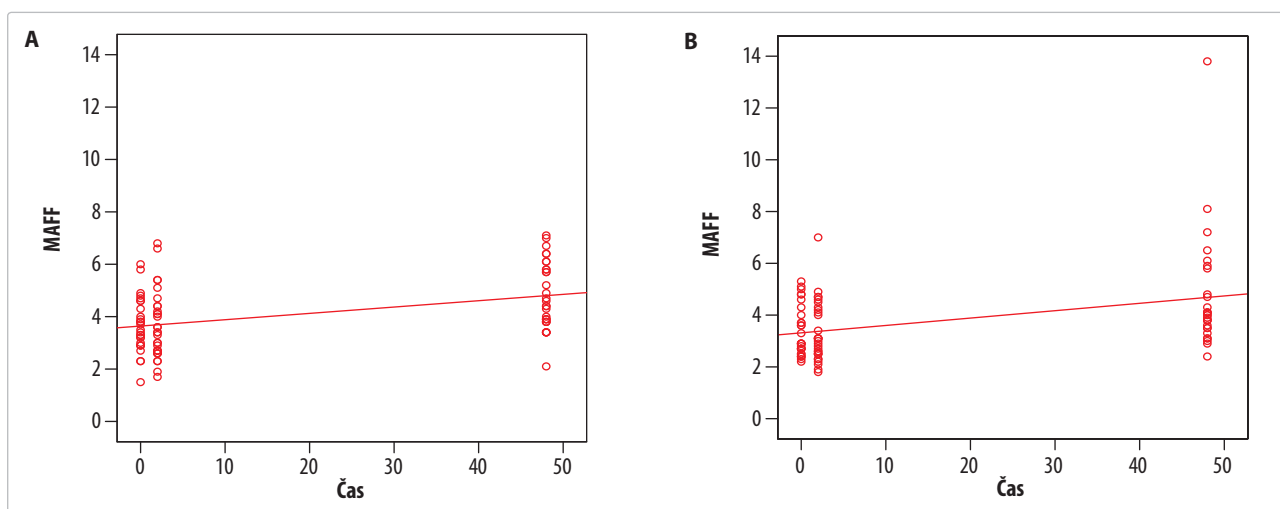
			Transfuze		Celkem
			ne	ano	
Soubor	COA	Počet, %	20 80,0 %	5 20,0 %	25 100,0 %
	non-COA	Počet, %	20 74,1 %	7 25,9 %	27 100,0 %
Celkem		Počet, %	40 76,9 %	12 23,1 %	52 100,0 %



Obrázek 3 Vývoj hodnot fibrinogenu v čase. A) Regresní přímka fibrinogenu ve skupině COA; B) Regresní přímka fibrinogenu ve skupině non COA

Rovnice regresní přímky: COA, změna fibrinogenu v čase: $\text{fibrinogen} = 2,753 + 0,029 \cdot \text{čas}$, $R^2 = 0,513$

Non-COA, změna fibrinogenu v čase: $\text{fibrinogen} = 2,739 + 0,027 \cdot \text{čas}$, $R^2 = 0,485$



Obrázek 4 Vývoj hodnot MAFF v čase. A) Regresní přímka MAFF ve skupině COA; B) Regresní přímka MAFF ve skupině non COA

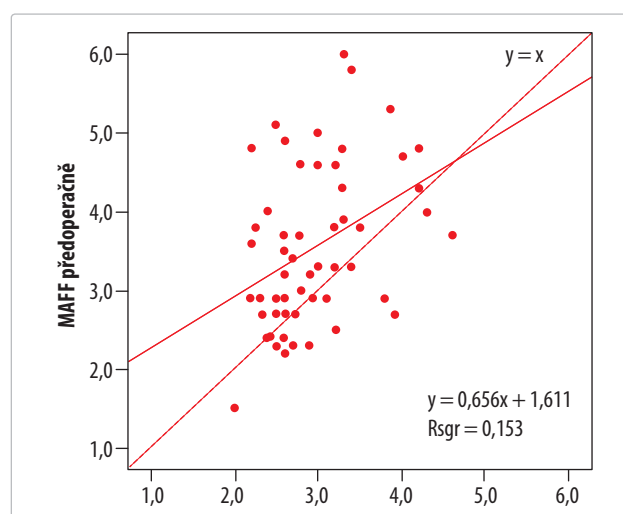
Rovnice regresní přímky: COA, změna MAFF v čase: $\text{MAFF} = 3,641 + 0,024 \cdot \text{čas}$, $R^2 = 0,170$

Non-COA, změna MAFF v čase: $\text{MAFF} = 3,315 + 0,029 \cdot \text{čas}$, $R^2 = 0,145$

systém.^{4,7,8} Nenalezli jsme ale klinickou studii, zaměřenou přímo na dopad biokompatibilního povrchu na koagulaci, používající technologii TEG-funkční fibrinogen.

Studie Gorman⁹ prokazuje, že povrchově navázaný heparin nemá větší aditivní ochranný vliv na proteiny koagulační kaskády než je účinek, dosažený standardní systémově podanou dávkou heparinu.

Protektivní vliv biokompatibilních povrchů na koagulaci zůstává kontroverzní, jak ukazuje systematická přehledová studie Ranuccio¹⁰ analyzující 36 randomizovaných studií. Z příznivých klinických dopadů stojí za zmínku popisované snížení incidence pooperačně vzniklé fibrilace síní a kratší pobyt na JIP. To ale nebylo předmětem naší studie. Meta-analýza Mangoushe,¹¹ zabývající se klinickým dopadem biokompatibilních setů potažených heparinem u různých typů srdečních operací, prokazuje snížení potřeby transfuze o 20 % a taktéž snížení nutnosti revizí pro krvácení.



Obrázek 5 Korelace mezi hodnotami fibrinogenu a funkčního fibrinogenu

Tabulka 2 Krevní ztráty pozorované ve skupinách COA a non-COA

Soubor	N	Minimum	Maximum	Medián	Průměr	SD
COA	28	450	1 450	610,0	660,4	206,2
non-COA	30	300	1 610	620,0	744,3	385,4
Celkem	58	300	1 610	610,0	703,8	312,3

Nenachází však vliv na mortalitu, ischemické mozkové či kardiální příhody, ani na délku hospitalizace.

V naší studii jsme také neprokázali příznivý dopad na potřebu transfuzí. Studovali jsme fibrinogen jako předstupeň konečného produktu koagulační kaskády. Očekávali jsme, že popisovaný příznivý účinek biokompatibilně potaženého okruhu MTO se projeví zejména menším ovlivněním funkčního fibrinogenu ve skupině COA. Tento předpoklad však nebyl potvrzen – naše předběžné výsledky neprokazují významné rozdíly mezi skupinami. Nelze vyloučit, že vliv bude pravděpodobně výraznější u delších výkonů při delších časech MTO, kdy dochází k protrahovanému kontaktu s cizorodým povrchem.

Naše výsledky potvrzují nálezy Wagnera⁸ a Gormana,⁹ kteří příznivý vliv na koagulaci při použití heparinem potaženého okruhu také neprokázali.

V budoucnu bude jistě zajímavé ověřit dopad biokompatibilních povrchů, založených na jiné bázi, na koagulaci, či studii rozšířit o sledování markerů trombocytární adheze, protrombinové fragmenty a o sledování adheze proteinů na materiál okruhů MTO.

Výsledky uvedené studie jsou předběžné. Ve studii budeme dále pokračovat.

Závěr

Podle našich předběžných výsledků nemá biokompatibilní potažení okruhu pro mimotělní oběh heparinem významný vliv na hodnotu ani funkční kompetenci fibrinogenu. Rovněž nebyl zaznamenán vliv na hodnotu D-dimerů ani na množ-

ství krevních ztrát. Korelace mezi hodnotou fibrinogenu, určenou von Claussovou metodou, a hodnotou funkčního fibrinogenu, stanovenou pomocí TEG-FF, je nízká.

Literatura

1. Deptula J, Glogowski K, Merrigan K, et al. Evaluation of biocompatible cardiopulmonary bypass circuit use during pediatric open heart surgery. *J Extra Corpor Technol* 2006;38:22–26.
2. Koh SC, Chew CY, Viegas OA, et al. Influence of circulating D-dimer levels on assays of fibrinogen. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23:856–860.
3. Gunaydin S, McCusker K, Vijay V, et al. Comparison of polymethoxyethyl-acrylate-coated circuits with leukocyte filtration and reduced heparinization protocol on heparin-bonded circuits in different risk cohorts. *Perfusion* 2006;21:329–342.
4. Deptula J, Glogowski K, Merrigan K, et al. Evaluation of biocompatible cardiopulmonary bypass circuit use during pediatric open heart surgery. *J Extra Corpor Technol* 2006;38:22–26.
5. Carroll R.C., Craft R.M., Chavez J., et al. Measurement of functional fibrinogen levels using the thrombelastograph. *J Clin Anesth* 2008;20:186–190.
6. Pappalardo F, Della Valle P, Crescenzi G, et al. Phosphorylcholine coating may limit thrombin formation during high-risk cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2006;81:886–891.
7. Borowiec J, Thelin S, Bagge L, et al. Heparin-coated circuits reduce activation of granulocytes during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:642–647.
8. Fosse E, Moen O, Johnson E, et al. Reduced complement and granulocyte activation with heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994;58:472–477.
9. Jameel S, Colah S, Klein A. Recent advances in cardiopulmonary bypass techniques. *Cont Educ Anaesth Crit Care Pain* 2010;10:20–23.
10. Wagner WR, Johnson PC, Thompson KA, Marrone GC. Heparin coated cardiopulmonary bypass circuits: hemostatic alteration and postoperative blood loss. *Ann Thorac Surg* 1994;58:734–740.
11. Gorman RC, Ziats NP, Rao AK, et al. Surface-bound heparin fails to reduce thrombin formation during clinical cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1–12.
12. Ranucci M., Balduini A., Ditta A., et al. A systematic review of biocompatible cardiopulmonary bypass circuits and clinical outcome. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1311–1319.
13. Mangoush O, Purkayastha S, Haj-Yahia S, et al. Heparin-bonded circuits versus nonheparin-bonded circuits: an evaluation of their effect on clinical outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:1058–1069.

Došlo do redakce 23. 5. 2011

Přijato 23. 5. 2011