

Existuje vzťah medzi zápalovými markermi, oxidačným stresom a pooperačnou fibriláciou predsiení?

F. Sabol¹, M. Jakubová², P. Mitro³, A. Bomba⁴, A. Chmelárová⁴, D. Petrášová⁴, B. Stančák³, V. Nagy⁵, P. Török², A. Šebová⁶

¹ Klinika srdcovej chirurgie VÚSCH, a.s., Košice, Slovenská republika, prednosta MUDr. František Sabol, PhD.

² Klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny VÚSCH, a.s., Košice, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Pavol Török, CSc.

³ Klinika kardiológie VÚSCH, a.s., Košice, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Branislav Stančák, CSc.

⁴ Ústav experimentálnej medicíny Lekárskej fakulty UPJŠ Košice, Slovenská republika, prednosta MUDr. Alojz Bomba, DrSc.

⁵ Urologická klinika Lekárskej fakulty UPJŠ a UN L. Pasteura Košice, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Ladislav Valanský, PhD.

⁶ Klinika rádiodiagnostiky a nukleárnej medicíny UPJŠ a UN L. Pasteura Košice, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Tatiana Jurgová, CSc.

Súhrn: Úvod: Fibrilácia predsiení (FP) je jednou z najčastejších komplikácií po operácii srdca. Cieľom práce bolo overiť, či existuje vzťah medzi markermi zápalu, oxidačným stresom a pooperačnou arytmiou. Metodika: 45 pacientov s ischemickou chorobou srdca (12 žien a 33 mužov, priemerný vek $62,3 \pm 9,4$ rokov) podstúpilo chirurgickú revaskularizáciu myokardu. Peroperačne bol mimotelový obeh (ECC) použitý u 30 pacientov, bez mimotelového obehu bolo revaskularizovaných 15 pacientov. V období prvých 3 pooperačných dní bol stanovený výskyt a dĺžka trvania FP, laboratórne markery zápalu (CRP, leukocyty, TNF α), marker oxidačného stresu (malondialdehyd – MDA). Výsledky: Demografické údaje a pridružené ochorenia boli u týchto pacientov podobné. Vznik FP sme dokumentovali u 30 pacientov (66,7 %). U pacientov s pooperačnou FP boli významne vyššie hladiny zápalových parametrov (leukocyty $13,6 \pm 3,6$ vs $11,3 \pm 3,6$; $14,7 \pm 3,9$ vs $12,5 \pm 2,9$; $13,7 \pm 4,1$ vs $11,4 \pm 13,7$; $p \leq 0,05$; CRP $138,1 \pm 41,1$ vs $69,9 \pm 25,8$; $p \leq 0,001$; TNF α $11,3 \pm 14,3$ vs $8,7 \pm 3,6$; $12,1 \pm 14,5$ vs $8,7 \pm 3,1$; $p \leq 0,05$) v porovnaní s pacientmi, u ktorých sa FP nevyskytla. Hodnoty MDA sa významne nelíšili. Záver: Pacienti s pooperačne prítomnou fibriláciou predsiení mali vyššie hladiny zápalových markerov v porovnaní s pacientmi so sínusovým rytmom, avšak nevýznamné rozdiely v hladinách markeru oxidačného stresu.

Kľúčové slová: fibrilácia predsiení – operácie srdca – markery zápalu – oxidačný stres – pooperačná arytmia

Is there a relationship between inflammatory markers, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation?

Summary: Introduction: Atrial fibrillation (AF) is one of the most common complications following heart surgery. The aim of this work was to verify the relationship between inflammatory markers, oxidative stress and postoperative arrhythmia. Methods: 45 patients with ischemic heart disease (12 women and 33 men, mean age 62.3 ± 9.4 years) underwent surgical myocardial revascularization. The extracorporeal circulation (ECC) was used in 30 patients, without ECC was 15 patients. During the first 3 postoperative days was determining the incidence and duration of the AF, laboratory markers of inflammation (CRP, leukocytes, TNF α), malondialdehyde (MDA). Results: Demographic data and associated disease were in this patients similar. The incidence of AF we documented in 30 patients (66.7%). In patients with postoperative AF were significantly higher levels of inflammatory markers (leukocytes 13.6 ± 3.6 vs 11.3 ± 3.6 ; 14.7 ± 3.9 vs 12.5 ± 2.9 ; 13.7 ± 4.1 vs 11.4 ± 13.7 ; $p \leq 0.05$; CRP 138.1 ± 41.1 vs 69.9 ± 25.8 ; $p \leq 0.001$; TNF α 11.3 ± 14.3 vs 8.7 ± 3.6 ; 12.1 ± 14.5 vs 8.7 ± 3.1 ; $p \leq 0.05$) compared with patients who were free from AF. Values of MDA were not significantly different. Conclusion: Patients with postoperative atrial fibrillation were higher levels of inflammatory markers compared with patients with sinus rhythm but no significant differences in the levels of oxidative stress.

Key words: atrial fibrillation – heart surgery – inflammatory markers – oxidative stress – postoperative arrhythmia

Úvod

Fibrilácia predsiení (FP) je považovaná za najčastejšie sa vyskytujúcu arytmiu po kardiochirurgických operáciách [1]. Je prítomná u 10–65 % pacientov po operáciách srdca [2], častejšie po operáciách chlopni a kombinovaných výkonoch ako po koronárnych rekonštrukciách (CABG) [10]. Napriek zlepšujúcim sa anesteziologickým a chirurgickým technikám sa jej výskyt

stále zvyšuje [7], preto sa v ostatných rokoch stala predmetom záujmu a intenzívneho výskumu.

Elektrofyzologická podstata pooperačnej fibrilácie predsiení nie je úplne objasnená. Patofyziologické procesy, ktoré sa podieľajú na rozvoji pooperačnej FP, sú multifaktoriálne (ischemické poškodenie myokardu predsiení, trauma po chirurgickom reze, autonómna nerovnováha v pooperač-

nom období a i.) [3]. Vedenie vzruchu v predsieniach môže do istej miery ovplyvniť aj zápal, a to tým, že uľahčí vznik reentry, a predisponuje tak k vývoju pooperačnej arytmie [6,9].

Pacienti s pooperačnou FP majú takmer 3-krát vyššie riziko embólie do centrálného nervového systému [1], táto arytmia býva tiež častou príčinou rehospitalizácie po kardiochirurgických operáciách [2].

Metodika

Na Klinike anestéziológie a intenzívnej medicíny VÚSCH, a. s. v Košiciach sme počas prvých 3 pooperačných dní sledovali výskyt pooperačnej fibrilácie predsiení u pacientov po kardiochirurgickej revaskularizácii myokardu. Súbor tvorilo 45 pacientov (12 žien a 33 mužov; priemerný vek $62,3 \pm 9,4$ rokov). Pacienti boli rozdelení do 2 skupín podľa toho, či boli operovaní s použitím klasického mimotelového obehu (ECC), $n = 30$, alebo boli operovaní bez použitia mimotelového obehu (bez ECC), $n = 15$. Demografické údaje a pridružené ochorenia boli u týchto pacientov podobné.

Štatistická analýza

Intervalové premenné sú uvádzané ako aritmetický priemer $\pm$ stredná chyba priemeru. Rozdiel medzi kvantitatívnymi parametrami medzi súbormi sme hodnotili pomocou nepárového Studentovho t-testu. V prípade, že boli významné rozdiely medzi rozptylmi, použili sme Mannov-Whitneyho U-test.

Na hodnotenie korelácií premenných v súbore pacientov s ICHS sme použili binárnu logistickú regresnú analýzu. Pri všetkých vykonávaných štatistických hodnoteniach a testoch bola zvolená hladina významnosti $p < 0,05$, prípadne nižšia.

Výsledky

Vznik pooperačnej FP sme zaznamenali u 30 pacientov, čo predstavuje 66,7 %. Priemerná dĺžka trvania fibrilácie predsiení u pacientov operovaných bez použitia mimotelového obehu bola $3,5 \pm 6,3$ hod, u pacientov operovaných s použitím mimotelového obehu $6,6 \pm 6,9$ hod. Trend k dlhšiemu trvaniu pooperačnej arytmie bol v ECC skupine, ale rozdiel nebol štatisticky významný. Fibrilácia predsiení sa vyskytla častejšie u pacientov operovaných s použitím štandardného mimotelového obehu (23 vs 8 pacientov). Aj keď je rozdiel evidentný, štatistická významnosť dosiahnutá nebola. Výskyt tejto arytmie predĺžil hospitalizáciu na Klinike anestéziológie a inten-

zívnej medicíny. U pacientov sme zistili signifikantné rozdiely v hladinách zápalových markerov (leukocyty, CRP, TNF α), čo je znázornené v tab. 1. Signifikantne vyššie hodnoty zápalových markerov boli prítomné u pacientov operovaných s použitím štandardného mimotelového obehu v porovnaní s pacientmi operovanými bez použitia mimotelového obehu. V sledovanej populácii sme nezistili signifikantné rozdiely medzi jednotlivými skupinami v hladinách sérového kália, kreatínkinázy (CK), MB – frakcie kreatínkinázy (CK-MB) a malondialdehydu (MDA).

Zistili sme koreláciu medzi dĺžkou trvania FP a TNF α v 1. aj 2. pooperačný deň ($r = 0,37$, $p = 0,012$) (graf 1), ($r = 0,37$, $p = 0,013$) (graf 2). Nasledujúce sledované parametre (kálium, CK, CK-MB, MDA) na vznik pooperačnej fibrilácie predsiení vplyv nemali.

Diskusia

Základnou funkciou mimotelového obehu je zachovať cirkuláciu krvi a oxygenáciu organizmu, teda nahradiť

Tab. 1. Základné charakteristiky pacientov po chirurgickej revaskularizácii myokardu.

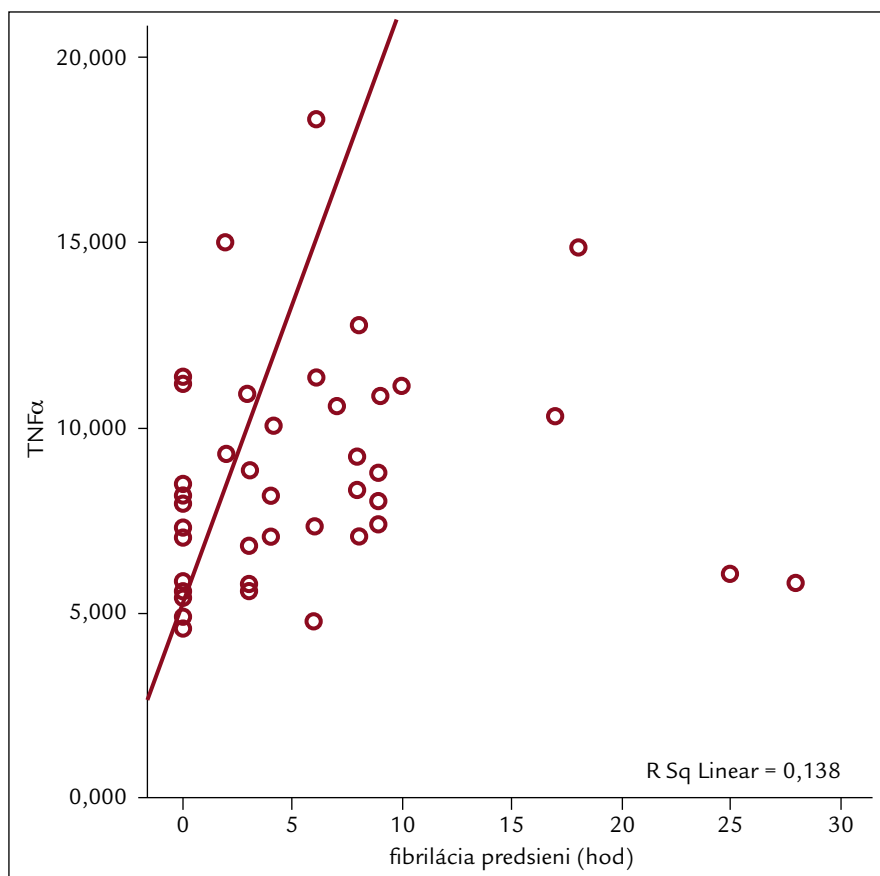
	Bez ECC (n = 15)	ECC (n = 30)	Štatistická významnosť
vek (roky)	61,9 $\pm$ 7,7	62,5 $\pm$ 10,2	NS
pohlavie			
ženy n (%)	5 (33,3 %)	7 (13,3 %)	NS
muži n (%)	10 (66,7 %)	23 (76,7 %)	NS
BMI (kg/m ²)	28,6 $\pm$ 4,4	29,4 $\pm$ 4,3	NS
pooperačné dáta			
kálium (min) (mmol/l)	3,6 $\pm$ 0,2	3,8 $\pm$ 0,3	NS
CRP (mg/l)	69,9 $\pm$ 25,8	138,1 $\pm$ 41,1	$p \leq 0,001$
leukocyty ($\times 10^9/l$) deň operácie	11,3 $\pm$ 3,6	13,6 $\pm$ 3,6	$p \leq 0,05$
leukocyty ($\times 10^9/l$) 1. pooperačný deň	12,5 $\pm$ 2,9	14,7 $\pm$ 3,9	$p \leq 0,05$
leukocyty ($\times 10^9/l$) 2. pooperačný deň	11,4 $\pm$ 13,7	13,7 $\pm$ 4,1	$p \leq 0,05$
TNF α 1. pooperačný deň	8,7 $\pm$ 3,6	11,3 $\pm$ 14,3	$p \leq 0,05$
TNF α 2. pooperačný deň	8,7 $\pm$ 3,1	12,1 $\pm$ 14,5	$p \leq 0,05$
MDA (μ mol/g) 1. pooperačný deň	0,9 $\pm$ 0,4	1,0 $\pm$ 0,5	NS
MDA (μ mol/g) 2. pooperačný deň	0,9 $\pm$ 0,4	0,9 $\pm$ 0,3	NS
CK (μ kat/l)	6,3 $\pm$ 4,0	10,7 $\pm$ 9,3	NS
CK-MB (μ kat/l)	0,9 $\pm$ 1,4	0,6 $\pm$ 0,8	$p \leq 0,05$
výskyt pooperačnej FP (n)	8	23	NS
celkové trvanie FP (hod)	3,5 $\pm$ 6,3	6,6 $\pm$ 6,9	NS
dĺžka hospitalizácie (dni)	3,7 $\pm$ 1,4	4,4 $\pm$ 2,3	NS

ECC – extracorporeal circulation – mimotelový obeh, BMI – body mass index, CRP – C-reaktívny proteín, TNF α – tumor nekrotizujúci faktor α , MDA – malondialdehyd, CK – kreatínkináza, CK-MB – MB frakcia kreatínkinázy, FP – fibrilácia predsiení

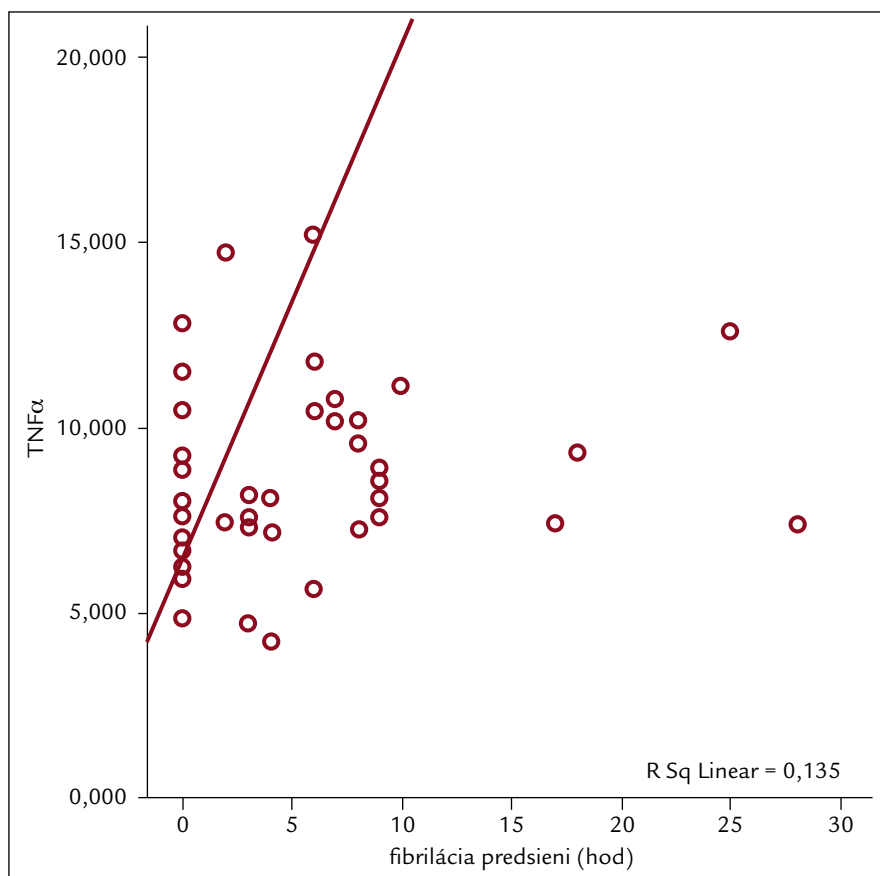
funkciu srdca a pľúc v čase zastavenia srdca počas kardiochirurgického výkonu. Už v roku 1981 opísal Kirklin nežiaduce účinky mimotelového obehu spôsobujúce systémovú zápalovú reakciu organizmu [11]. Pri kontakte krvi so syntetickým povrchom mimotelového obehu nastáva aktivácia proteínových a bunkových zložiek krvi [8]. Pooperačne sú prítomné zvýšené hladiny zápalových cytokínov (TNF α), interleukínov (IL-1 β , IL-6, IL-8), trombocytov aktivujúcich faktory selektíny, kyslíkových radikálov a ďalších faktorov [5,12].

TNF α patrí medzi polypeptidové prozápalové cytokíny produkované makrofágmi a monocytmi. Pôsobí ako silný pyrogén, aktivuje neutrofile a cieвне endotelové bunky. Brasil et al, ale aj Paparella et al popísali signifikantne zvýšené hladiny TNF α u pacientov po chirurgickej revaskularizácii myokardu operovaných pomocou ECC v porovnaní s pacientmi operovanými bez ECC. Hodnoty sérového TNF α boli vyššie v 1. aj v 2. pooperačný deň [12,13]. Strüber et al hodnotil TNF α -1 a TNF α -2 u pacientov operovaných pomocou ECC s pacientmi operovanými bez použitia ECC. Dokumentovali trojnásobný nárast TNF α -1 u pacientov v ECC skupine, podobný výsledok bol aj u TNF α -2 [14].

Za prediktor pooperačnej FP možno považovať zvýšenie hladiny C-reaktívneho proteínu [14], ale aj leukocytózu [17]. Elevované zápalové markery pri pooperačnej arytmií popísali aj iné práce [4,6,8,9,12,15,17–20], čo je v súlade s našimi výsledkami. Tieto štúdie naznačovali, že hoci je mimotelový obeh hlavným faktorom aktivácie komplementového systému v kardiochirurgii, na spustení obranných reakcií organizmu sa podieľajú i ďalšie faktory: trauma po chirurgickom reze, dĺžka trvania tkanivovej ischémie a následnej reperfúzie, hypotermia, nepulzný krvný tok, vplyv heparínu a protamínu, relatívna anémia, ale aj negatívny efekt podaných krvných derivátov [4,29]. Zápal, ktorý vzniká u pa-



Graf 1. Priemerné hodnoty TNF α 1. pooperačný deň u pacientov s FP.



Graf 2. Priemerné hodnoty TNF α 2. pooperačný deň u pacientov s FP.

cientov po operácii srdca s použitím mimotelového obehu, môže do istej miery ovplyvňovať vedenie vzruchov v predsieňach, a teda viesť k vzniku pooperačnej FP [6,9].

V rámci vplyvu oxidačného stresu je možné hodnotiť antioxidačnú schopnosť pečene prostredníctvom koncentrácie antioxidačne pôsobiaceho tripeptidu glutatiónu (GSH) v homogenáte pečene, prostredníctvom malóndialdehydu (MDA), ktorý je jedným z množstva nízkomolekulových produktov rozkladu lipidov, sa dá vyjadriť peroxidácia lipidov v pečeni [30].

Nižší výskyt pooperačnej FP sa popisuje u pacientov operovaných bez použitia mimotelového obehu [16,31]. Operácie srdca bez použitia mimotelového obehu sú vhodnejšie pre rizikových pacientov s pridruženými ochoreniami [21–23]. Ascione et al a Scott et al popísali nižšie krvné straty a s tým súvisiace redukované použitie krvných transfúzií [24,25]. V niektorých prácach sú uvádzané nižšie zápalové parametre bez použitia mimotelového obehu [24,26], iní signifikantné rozdiely vo svojej práci neudávali [27]. V našom sledovaní v skupine pacientov operovaných bez použitia mimotelového obehu trvala pooperačná FP kratšie ako u pacientov operovaných s použitím mimotelového obehu ($3,5 \pm 6,3$ hod vs $6,6 \pm 6,9$ hod). Pomerne vysoké zastúpenie pacientov s pooperačnou FP v ECC skupine bolo pravdepodobne spôsobené zaznamenaním každého, aj krátkeho paroxysmu pooperačnej arytmie.

Záver

Chirurgická revaskularizácia myokardu s použitím mimotelového obehu sa považuje za zlatý štandard pri viaccievnom koronárnom postihnutí [28]. Stále je však spájaná so vznikom systémovej zápalovej odpovede organizmu, ktorá môže byť do istej miery zodpovedná za vznik pooperačnej fibrilácie predsiení a môže viesť až k pooperačnému zlyhaniu orgánov [8].

Je potrebné hľadať nové stratégie liečby, ktoré by zabránili vzniku tejto arytmie a v prípade výskytu jej efektívnu a skorú terapiu [32]. Podľa v súčasnosti platných odporúčaní je u pacientov s vysokým rizikom pooperačnej FP vhodné profylaktické podávanie antiarytmík [33].

Jedným zo spôsobov, ako znížiť vznik systémovej zápalovej reakcie organizmu a redukovať výskyt pooperačnej fibrilácie predsiení je minimalizovať mimotelový obeh. Ďalšou možnosťou sú kardiochirurgické operácie bez použitia mimotelového obehu [21–23]. Modulácia zápalu bude pravdepodobne predstavovať terapeutický cieľ v krátkodobom horizonte a sľubnú cestu v prevencii pooperačnej arytmie.

Literatúra

- Villareal RP, Hariharan R, Liu BC et al. Post-operative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 742–748.
- Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1061–1073.
- Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G et al. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 795–801.
- Bharucha DB, Kowey PR. Management and prevention of atrial fibrillation after cardiovascular surgery. *Am J Cardiol* 2000; 85: 20D–24D.
- Lonský V. *Mimotělní oběh v klinické praxi*. Praha: Grada publishing 2004.
- Tselentakis EV, Woodford E, Chandy J et al. Inflammation effects on the electrical properties of atrial tissue and inducibility of postoperative atrial fibrillation. *J Surg Res* 2006; 13: 68–75.
- Hogue CW Jr, Hyder ML. Atrial fibrillation after cardiac operation: risks, mechanisms, and treatment. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 300–306.
- Hammon JW. Extracorporeal circulation: organ damage. In: Cohn LH (ed.). *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill 2008; 389–414.
- Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL et al. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111: 2881–2888.
- Podgoreanu MV, Mathew JP. Prophylaxis against postoperative atrial fibrillation: current progress and future directions. *JAMA* 2005; 294: 3140–3142.
- Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH et al. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 845–857.
- Paparella D, Yau T, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: patho-

physiology and treatment: an update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 232–244.

- Brasil LA, Gomes WJ, Salomão R et al. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 56–59.
- Strüder M, Cremer JT, Gohrbandt B et al. Human cytokine responses to coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1330–1335.
- Lo B, Fijnheer R, Nierich AP et al. C-reactive protein is a risk indicator for atrial fibrillation after myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1530–1535.
- Archbold RA, Curzen NP. Off-pump coronary artery bypass graft surgery: the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Heart* 2003; 89: 1134–1137.
- Abdelhadi RH, Gurm HS, Van Wagoner DR et al. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation post-operatively. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1176–1178.
- Lamm G, Auer J, Weber T et al. Post-operative white blood cell count predicts atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20: 51–56.
- Bruins P, Velthuis H, Yazdanbakhsh AP et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997; 96: 3542–3548.
- Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation and inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006; 27: 136–149.
- Buffolo E, Branco JN, Gerola LR et al. Off-pump myocardial revascularization: critical analysis of 23 years' experience in 3,866 patients. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 85–89.
- Chamberlain MH, Ascione R, Reeves BC et al. Evaluation of the effectiveness of off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients: an observational study. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1866–1873.
- Rastan AJ, Bittner HB, Gummert JF et al. On-pump beating heart versus off pump coronary artery bypass surgery-evidence of pump-induced myocardial injury. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 1057–1064.
- Ascione R, Liolyd CT, Underwood MJ et al. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1198–1204.
- Scott BH, Seifert FC, Glass PS et al. Blood use in patients undergoing coronary artery bypass surgery: impact of cardiopulmonary bypass pump, hematocrit, gender, age, and body weight. *Anesth Analg* 2003; 97: 958–963.
- Matata BM, Sosnowski AW, Galiñanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 785–791.
- Johansson-Synergren M, Nilsson F, Bengtsson A et al. Off-pump CABG reduces complement activation but does not significantly affect peripheral endothelial function: a prospective

randomized study. Scand Cardiovasc J 2004; 38: 53–58.

28. Athanasiou T, Aziz O, Mangoush O et al. Do off-pump techniques reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting? Ann Thorac Surg 2004; 77: 1567–1574.

29. Wagner R. Kardioanestezie a perioperační péče v kardiochirurgii. Praha: Grada Publishing 2009.

30. Uchiyama M, Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thio-

barbituric acid test. Anal Biochem 1978; 86: 271–278.

31. van Dijk D, Nierich A, Jansen E et al. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. Circulation 2001; 104: 1761–1766.

32. Jakubová M, Družbacká Ľ, Stančák B et al. Prečo vzniká fibrilácia predsiení po kardiochirurgických operáciách? Vnitř Lék 2011; 57: 92–96.

33. Camm AJ, Kirchhoff P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation:

the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31: 2369–2429.

MUDr. Marta Jakubová, PhD.

www.vusch.sk

e-mail: mjakubova@vusch.sk

Doručeno do redakce: 17. 2. 2012

Přijato po recenzi: 30. 6. 2012

www.kardiologickarevue.cz