

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Aleksandra Biedrzycka

PORÓWNANIE SATURACJI TKANKOWEJ PODCZAS TESTU OKLUZJI
PRZEPŁYWU U CHORYCH ZNIECZULANYCH PROPOFOLEM I
SEWOFLURANEM DO OPERACJI Z UŻYCIEM KRAŻENIA
POZAUSTROJOWEGO

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:

dr hab. n. med. Romuald Lango prof. nadzw. GUMed

Miejsce realizacji pracy:

Zakład Kardioanestezjologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Klinika Kardiochirurgii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Gdańsk 2014

Promotorowi mojej pracy,

chciałabym bardzo podziękować za wiarę w młodych ludzi, chęć do dzielenia się wiedzą i doświadczeniem, oraz umiejętność motywacji do pracy.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI.....	3
1. WSTĘP.....	6
1.1 Wprowadzenie.....	6
1.2 Podstawy biofizyczne spektrofotometrii w bliskiej podczerwieni.....	8
1.3 Oksymetria mózgowa.....	9
1.3.1. Zastosowanie oksymetrii mózgowej podczas operacji kardiologicznych.....	10
1.3.2. Zastosowanie monitorowania oksymetrii mózgowej podczas innych operacji.....	12
1.3.3. Wykorzystanie spektrofotometrii w bliskiej podczerwieni do oceny utlenowania innych narządów.....	13
1.4 Test okluzji przepływu.....	14
1.5 Zaburzenia perfuzji tkanek podczas operacji w krążeniu pozaustrojowym.....	20
1.6 Charakterystyka wykorzystanych w badaniu środków znieczulenia ogólnego.....	23
1.6.1 Propofol.....	23
1.6.2 Sewofluran.....	26
2. CEL PRACY.....	28
3. MATERIAŁ I METODY.....	29
3.1 Pacjenci.....	29
3.1.1. Kwalifikacja do badania.....	29
3.1.2. Randomizacja i przydział do grup.....	30
3.2 Metody.....	31
3.2.1 Postępowanie przedoperacyjne.....	31

3.2.2	Znieczulenie i postępowanie związane z krążeniem pozaustrojowym	31
3.2.3	Test Okluzji Przepływu (VOT).....	36
3.2.4	Badania pooperacyjne	38
3.2.5	Analiza statystyczna	39
4.	WYNIKI.....	40
4.1	Charakterystyka badanych grup	40
4.1.1	Parametry demograficzne.....	40
4.1.2.	Występowanie choroby wieńcowej i chorób współistniejących .	41
4.1.3.	Dane dotyczące operacji	41
4.2	Parametry charakteryzujące saturację tkankową i mikrokązenie.....	44
4.2.1.	Parametry charakteryzujące saturację tkankową	44
4.2.2.	Parametry mogące mieć wpływ na saturację tkankową.....	56
5.	OMÓWIENIE WYNIKÓW I Dyskusja	74
5.1.	Uwagi wstępne	74
5.2.	Ocena randomizacji i doboru chorych pod względem parametrów demograficznych oraz czynników związanych z operacją i znieczuleniem	75
5.3.	Omówienie wyników pomiarów saturacji tkankowej i jej zmian podczas testu okluzji przepływu oraz następującej po nim reperfuzji w zależności od stosowanego anestetyku.	77
5.3.1.	Wyjściowa wartość saturacji tkankowej.....	79
5.3.2.	Szybkość obniżania saturacji tkankowej i jej najniższe wartości podczas testu okluzji przepływu w zależności od anestetyku.....	79
5.3.3.	Zależność szybkości narastania saturacji tkankowej, czasu narastania i jej najwyższych wartości podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu od anestetyku	82

5.4. Omówienie wyników pomiaru saturacji tkankowej i jej zmian podczas testu okluzji przepływu oraz następującej po nim reperfuzji w zależności od etapu operacji.	82
5.4.1. Zależność wyjściowej wartości saturacji tkankowej od etapu operacji.....	85
5.4.2. Zmiany szybkości obniżania saturacji tkankowej i jej najniższych wartości podczas testu okluzji przepływu w zależności od etapu operacji.....	86
5.4.3. Wpływ etapu operacji na szybkość narastania saturacji tkankowej i jej najwyższe wartości oraz na czas narastania saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu	87
5.5. Analiza możliwości wpływu czynników determinujących perfuzję tkankową i transport tlenu na różnice między grupami w zakresie badanych parametrów oksymetrii tkankowej.	89
5.6. Ograniczenia metody badawczej.....	93
6. WNIOSKI.....	94
7. STRESZCZENIE.....	95
8. SUMMARY	99
9. BIBLIOGRAFIA	103
10. SPIS RYCIN I TABEL.....	115
10.1 Spis rycin.....	115
10.2 Spis tabel	118
Załącznik 1. Spis skrótów zastosowanych w pracy	119

1. WSTĘP

1.1 Wprowadzenie

Współczesna anestezjologia kładzie duży nacisk na monitorowanie stanu chorego, umożliwiające szybkie reagowanie i zapobieganie potencjalnym powikłaniom znieczulenia i niekorzystnym skutkom urazu operacyjnego. Optymalizacja bilansu tlenowego ustroju jest jednym z priorytetów postępowania zarówno w anestezjologii, jak i intensywnej terapii. U chorych z prawidłowym rzutem minutowym serca, za dostarczanie tlenu do tkanek i dystrybucję przepływu krwi odpowiedzialne jest przede wszystkim mikrokrążenie. Na przepływ w krążeniu systemowym podczas znieczulenia wpływają bardzo liczne czynniki, do których należą między innymi środki znieczulenia ogólnego.

Wobec braku łatwych do stosowania i jednocześnie rzetelnych parametrów bezpośrednio określających perfuzję tkanek, w praktyce jest ona oceniana pośrednio w oparciu o rozmaite parametry kliniczne i biochemiczne. Do parametrów tradycyjnie wykorzystywanych do oceny jakości perfuzji tkankowej należą: rzut minutowy serca, średnie ciśnienie tętnicze krwi, saturacja hemoglobiny tlenem we krwi tętnicy płucnej lub żyły głównej górnej, czas nawrotu kapilarnego, diureza godzinowa oraz stężenie mleczanu. Wszystkie wymienione parametry są źródłem ograniczonych informacji na temat utlenowania tkanek na poziomie mikrokrążenia i muszą być interpretowane w kontekście pozostałych. W piśmiennictwie dotyczącym funkcji układu krążenia podczas operacji serca i u chorych leczonych w oddziałach intensywnej terapii coraz więcej uwagi poświęca się technice spektroskopii w bliskiej podczerwieni (NIRS z ang. *near infrared spectroscopy*). Polega ona na ocenie miejscowej saturacji hemoglobiny tlenem w badanym obszarze, przy wykorzystaniu fali świetlnej o częstotliwości bliskiej podczerwieni. Umożliwia to pośrednią ocenę stanu miejscowego łożyska naczyniowego i utlenowania krwi w badanym narządzie. Samo oznaczenie stopnia wysycenia hemoglobiny tlenem, określane często jako saturacja tkankowa, nie jest jednak wystarczające do zidentyfikowania wczesnych zaburzeń mikrokrążenia, ze względu na występowanie mechanizmów kompensacyjnych.¹ Dlatego

do uzyskania danych lepiej odzwierciedlających stan mikrokrążenia zaproponowano rozszerzenie badania o test okluzji przepływu (VOT- *vascular occlusion test*), polegający na umieszczeniu czujników spektrofotometrycznych monitora NIRS ponad mięśniami kłębu kciuka lub innej okolicy i wykonywaniu serii pomiarów, podczas krótkotrwałego zatrzymania przepływu krwi poprzez zaciśnięcie naczyń za pomocą sfigmomanometru, a także w czasie następującej później reperfuzji.

1.2 Podstawy biofizyczne spektrofotometrii w bliskiej podczerwieni.

Metoda spektrofotometrii w bliskiej podczerwieni opiera się na wykorzystaniu prawa Lamberta-Beera, które określa zależność pomiędzy stężeniem poszukiwanej substancji, a zmianami natężenia promieniowania elektromagnetycznego o określonej długości fali, po jego przejściu przez badaną tkankę. Zmiany te wynikają z faktu, że część fotonów wyemitowanego promieniowania ulega absorpcji na chromoforach (gł. hemoglobinie, ale także mioglobinie i cytochromie C).¹ Oksygenacja tych chromoforów poprzez absorpcję części widma, zmienia intensywność przenikającego przez nie promieniowania elektromagnetycznego, a tym samym pozwala na obliczenie stopnia utlenowania hemoglobiny w tkankach badanego obszaru. Warunkiem zastosowania prawa Lamberta-Beera jest znajomość drogi jaką pokonuje foton, a ponieważ jej określenie jest w tym przypadku niezwykle trudne i zmienne osobniczo, aby ominąć tę przeszkodę często wykorzystuje się metody półilościowe, do których należy analiza zmian trendów wartości oksymetrycznych ocenianych przy pomocy techniki NIRS w czasie. Czujnik stosowany do pomiaru oksymetrii tkankowej techniką NIRS składa się ze źródła światła i dwóch odbiorników. Droga fotonu pomiędzy nimi ma kształt eliptyczny i sięga głębokości równej 1/3 odległości pomiędzy źródłem a detektorem. Zwykle wykorzystuje się odległość ok 5 cm, co daje głębokość penetracji ok 1,7cm, umożliwiającą ocenę oksymetrii mózgowej. W celu redukcji zakłóceń wynikających z absorpcji fali w penetrowanych przez nią strukturach, innych niż tkanka poddana badaniu, stosuje się dwa detektory umieszczone w niewielkiej odległości od siebie². Odbiornik bliższy uzyskuje pomiar z płytszych warstw, do których w trakcie pomiaru opisywaną techniką należą: skóra, czepec ściągnięty, kości czaszki i opony mózgowe. Zmierzona wartość odejmowana jest od wyniku pomiaru odbiornika dalszego, czyli także głębszego, co pozwala oszacować saturację krwi w mózgu. Uzyskiwany pomiar dotyczy krwi mieszanej i pochodzi w około 70% z łożyska żylnego, w 25% z łożyska tętniczego i w 5 % z włośniczek.³

1.3 Oksymetria mózgowa

Głównym i najlepiej udokumentowanym klinicznym zastosowaniem oksymetrii tkankowej jest pomiar saturacji mózgowej. Umieszczenie czujników 2-3cm nad oczodołem, po jednej z każdej strony czoła, pozwala na monitorowanie oksygenacji kory mózgowej w obszarze zaopatrywanym przez tętnicę przednią i środkową mózgu. Przed rozpoczęciem badania należy ustalić wartość wyjściową, czyli saturację mózgową przed indukcją znieczulenia u pacjenta oddychającego powietrzem atmosferycznym, do której będą odnoszone pomiary dokonywane w trakcie zabiegu. Stwierdzono, że śródoperacyjne obniżenie saturacji mózgowej o więcej niż 20%¹ (wg innych źródeł 25%⁴) w stosunku do wartości wyjściowej, a także spadek bezwzględnej saturacji poniżej 50% są związane nie tylko z pooperacyjnymi zaburzeniami funkcji poznawczych^{1,5}, ale także z wyższym ryzykiem udaru lub śpiączki⁶. Jak wynika z badań klinicznych, wykorzystanie informacji pochodzących z pomiaru saturacji mózgowej, jako parametru wyjściowego w algorytmach korygowania strumienia tlenu, nie tylko korzystnie wpływa na stan ośrodkowego układu nerwowego po operacji, ale także na funkcję innych narządów.⁷ Zaobserwowano, że chorzy, u których wystąpiły epizody istotnego obniżenia saturacji mózgowej są również narażeni na zwiększoną częstość występowania innych powikłań, takich jak niewydolność oddechowa, zawał serca, czy konieczność reoperacji.⁷ Ponadto obserwuje się u nich przedłużony pobyt w oddziale intensywnej terapii oraz zwiększoną śmiertelność.⁷

Metoda monitorowania w oparciu o technikę NIRS, ma niewątpliwie bardzo wiele zalet, do których należy jej nieinwazyjność, łatwość interpretacji oraz rzeczywisty czas badania, co pozwala na wczesne podjęcie interwencji, zwiększając tym samym bezpieczeństwo znieczulenia. Warto zwrócić także uwagę, że na dokładność pomiaru prawdopodobnie nie mają wpływu anestetyki i elektrokoagulacja. Wielu badaczy uważa, że metoda NIRS jest najlepszym sposobem monitorowania ochrony mózgu podczas głębokiej hipotermii.

Podobnie jak inne metody monitorowania, także oksymetria mózgowa nie jest pozbawiona ograniczeń. Emitowany przez diody sygnał jest tłumiony przez pigment zawarty we włosach (dlatego czujnik przykleja się na skórę nieowłosioną)

oraz przez ewentualne wysokie stężenie bilirubiny sprzężonej. Istotny wpływ może mieć także obecność krwiaka nad- lub podtwardówkowego, wskutek zmiany anatomii mózgu.

Interpretując wskazania oksymetru należy pamiętać, że nie zawsze prawidłowa saturacja oznacza prawidłowy przepływ mózgowy. Niekiedy wartości zbliżone do normy obserwuje się po stwierdzeniu śmierci mózgu, gdy utrzymanie prawidłowej saturacji wynika z braku ekstrakcji tlenu.⁸ Pomimo wymienionych ograniczeń, pojawia się coraz więcej doniesień wskazujących na korzyści kliniczne płynące z monitorowania saturacji mózgowej.

1.3.1. Zastosowanie oksymetrii mózgowej podczas operacji kardiochirurgicznych

Wiele ważnych czynników stanu klinicznego wywiera wpływ na wskazania oksymetru mózgowego. Ich skorygowanie, w przypadku zauważenia przez anestezjologa obniżenia saturacji, może korzystnie wpłynąć na stan chorego i rokowanie. W przypadku stwierdzenia obniżenia saturacji mózgowej, zakładając wykluczenie obecności czynników zaburzających pomiar, proponowano wykonanie następujących działań:

- Potwierdzenie prawidłowego ułożenia głowy pacjenta, co jest konieczne do utrzymania prawidłowego spływu żylnego
- Weryfikację parametrów wentylacji w celu optymalizacji prężności tlenu i dwutlenku węgla we krwi tętniczej
- Utrzymywanie średniego ciśnienia tętniczego powyżej 60mmHg
- Pogłębienie znieczulenia (np. poprzez podanie 50-100mg propofolu)
- Podłączenie wlewu lub zwiększenie przepływu nitrogliceryny
- Zmniejszenie mózgowego zużycia tlenu (np. w przypadku hipertermii - obniżenie temperatury ciała, a w przypadku drgawek podanie leków przeciwdrgawkowych)

- Utrzymanie prawidłowego ciśnienia perfuzji mózgowej. Jeżeli u pacjenta występuje patologia wewnątrzczaszkowa należy dążyć do obniżenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Natomiast jeżeli pacjent poddawany jest operacji tętnic wieńcowych bez krążenia pozaustrojowego (off-pump CABG), konieczne jest zwrócenie uwagi na wartości ośrodkowego ciśnienia żylnego podczas wykonywania zespołów dystalnych. Jeżeli przekraczają one 10 mmHg, należy skorygować położenie serca lub podwyższyć średnie ciśnienie tętnicze
- Ocenę stopnia hemodylucji śródoperacyjnej. Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych należy rozważyć, jeśli stężenie hemoglobiny jest niższe niż 7-8g/dL
- U chorych z rozszerzonym monitorowaniem hemodynamicznym, jeśli wskaźnik rzutu minutowego serca jest niższy niż 2,0L/min/m², należy dążyć do jego zwiększenia do wartości powyżej 2,5L/min/m²
- Skontrolowanie położenia kaniul do krążenia pozaustrojowego
- Donoszono także o możliwości poprawy oksymetrii mózgowej poprzez zastosowanie przepływu pulsacyjnego.

Monitorowanie saturacji mózgowej jest szczególnie przydatne podczas operacji kardiochirurgicznych, gdyż występują wówczas czynniki sprzyjające zaburzeniu perfuzji mózgowej. Do potencjalnych przyczyn obniżenia saturacji mózgowej należy zarówno hemodilucja, jak i zwiększenie zużycia tlenu podczas ogrzewania chorego przed zakończeniem krążenia pozaustrojowego. Do innych czynników należą: hipotensja, obniżenie oksygenacji krwi tętniczej, hipokapnia i wynikająca z niej wazokonstrykcja naczyń mózgowych, oraz mikrozatory i przepływ niepulsacyjny.^{9,10} Heringlake i wsp. w swoim badaniu wykazali, że przedoperacyjna saturacja mózgowa może być także czynnikiem przydatnym do oszacowania ryzyka u pacjentów kwalifikowanych do operacji kardiochirurgicznych. Autorzy badania sugerowali, że saturacja mózgowa odzwierciedla „ogólnoustrojową wydolność krążeniowo-oddechową”.¹¹

1.3.2. Zastosowanie monitorowania oksymetrii mózgowej podczas innych operacji

Wiele badań wykazuje zasadność stosowania monitorowania oksymetrii mózgowej techniką NIRS w zabiegach endarektomii tętnic szyjnych.^{12,13,14} Chociaż przezczaszkowe badanie dopplerowskie (TCD) wydaje się dokładniej identyfikować pacjentów z ryzykiem niedokrwienia mózgu,¹⁵ jego zastosowanie podczas operacji jest trudne technicznie, a co najmniej w 20% przypadków okazuje się niemożliwe do wykonania.¹² Wykazano, że pomiar saturacji tkankowej ma czułość porównywalną z badaniem TCD, dostarcza jednak czasem wyników fałszywie dodatnich, co może potencjalnie zwiększać ilość wykonywanych tymczasowych zespożeń omijających (tzw. *shuntów* naczyniowych).¹⁵ Mille i wsp. na podstawie kohortowego badania, obejmującego 594 pacjentów sugerowali, że jeżeli saturacja mózgowa nie obniża się o więcej niż 20% w ciągu pierwszych 2 minut po założeniu zacisku na tętnicę szyjną, udar niedokrwienny jest mało prawdopodobny, a zespolenie omijające najprawdopodobniej nie będzie konieczne. Autorzy badania podkreślali, że nawet obniżenie saturacji o ponad 20% w niewielkim stopniu wskazuje na ryzyko występowania powikłań neurologicznych po operacji.¹⁶

Do innych potencjalnych zastosowań pomiaru saturacji mózgowej należeć może także monitorowanie w trakcie operacji torakochirurgicznych, podczas wentylacji jednego płuca,¹⁷ oraz pacjentów w wieku podeszłym poddawanych rozległym operacjom brzuszным.⁴ Ta ostatnia grupa narażona jest na desaturację mózgu z powodu znacznie zmniejszonych rezerw oddechowych. Poprzez swoje działanie kardiodepresyjne anestetyki mogą potencjalnie sprzyjać niewystarczającej perfuzji mózgu, co może być powodem zaburzeń funkcji poznawczych w okresie pooperacyjnym.

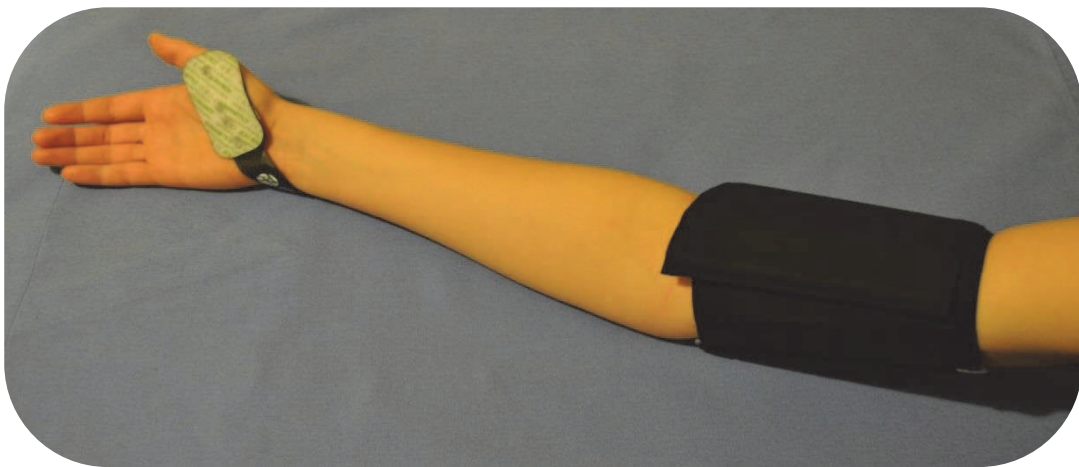
1.3.3. Wykorzystanie spektrofotometrii w bliskiej podczerwieni do oceny utleniania innych narządów

Zastosowanie techniki NIRS nie ogranicza się jedynie do oznaczania saturacji mózgowej. Taki sam czujnik może być wykorzystany np. u noworodków poddawanych operacjom kardiochirurgicznym, gdzie umocowany ponad nerką pozwala na monitorowanie oksymetrii tego narządu. Zaobserwowano, że niskie wartości saturacji krwi w nerce korelują z wyższymi stężeniami kreatyniny i znacznie częstszym występowaniem ostrego uszkodzenia nerek.¹⁸ Podejmowane były także próby wykorzystania oksymetru do pomiaru saturacji wątroby, jednak dotychczas nie wykazano korzyści klinicznych, płynących z takiego monitorowania.¹⁹

Interesującą koncepcję wykorzystania oksymetrii u noworodków zaproponowali Fortune i wsp.²⁰ W swojej pracy wykazali znaczenie wskaźnika oksigenacji mózgowo-trzewnej (CSOR; *Cerbro-Splanchnic Oxygenation Ratio*). Do wyliczenia tego parametru niezbędna jest znajomość saturacji mózgowej i trzewnej, mierzonej przez czujnik przyklejony na brzuchu. Wskaźnik oksigenacji mózgowo-trzewnej stanowi iloraz wymienionych wartości. W warunkach prawidłowych powinien on utrzymywać się poniżej jedności, ze względu na zwiększoną ekstrakcję tlenu w mózgu. Wzrost wskaźnika powyżej jedności wskazuje na duże ryzyko niedokrwienia trzewi, najczęściej wskutek wazokonstrykcji naczyń trzewnych w wyniku centralizacji krążenia.

1.4 Test okluzji przepływu

Test okluzji przepływu (VOT - *Vascular Occlusion Test*) jest to test pozwalający na ocenę dynamiki utlenowania tkanek w warunkach sztucznie wywołanego niedokrwienia. Badanie polega na analizie przebiegu zmian saturacji tkankowej mięśni w trakcie i bezpośrednio po krótkotrwałym zamknięciu przepływu krwi w badanej kończynie za pomocą sfigmomanometru.

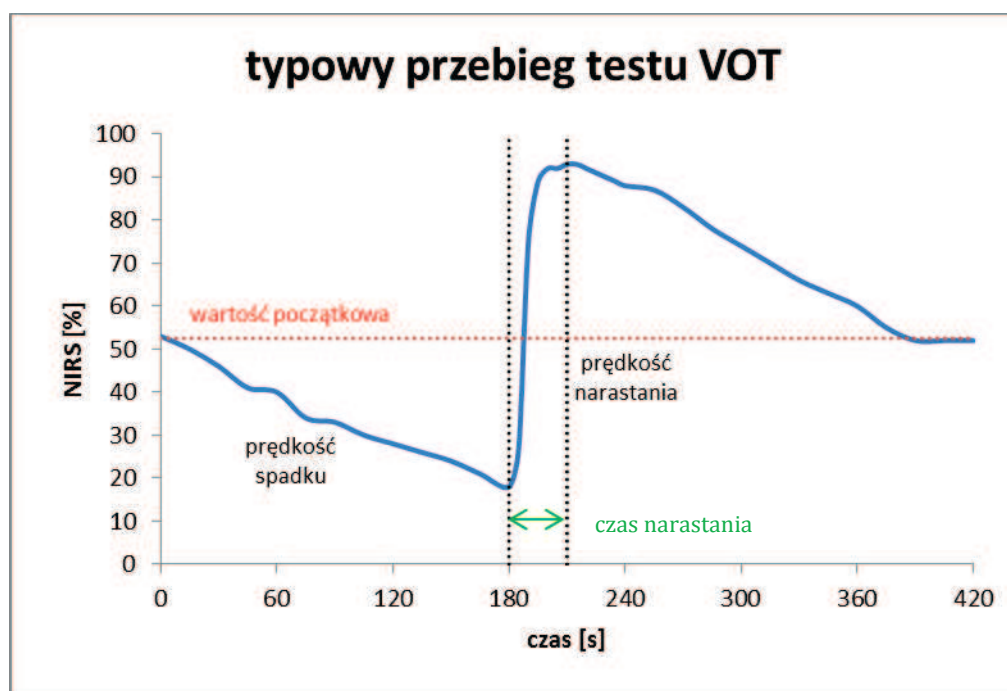


Ryc. 1. Przygotowanie do testu VOT.

Ponieważ ocena utlenowania tkanek w warunkach niedokrwienia i reperfuzji jest stosunkowo nowym kierunkiem badań, w dotychczasowej literaturze zwraca uwagę różnorodność stosowanych protokołów badawczych i brak standaryzacji wykonywania testu.^{1,2,3} Wykorzystywane są różne lokalizacje czujnika. Najczęściej umieszczany jest on na kłębie kciuka, ale niejednokrotnie do badania wykorzystywano także grupę mięśni zginaczy na przedramieniu. Umieszczenie czujnika do pomiaru saturacji tkankowej nad mięśniami kłębu kciuka przedstawiono na rycinie 1. Zwraca również uwagę przyjmowanie różnych progów niedokrwienia, określanych bądź jako czas niedokrwienia (np. 3-5 minut) lub też przyjęta *a priori* wartość saturacji tkankowej, po osiągnięciu której następuje przywrócenie przepływu (np. obniżenie saturacji do 30% lub 40%). Badania wskazują, że nie ma znaczenia czy wykorzystuje się kończynę górną

dominującą czy niedominującą.³ Pomimo, że mięśnie kłębu kciuka określano jako najbardziej wiarygodne miejsce do pomiaru saturacji tkankowej,²¹ Beekvelt i wsp. zwrócili uwagę na osobniczo zmienną grubość warstwy tkanki tłuszczowej, mogącej wpływać na rejestrowane wartości.²²

Typowy przebieg zmian oksymetrii tkankowej podczas testu VOT przedstawiony został na rycinie 2.



Ryc. 2. Krzywa saturacji tkankowej podczas testu VOT.

Podczas testu, po ustaleniu wartości wyjściowej, następuje szybkie wypełnienie mankietu do ciśnienia powodującego zamknięcie przepływu w tętnicy ramiennej. Szybkość obniżania się saturacji tkankowej przedstawiana jest w %/min. Postulowano, że szybkość ta jest wykładnikiem zużycia tlenu w badanych tkankach.^{2,3} Po osiągnięciu zaplanowanego stopnia niedotlenienia (na przykładzie przedstawionym na rycinie 2 - po 3 minutach), należy zmierzyć wartość minimalną, wskazującą na stopień niedotlenienia, po czym następuje gwałtowne opróżnienie mankietu i powrót przepływu tkankowego. Ponieważ wywołana wcześniej hipoksja sprzyja otwarciu zamkniętych uprzednio kapilar, podczas reperfuzji dochodzi do przekrwienia reaktywnego.²³ W tej części badania ocenie poddany jest czas narastania saturacji tkankowej, czyli czas od zwolnienia

mankietu do osiągnięcia maksymalnej wartości, w którym następuje wypłukanie odtlenowanej hemoglobiny oraz szybkość narastania saturacji tkankowej, wskazująca na wydolność mechanizmów rozszerzających naczynia.³ W kolejnej fazie badania, której znaczenie nie było dotychczas interpretowane, saturacja tkankowa powoli ulega normalizacji.

W ostatnich latach ukazało się wiele prac, w których podejmowano interpretację znaczenia poszczególnych parametrów testu okluzji przepływu w odniesieniu do standardowo monitorowanych parametrów hemodynamicznych. Ustalono, że wartość saturacji tkankowej ocenianej w teście okluzji przepływu nie jest związana ze średnim ciśnieniem tętniczym, pH krwi, czy niedoborem zasad.²⁴ Stwierdzono natomiast, że istnieje korelacja pomiędzy jej wartościami i stężeniem mleczanu.²⁴ Zaobserwowano także związek pomiędzy zmianami saturacji tkankowej i wystąpieniem klinicznych objawów hipoperfuzji obwodowej, definiowanych jako różnica temperatur pomiędzy skórą przedramienia, a skórą palca powyżej 4°C, lub czas nawrotu kapilarnego powyżej 4,5 s.²⁵ Szybkość spadku saturacji tkankowej interpretowano również w kontekście wartości saturacji krwi w tętnicy płucnej (SvO₂) i systemowego oporu naczyniowego.²⁶

Dotychczasowe próby kliniczne oceny przydatności testu VOT obejmowały między innymi chorych po urazie zagrożonych wystąpieniem wstrząsu krwotocznego. Postulowano, że test okluzji przepływu umożliwi u nich wykrycie wczesnej, maskowanej przez działanie mechanizmów kompensacyjnych, wyrównanej fazy wstrząsu, w której rutynowo badane parametry, takie jak ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca i stężenie mleczanu, nie wykazują odchyłeń od wartości prawidłowych.²⁷ Szybkość obniżania wartości saturacji jest w opisanej sytuacji zbliżona do obserwowanej u zdrowych ochotników, natomiast jej narastanie po przywróceniu przepływu jest znamienne wolniejsze.²⁷

Jeszcze więcej interesujących i ważnych informacji może wnosić wykonanie testu okluzji przepływu w sepsie, dlatego jego zastosowaniu u chorych z sepsą poświęcono dotąd najwięcej badań klinicznych.

W czasie sepsy dochodzi m. in. do otwarcia anastomoz tętniczo-żylnych, przy jednoczesnym zwiększeniu liczby perfundowanych kapilar. Obserwowanemu

w sepsie zaburzeniu autoregulacji przepływu krwi towarzyszy wzrost przepuszczalności śródbłonna naczyniowego, co prowadzi do narastania obrzęku śródmiąższowego.²⁸

W badaniach poświęconych ocenie saturacji tkankowej u chorych z sepsą obserwowano rozbieżne rezultaty. Część badaczy stwierdziła, że u pacjentów z sepsą saturacja tkankowa ulega obniżeniu,^{23,29,24,30,31} co jednak nie znajdowało potwierdzenia w innych badaniach.^{32,28,33} Obserwowane rozbieżności wskazują na celowość rozszerzenia oceny saturacji o test okluzji przepływu.

Na podstawie badania 60 chorych we wstrząsie septycznym Pareznik i wsp. stwierdzili, że szybkość spadku wartości saturacji tkankowej podczas niedokrwienia była mniejsza. Obserwacje te dotyczyły także pacjentów z ciężką sepsą poddanych analgesodacji.³² Autorzy interpretowali obserwowane zmiany jako wynik zmniejszonej zdolności ekstrakcji tlenu i zmniejszonego zużycia tlenu przez tkanki podczas sepsy. Wykazali oni także silną korelację badanego parametru z punktacją oceny stanu chorych w skali SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*).³² U pacjentów, którzy przeżyli w trakcie leczenia odnotowywano poprawę uzyskiwanych wyników w zakresie szybkości obniżania krzywej saturacji tkankowej.³² Obserwację tę rok później potwierdził Doerschung i wsp.³⁴

Autorzy wielu badań zwracali uwagę na znaczenie szybkości narastania saturacji tkankowej po przywróceniu przepływu. Jest ona znacząco niższa u chorych z sepsą, w porównaniu do pozostałych pacjentów oddziału intensywnej terapii, a także do zdrowych ochotników.^{23,29,34,24,33} Wystąpienie opisanych zaburzeń w ciągu pierwszych 24 godzin koreluje z gorszymi wynikami leczenia.²³ Ponadto wraz z pogarszaniem się stanu chorego dochodzi do dalszego zwolnienia wspomnianej prędkości narastania saturacji tkankowej.^{23,34} Parametr ten obserwowany u pacjentów z rozwiniętą sepsą, którzy przeżyli był znacząco wyższy niż u tych, którzy zmarli.²³ Zmiany przebiegu krzywej saturacji tkankowej w trakcie testu okluzji przepływu mogą wynikać np. z centralizacji krążenia, aktywacji reakcji zapalnej, hipowolemii, powodującej pogorszenie perfuzji tkanek, lub z faktu, że kapilary mikrokrażenia mogą być znacząco rozszerzone już przed rozpoczęciem testu, co niweluje efekt przekrwienia reaktywnego.

Test okluzji przepływu wykorzystali także Georger i wsp., starając się wyjaśnić złożony wpływ noradrenaliny na stan mikrokrążenia w łożysku systemowym u chorych we wstrząsie septycznym.³⁵ Z jednej strony lek ten powoduje zwężenie naczyń obwodowych, z drugiej jednak jego infuzja pomaga utrzymać odpowiednie ciśnienie perfuzji. Zwiększenie wyjściowych wartości saturacji tkankowej mięśni kłębu kciuka oraz przyspieszenie szybkości jej narastania autorzy interpretowali, jako przejaw korzystnego wpływu noradrenaliny na mikrokrążenie u chorych we wstrząsie septycznym.³⁵

W innym badaniu oceniano czy szybkość narastania saturacji tkankowej w trakcie testu VOT wiąże się z ekspresją określonych biomarkerów aktywacji śródbłonna. Skibsted i wsp. wykazali jedynie słabą jej korelację ze stężeniem SFLT-1 (*soluble fms-like tyrosine kinase-1*) i tPAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*).³⁶

Kolejną grupą, w której przeprowadzono test okluzji przepływu byli chorzy i ze schyłkową niewydolnością krążenia. Obserwowano u nich znamienne niższe wartości saturacji tkankowej niż u zdrowych ochotników.³⁷ Autorzy badania tłumaczyli to mniejszym minutowym rzutem serca, kompensowanym przez zwiększoną ekstrakcję tlenu z krwi.³⁷ Istotne znaczenie mogły mieć także nieprawidłowości, jakie zachodzą w wyniku takiego stanu w mięśniach np. wczesna zmiana na metabolizm beztlenowy³⁷ oraz zaburzenie równowagi pomiędzy śródbłonkowymi czynnikami naczyńorozszerzającymi, a naczynioskurczowymi.³⁷ Nanas i wsp w swojej pracy wykazali korzystny wpływ infuzji dobutaminy i levosimendanu na wartości saturacji tkankowej obserwowane u takich chorych. Poprawa dotyczyła zarówno wartości wyjściowych saturacji tkankowej, jak i przyspieszenia jej obniżania po zatrzymaniu przepływu. Po rozpoczęciu infuzji środków inotropowych osiągała ona wartość wyższą niż przed podaniem leków, ale niższą niż u zdrowych ochotników. Obserwowano także zwiększenie szybkości narastania saturacji tkankowej, która po infuzji dobutaminy lub levosimendanu, osiągała wartości porównywalne do wartości mierzonych u zdrowych ochotników.³⁷ Swoje obserwacje autorzy wiązali z dodatnim wpływem badanych leków na minutowy rzut serca oraz wynikającą

z tego poprawą perfuzji tkankowej, co z kolei korzystnie wpływa na funkcję śródbłonna i utlenowanie tkanek.³⁷

Odmienną dynamikę zmian stwierdzono u chorych z żółtaczką, u których obserwuje się zwiększoną reaktywność mikrokrążenia, przejawiającą się wzrostem szybkości narastania saturacji po przywróceniu przepływu.³⁸

Podjęmowano także próby wykorzystania oksymetrii tkankowej i testu okluzji przepływu do oceny wpływu przetaczania preparatów krwiopochodnych na oksigenację tkankową, a także na reaktywność mikrokrążenia u krytycznie chorych. Jednak dotychczas badania te nie przyniosły wyników o istotnym znaczeniu klinicznym.³⁹ Badano również sytuację odwrotną tj. wpływ donacji krwi u zdrowych ochotników na zmiany saturacji w przebiegu testu okluzji przepływu, jednak także w tym przypadku uzyskane wyniki nie były jednoznaczne.^{40,41}

Z kolei badanie przeprowadzone przez Futier'a i wsp. wykazało, że u pacjentów, u których anestezyjolog podejrzewał hipowolemię, korzystna reakcja na przetoczenie w krótkim czasie 500 ml roztworu koloidów, przejawiająca się zwiększeniem objętości wyrzutowej serca o ponad 15%, miała miejsce u chorych z niższą szybkością narastania saturacji w trakcie testu VOT wykonywanego przed przetoczeniem. Szybkość narastania saturacji zwiększała się także po wykonaniu przetoczenia.⁴²

Interpretacja zmian saturacji tkankowej podczas testu okluzji przepływu, pomimo, że nie ma jeszcze ugruntowanej pozycji w klinicznej ocenie stanu chorych, może być badaniem pogłębiającym ocenę układu krążenia i stopnia aktywacji mechanizmów kompensacyjnych. Wobec konieczności wykonania operacji w znieczuleniu ogólnym u pacjentów we wstrząsie hipowolemicznym lub w sepsie, informacje uzyskiwane z pomiaru saturacji tkankowej w przebiegu testu okluzji przepływu powinny być interpretowane w kontekście jednoczesnego wpływu środków znieczulenia ogólnego na mikrokrążenie i metabolizm tkanek. Dlatego ważnym zagadnieniem może być także poznanie wpływu środków znieczulenia ogólnego na przebieg zmian saturacji tkankowej w warunkach niedokrwienia-reperfuzji.

1.5 Zaburzenia perfuzji tkanek podczas operacji w krążeniu pozaustrojowym

W trakcie krążenia pozaustrojowego szereg czynników może niekorzystnie wpływać na perfuzję tkankową. Badanie opublikowane w 2009 roku przez De Backer'a i wsp. wykazało, że podczas operacji serca z użyciem krążenia pozaustrojowego dochodzi do znacznych zmian w mikrokrążeniu, charakteryzujących się między innymi zmniejszeniem ilości perfundowanych kapilar, nawet o ponad 20%. Zmiany te są wyraźniej zaznaczone niż podczas innych operacji wykonywanych z użyciem takich samych metod znieczulenia.⁴³ Spadek odsetka perfundowanych naczyń ma miejsce pomimo braku zmian w krążeniu systemowym, uchwytnych przy pomocy stosowanych klinicznie, standardowych metod monitorowania.⁴³ Potwierdza to wcześniejsze doniesienia Uusaro i wsp., którzy wykazali, że, pomimo stabilności hemodynamicznej podczas operacji kardiochirurgicznych z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego, dowóz tlenu do trzewi jest nieadekwatny w stosunku do zapotrzebowania.⁴⁴ Inni badacze donosili również, że podczas tego typu zabiegów nie następuje poprawa stanu mikrokrążenia, ani na skutek podnoszenia ciśnienia systemowego za pomocą fenylefryny,⁴⁵ ani też pod wpływem naczyniorozszerzającego działania ketanseryny.⁴⁶

Jednym z najważniejszych skutków ubocznych krążenia pozaustrojowego jest towarzysząca mu aktywacja reakcji zapalnej, wynikająca między innymi z kontaktu krwi z powierzchnią oksygenatora i kaniul, użycia pomp rolkowych, urazu chirurgicznego, niedokrwienia i następującej po nim reperfuzji serca, zmian temperatury oraz podawania protaminy.⁴⁷ Systemowa odpowiedź zapalna obejmuje aktywację składników C3 i C5 dopełniacza, aktywację leukocytów, przenikanie endotoksyn z jelita, a także uwalnianie mediatorów stanu zapalnego oraz wolnych rodników tlenowych, metabolitów kwasu arachidonowego, cytokin i wielu innych.⁴⁷ Reakcja ta powoduje uszkodzenie śródbłonna i zwiększenie jego przepuszczalności,⁴³ zaburzenia homeostazy układu krzepnięcia, pogorszenie kurczliwości serca oraz zaburzenia regulacji naczynioruchowej, co skutkuje hipoperfuzją i hipoksją tkankową.⁴⁷

Do czynników wywołujących zaburzenia perfuzji tkankowej należeć może również zmiana charakteru przepływu, chociaż przegląd dostępnej literatury nie daje jednoznacznej odpowiedzi na pytanie czy zachowanie przepływu pulsacyjnego miałyby korzystny skutek dla pacjenta. Część badaczy donosi o braku różnic w perfuzji tkankowej, wynikających z zastosowania różnych rodzajów przepływu,^{48,49} są jednak również badania sugerujące wyższość krążenia pozaustrojowego z zastosowaniem przepływu pulsacyjnego, będącego w teorii przepływem bardziej fizjologicznym.^{50,51} O'Neil i wsp. wykazali, że przepływ pulsacyjny pozwala zachować niezmienny w stosunku do czasu sprzed zastosowania krążenia pozaustrojowego, wzorzec mikrokrążenia w błonie śluzowej pod językiem. Przepływ ciągły natomiast, obniżając energię hemodynamiczną, może sprzyjać zamykaniu się kapilar.⁵⁰ Znaczenie utrzymania przepływu pulsacyjnego podkreślała również grupa Orime i wsp., którzy badali stężenia endoteliny 1 i interleukiny 8 w okresie pooperacyjnym. Z badania wynikało, że przepływ pulsacyjny może ograniczać uszkodzenie śródbłonna, do którego dochodzi w trakcie krążenia pozaustrojowego, a także zmniejszać uwalnianie cytokin.⁵² Badacze ci stwierdzili również brak różnic w stężeniu wolnej hemoglobiny w surowicy badanych pacjentów, co interpretowali jak brak nasilania hemolizy przez zastosowanie przepływu pulsacyjnego.⁵² Lanzarone i wsp. zwrócili również uwagę, że jedynie przepływ pulsacyjny pozwala zachować prawidłowe uwalnianie tlenu azotu przez śródbłonek, co zapobiega obkurczeniu naczyń i warunkuje adekwatną perfuzję tkankową.⁵¹

Oprócz tlenu azotu, kluczową rolę w homeostazie śródbłonkowej odgrywa utrzymanie nienaruszonej struktury glikokaliksu, który między innymi pełni funkcję regulatora przepuszczalności śródbłonna, adhezji leukocytów i agregacji płytek. Badania polegające na oznaczaniu w osoczu stężenia składników glikokaliksu, takich jak np. syndecan-1, wykazały niekorzystny wpływ krążenia pozaustrojowego na jego stan,⁵³ co może pogłębiać zaburzenia mikrokrążenia.

W celu zmniejszenia ryzyka powikłań pooperacyjnych w większości ośrodków operacje z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego przeprowadzane są w warunkach hipotermii. Kourliouros i wsp. w badaniu z udziałem 1072 pacjentów wykazali, że niska temperatura perfuzatu jest niezależnym czynnikiem

ryzyka rozwoju ostrego uszkodzenia nerek w okresie pooperacyjnym.⁵⁴ Jego potencjalną przyczyną jest niewystarczająca perfuzja powierzchniowej warstwy kory nerek, w fazie ogrzewania, gdy dochodzi do zwiększonego zapotrzebowania na tlen. Istnienie tego zjawiska zaobserwowano wcześniej w badaniach eksperymentalnych.⁵⁵

W celu zmniejszenia uszkodzenia krwinek i poprawy właściwości reologicznych podczas operacji w krążeniu pozaustrojowym stosuje się hemodylucję. Zmniejszenie lepkości krwi jest niezbędne dla utrzymania prawidłowego przepływu tkankowego podczas krążenia pozaustrojowego bez konieczności zwiększania ciśnienia. Jednak pomimo, że nadmierna hemodilucja jest uznana za niezależny czynnik ryzyka zgonu,⁵⁶ Sicsic i wsp. dowiedli w badaniu na szczurach, że sama hemodylucja nie jest odpowiedzialna za powstawanie zmian na tle hipoksycznym w błonie śluzowej żołądka.⁵⁷ Z kolei, jak wykazały badania eksperymentalne, konieczność przetoczenia allogenicznego koncentratu krwinek czerwonych, także wiąże się z zaburzeniami przepływu w mikrokrążeniu.⁵⁸

Rozważając wpływ krążenia pozaustrojowego na perfuzję tkankową należy uwzględnić także wpływ hemolizy, która do niedawna uważana była za trudny do uniknięcia, ale względnie mało szkodliwy skutek krążenia pozaustrojowego. Ostatnie badania dowiodły jednak, że zwiększone stężenie wolnej hemoglobiny w osoczu istotnie wpływa na bioaktywność tlenku azotu, czego skutkiem jest zaburzenie perfuzji i wynikające z tego uszkodzenie tkanek.⁵⁹

Przegląd aktualnego piśmiennictwa wskazuje, że pomimo coraz doskonalszych technik prowadzenia krążenia pozaustrojowego, jego zastosowanie w dalszym ciągu wiąże się z aktywacją reakcji zapalnej, uszkodzeniem śródbłonna, pogorszeniem perfuzji tkankowej, aktywacją metabolizmu beztlenowego oraz wzrostem produkcji mleczanów.

1.6 Charakterystyka wykorzystanych w badaniu środków znieczulenia ogólnego

1.6.1 Propofol

Propofol jest lekiem szeroko wykorzystywanym we współczesnej anestezjologii, zarówno do indukcji znieczulenia, jego podtrzymania, jak i do sedacji w oddziałach intensywnej terapii. Propofol, czyli 2,6 diizopropylofenol, jest krótko-działającym anestetykiem, o bardzo szybkim początku działania. Substancja ta, jest nierozpuszczalna w wodzie, stosuje się więc ją w roztworze izotonicznej emulsji olejowej. Działanie nasenne najprawdopodobniej powodowane jest przede wszystkim przez wiązanie z podjednostką β -receptora GABA_A. Ponadto propofol hamuje receptory NMDA i moduluje napływ jonów wapnia przez powolne kanały Ca²⁺.⁶⁰ Anestetyk ten podlega metabolizmowi głównie w wątrobie, gdzie ulega sprzęganiu i hydroksylacji, a następnie jest wydalany z moczem w postaci nieczynnych metabolitów.⁶⁰

Do niebezpieczeństw związanych ze stosowaniem propofolu należy tzw. zespół infuzji propofolu, objawiający się rabdomiolizą, postępującą niewydolnością serca, ciężką kwasicą metaboliczną i ostrą niewydolnością nerek. Zespół ten opisywany był przede wszystkim u obciążonych dzieci, u których stosowano długotrwałą sedację (powyżej 48 godzin), obserwowano go jednak także u osób dorosłych.⁶⁰ Jego przyczyna nie została dokładnie poznana, ale podejrzewa się że istotne w jego patofizjologii są zaburzenia funkcji mitochondrialnego łańcucha oddechowego.⁶⁰

W zależności od szybkości podania propofol obniża ciśnienie tętnicze o 15-40%.⁶¹ Wywołuje także zwolnienie częstości akcji serca⁶² i szybkości narastania ciśnienia w lewej komorze (dP/dtmax).⁶³ W stężeniu powyżej 50 $\mu\text{mol/l}$ propofol zwalnia przewodnictwo przedsionkowo-komorowe i zmniejsza zużycie tlenu w izolowanych sercach królików.⁶⁴ De Hert i wsp. wykazali, że u pacjentów znieczulanych propofolem zapotrzebowanie na środki inotropowe było znamienne wyższe, niż u chorych znieczulanych przy użyciu sewofluranu

czy desfluranu, nie stwierdzili natomiast różnicy w zapotrzebowaniu na środki naczynioobkurczające.⁶³

Newman i wsp. wykazali że podaż propofolu podczas krążenia pozaustrojowego (KPU) z przepływem niepulsacyjnym, powoduje statystycznie znamienne obniżenie przepływu i metabolizmu mózgowego, jednak nie obserwowali przy tym niekorzystnego wpływu na tętniczą i żylną zawartość tlenu. Postulowano, że może to sprzyjać zmniejszeniu ryzyka zatorowości mózgowej podczas krążenia pozaustrojowego.⁶⁵

Istotne jest również działanie propofolu na funkcję śródbłonna i zmniejszenie napięcia ścian naczyń.⁶¹ Lek ten działa naczyniorozszerzająco zarówno na naczynia tętnicze, jak i żyłne.⁶⁶ Royse i wsp. wykazali, że działalnie naczyniorozszerzające propofolu utrzymuje się dłużej po zaprzestaniu jego podawania, niż po zastosowaniu anestetyków lotnych, co autorzy przypisywali utrzymywaniu się podwyższonego stężenia propofolu we krwi, wynikającego z wysycenia przedziału tkankowego.⁶²

Podczas stosowania propofolu do znieczulenia podczas operacji kardiochirurgicznych istotne znaczenie może mieć jego naczyniorozszerzające działalnie na naczynia wieńcowe. Stowe i wsp. wykazali, że propofol w stężeniu 100 $\mu\text{mol/l}$ powoduje zwiększenie przepływu wieńcowego o 57% (+/- 10%), przy czym jednocześnie obserwuje się zmniejszenie konsumpcji tlenu w sercu o 37% (+/-5%). Dzięki temu stosunek dowozu tlenu do jego zużycia w sercu zwiększa się nawet o 150% (+/-15%).⁶⁴

Propofol powoduje zmiany dystrybucji przepływu krwi w mikrokrążeniu łożyska systemowego. Pod jego wpływem zmniejsza się średnica tętniczek, wzrasta prędkość przepływu krwinek, ale maleje liczba naczyń włosowatych z zachowanym przepływem. Efektem opisanych zmian napięcia naczyń jest przesunięcie krwi z obszarów przedwłośniczkowych do obszarów zawłośniczkowych.⁶⁷ Obserwuje się także efekt immunomodulujący, polegający na zmniejszeniu liczby toczących się leukocytów, przy jednoczesnym zwiększeniu ilości leukocytów przylegających do śródbłonna żyłki zawłośniczkowej.⁶⁷

W wielu badaniach obserwowano, że propofol wykazuje wpływ na zmniejszenie ogólnoustrojowej reakcji zapalnej. Zmniejsza także peroksydację lipidów, pod wpływem wolnych rodników.^{68,69,70} Przyspieszenie narastania aktywności peroksydazy lipidowej w błonach komórkowych ma znaczenie dla wielu procesów patologicznych, między innymi dla niedokrwienego uszkodzenia miokardium.

Corcoran i wsp. wykazali, że pod wpływem propofolu następuje obniżenie stężenia dialdehydu malonowego (MDA), będącego wskaźnikiem peroksydacji lipidów, zarówno we krwi zatoki wieńcowej, jak i w krążeniu systemowym. U pacjentów, u których stosowano propofol stwierdzono również niższe stężenia prozapalnej interleukiny 6.⁶⁸ Ansley i wsp. zwracali jednak uwagę, że dopiero duże dawki propofolu (dawka jednorazowa 2-2,5mg/kg, po której następował wlew 200µg/kg/min) powodowały zwiększenie przeciwutleniających właściwości krwinek czerwonych, obniżając produkcję MDA. Ten korzystny efekt obserwowano również podczas kontynuowania sedacji propofolem w okresie pooperacyjnym.⁷⁰

1.6.2 Sewofluran

Alternatywą dla znieczulenia całkowicie dożylnego, jest znieczulenie złożone z wykorzystaniem anestetyków wziewnych. Ich przedstawicielem jest sewofluran, będący bezbarwną, niepalną cieczą o temperaturze wrzenia 58,5°C i przyjemnym zapachu, dzięki czemu może być wykorzystywany do indukcji wziewnej. Mała rozpuszczalność we krwi powoduje, że indukcja znieczulenia jest szybka, a słaba rozpuszczalność w tłuszczach (współczynnik olej/gaz 53,4) sprawia, że jest szybko eliminowany, dzięki czemu chory szybko budzi się po operacji.⁶⁰ Minimalne stężenie pęcherzykowe (*Minimal alveolar concentration* MAC) dla tego anestetyku w tlenie wynosi od 1,4% u chorych w wieku lat 70 do 2,6% u dwudziestopięciolatków.⁶⁰ Względna stabilność w pochłaniaczach CO₂ sprawia, że nadaje się również do znieczulenia z niewielkim przepływem, jednak jego zmniejszenie poniżej 1,5 l/minutę wymaga szczególnej ostrożności i uwzględnienia dodatkowych czynników. Około 3 - 5% wchłoniętej dawki leku podlega metabolizmowi w wątrobie do heksafluoroizopropanolu i nieorganicznego fluorku.⁶⁰

Sewofluran nie predysponuje do arytmii komorowych i nie powoduje uwrażliwienia serca na arytmogenne działanie amin katecholowych.⁶⁰ Cromheecke i wsp. zaobserwowali istotne zmniejszenie częstości występowania migotania przedsionków w ciągu pierwszych 24h po zabiegach kardiochirurgicznych u chorych znieczulanych sewofluranem.⁷¹

Ciśnienie tętnicze, podobnie jak przy zastosowaniu innych anestetyków lotnych, ulega obniżeniu w stopniu zależnym od dawki, co powodowane jest przede wszystkim przez działanie naczyniorozszerzające i osłabiające kurczliwość mięśnia sercowego.⁷²

Ozarслан i wsp. wykazali, że sewofluran powoduje istotne zmiany w mikrokrążeniu, obejmujące zmniejszenie gęstości czynnych kapilar, jednak zmiany te cofają się w przeciągu 24 godzin.⁷²

Sewofluran, tak jak pozostałe anestetyki halogenowe, poza działaniem obniżającym kurczliwość mięśnia sercowego, co jest związane ze zmniejszeniem

jego zapotrzebowania na tlen, wykazuje również bezpośrednie działanie kardioprotekcyjne, chroniące mięsień sercowy przed skutkami niedokrwienia i reperfuzji.^{63,73,74,75,76,77} Landoni i wsp. w swojej meta-analizie obejmującej 1922 chorych wykazali, że zastosowanie anestetyków lotnych (desfluran i sewofluran) powoduje zmniejszenie śmiertelności po operacji serca. Ponadto w grupie pacjentów, u których stosowano anestetyki lotne obserwowano mniejsze zapotrzebowanie na leki inotropowe, krótszy czas wentylacji mechanicznej po operacji, krótszy czas leczenia w oddziale intensywnej terapii i czas hospitalizacji po zabiegu.⁷³ Wcześniejsze meta-analizy^{78,79} nie wykazywały opisanych powyżej zależności, co mogło wynikać z faktu, że wiele branych w nich pod uwagę badań nie obejmowało sewofluranu i desfluranu - dwóch najnowszych środków wziewnych, mających prawdopodobnie najsilniej zaznaczone właściwości kardioprotekcyjne.

Warner i wsp. w 1993 roku zaproponowali kilka możliwych mechanizmów ochronnego działania sewofluranu na narządy, w tym także na mózg. Autorzy zwracali uwagę na znaczenie otwierania kanałów potasowych, poprawy homeostazy jonów wapniowych, aktywacji receptorów dla adenozyliny i opioidów oraz zwiększenia uwalniania czynników antyapoptycznych.⁸⁰

Mechanizm ochronnego działania sewofluranu, nie został jeszcze w pełni poznany i nadal jest przedmiotem intensywnych badań. W świetle dotychczasowych obserwacji wydaje się, że najistotniejsze znaczenie ma zwolnienie oddychania komórkowego w mitochondriach, jeszcze przed rozpoczęciem niedokrwienia i wynikające z niego uruchomienie dalszych procesów o działaniu ochronnym.⁸¹

2. CEL PRACY

Celem pracy było porównanie wpływu znieczulenia całkowicie dożylnego z zastosowaniem propofolu i znieczulenia złożonego z zastosowaniem sewofluranu do operacji kardiochirurgicznych z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego, przy wykorzystaniu pomiaru mieszanej saturacji tkankowej w oparciu o technologię spektroskopii w bliskiej podczerwieni (NIRS), na oksymetrię tkankową w trakcie testu okluzji przepływu. W szczególności praca miała na celu znalezienie odpowiedzi na pytanie: czy podczas różnych faz operacji kardiochirurgicznych, przeprowadzanych w krążeniu pozaustrojowym, znieczulenie z użyciem propofolu różni się od znieczulenia z użyciem sewofluranu w zakresie:

1. Wyjściowej wartości saturacji tkankowej
2. Szybkości obniżania saturacji tkankowej po zamknięciu przepływu w kończynie
3. Najniższej wartości saturacji tkankowej obserwowanej w trakcie testu okluzji przepływu
4. Szybkości narastania saturacji tkankowej i czasu jej narastania po przywróceniu przepływu
5. Najwyższej wartości saturacji tkankowej obserwowanej w trakcie reperfuzji po teście okluzji przepływu

Ponadto celem pracy była ocena zmian wymienionych powyżej parametrów podczas wybranych etapów operacji kardiochirurgicznych z użyciem krążenia pozaustrojowego.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1 Pacjenci

3.1.1. Kwalifikacja do badania

Badanie miało charakter prospektywny i randomizowany. Do badania włączono dorosłych chorych zakwalifikowanych do elektrywnych operacji serca z użyciem krążenia pozaustrojowego w Klinice Kardiochirurgii i Chirurgii Naczyniowej, którzy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

Na prowadzenie badania uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (Zgoda nr: NKEBN/34/2012 z dnia 28.02.2012).

Chorych nie kwalifikowano do badania, jeśli obecny był co najmniej jeden z wymienionych czynników:

- Wiek poniżej 18 lat
- Choroba autoimmunologiczna
- Chromanie przystankowe lub inne objawy miażdżycy tętnic obwodowych
- Niedowład lub inne czynniki mogące powodować zaburzenia krążenia w kończynie górnej (np. stan po urazie)
- Planowana operacja pomostowania tętnic wieńcowych z użyciem tętnicy promieniowej jako materiału do wykonania pomostu

Do badania przeprowadzonego w okresie od 15 marca 2012 do 16 kwietnia 2013 roku zakwalifikowano łącznie 64 chorych, spośród których czterech wykluczono przed lub w trakcie operacji. Jeden pacjent został wykluczony z powodu podjęcia przez chirurga decyzji o wykonaniu operacji bez użycia krążenia pozaustrojowego, a trzech pozostałych z powodu zmiany w planie operacyjnym, powodującej równoległe trwanie operacji u dwóch chorych zakwalifikowanych wcześniej do badania. Ze względów organizacyjnych jednocześnie możliwe było przeprowadzenia tylko jednego badania.

3.1.2. Randomizacja i przydział do grup

Po stwierdzeniu, że spełnione są kryteria kwalifikujące do badania i brak jest czynników wykluczających, po południu w dniu poprzedzającym operację przeprowadzano rozmowę z chorym, podczas której przedstawiano informacje o celach i przebiegu badania, a także o ryzyku związanym z jego przeprowadzeniem. Następnie wyjaśniano ewentualne wątpliwości, po czym, w przypadku wyrażenia zgody na udział w badaniu, chory potwierdzał ją podpisem na formularzu zatwierdzonym przez Niezależną Komisję Bioetyczną do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym.

Po wyrażeniu zgody na udział w badaniu chorych włączonych do badania przydzielano w sposób losowy do jednej z dwóch grup S albo P, poprzez losowanie przygotowanych uprzednio kopert. W celu zachowania jednakowej liczebności grup po losowaniu koperty nie wracały do puli.

3.2 Metody

3.2.1 Postępowanie przedoperacyjne

Wieczorem w dniu poprzedzającym operację chorzy otrzymywali doustnie 2mg estazolamu (Estazolam, Polfarmex S.A., Kutno).

W premedykacji, podawanej godzinę przed rozpoczęciem znieczulenia, chorzy w obu grupach otrzymywali Lorazepam (Lorafen, Polfa, Trachomin) w dawce 50 µg/kg oraz 40 mg pantoprazolu (Controloc, Takeda Pharma, Warszawa). Chorzy przyjmujący uprzednio β-blokery otrzymywali także 12,5 mg metoprololu (Metocard, Polfarma, Starogard Gdański).

3.2.2 Znieczulenie i postępowanie związane z krążeniem pozaustrojowym

Po przewiezieniu na salę operacyjną chorych układano na stole operacyjnym w pozycji leżącej na plecach, podłączano pięć elektrod EKG, umożliwiających jednoczesną obserwację na ekranie sygnału z trzech odprowadzeń (II, III, V₅) i rejestrowanie wysokości odcinka ST.

Zakładano także dwa wkłucia do żył obwodowych oraz kaniulę do lewej tętnicy promieniowej. W celu okołoperacyjnej profilaktyki zakażeń chorzy otrzymywali 2g cefazoliny (Tarfazolin, Polfa, Trachomin), a w celu ograniczenia reakcji zapalnej wywołanej operacją z użyciem krążenia pozaustrojowego clemastin (Clemastinum WZF, Polfa Warszawa S.A.) w dawce 2mg i deksametazon (Dexaven, Jelfa, Polska) 0,5mg/kg c.c.

Poza ciągłą rejestracją sygnału EKG monitorowanie chorego podczas operacji obejmowało bezpośredni pomiar ciśnienia tętniczego przez założoną uprzednio kaniulę tętniczą, a także pomiar ośrodkowego ciśnienia żylnego przez kaniulę założoną do żyły głównej górnej przez żyłę szyjną wewnętrzną oraz: saturację krwi tętniczej (SpO₂), diurezę godzinową, temperaturę mierzoną w przełyku i na opuszcze III palca kończyny górnej, kapnometrię i stężenie

anestetyku wziewnego. Ciśnienia krwi rejestrowane były przy użyciu przetworników TruWave (Edwards Lifesciences, Irvine, USA), umieszczonych na wysokości prawego przedsionka. Głębokość znieczulenia monitorowano metodą pomiaru indeksu bispektralnego przy pomocy czujników BIS 4 Electrode Sensor (Covidien, Norwood, USA) podłączonych do modułu systemu monitorującego Philips IntelliVue (Philips, Best, Holandia).

W obu grupach stosowano jednakową dożylną indukcję znieczulenia, podczas której podawano 200µg fentanylu (Fentanyl, WZF Polfa, Warszawa), 5mg midazolamu (Sopodrom, ICN Polfa Rzeszów S.A.) i etomidat (Etomidate-Lipuro, B. Braun, Melsungen, Niemcy) w dawce 0,3mg/kg c.c. Po zniesieniu świadomości chorego, sprawdzono czy wentylacja przy wykorzystaniu maski twarzowej będzie możliwa, po czym podawano lek zwiotczający mięśnie poprzecznie prążkowane - bromek wekuronium (Norcuron, Organon, MSD, Polska) w dawce 0,1mg/kg c.c.

Po 3 minutach wentylacji przez maskę twarzową i osiągnięciu pełnego zwiotczenia mięśni wykonywano intubację dotchawiczą, po czym podłączano chorych do aparatu do znieczulenia, ustawionego na tryb wentylacji wymuszonej. Zakładano trójdrożne wkłucie centralne oraz zestaw introducera przezskórnego (Intro-Flex 8,5F, Edwards Lifesciences, Irvine, USA) do żyły głównej górnej przez żyłę szyjną wewnętrzną. Następnie, u wszystkich chorych poddawanych operacji na otwartym sercu, do przetyku wprowadzano głowicę do echokardiografii przezprzetykowej.

Podczas znieczulenia stosowano wentylację zastępczą mieszaniną tlenu i powietrza o stężeniu tlenu wynoszącym początkowo 50% i modyfikowanym, w zależności od wskazań pulsoksymetru i wyniku badania gazometrycznego krwi, według ogólnie przyjętych zasad, dążąc do utrzymania saturacji krwi tętniczej w granicach 94-98%.

W celu zapobiegania niezamierzonej hipotermii śród- i pooperacyjnej u wszystkich chorych podczas operacji stosowano materac podgrzewany przepływem ciepłej wody i ogrzewanie płynów infuzyjnych przy pomocy aparatu *Hot-line*. Zakładano także filtr - wymiennik ciepła i wilgoci, pomiędzy rurką intubacyjną i obwodem oddechowym aparatu do znieczulania.

W grupie S do podtrzymania znieczulenia stosowano sewofluran w układzie półzamkniętym, z przepływem tlenu 0,6 l/min i powietrza 0,8 l/min. Dawkowanie sewofluranu ustalano w oparciu o stężenie końcowo-wydechowe, parametry hemodynamiczne i wartość indeksu bispektralnego (BIS), którą starano się utrzymać w przedziale 40-60. Poza tym chorzy otrzymywali fentanyl we wlewie ciągłym w dawce 20-30µg/kg c.c./zabieg oraz wekuronium, również we wlewie ciągłym w dawce 0,5mg/kg c.c./godzinę. W trakcie krążenia pozaustrojowego sewofluran podawany był przez parownik założony na linii dopływu gazów do aparatu do krążenia pozaustrojowego. Wobec braku innej możliwości w tym okresie znieczulenie wziewne prowadzone było w układzie otwartym, a mieszanina oddechowa wraz z anestetykiem lotnym usuwane były z sali operacyjnej poprzez podłączenie odciągu gazów do aparatu do krążenia pozaustrojowego.

W grupie P do podtrzymania znieczulenia stosowano propofol w ciągłym wlewie dożylnym (Propofol-Lipuro 10mg/ml, B. Braun, Melsungen, Niemcy) w dawce 2-4 mg/kg c.c./godzinę, a także fentanyl i wekuronium, w dawkach takich samych jak w grupie S.

Przed rozpoczęciem znieczulenia wszystkim chorym podłączano przez wkłucie do żyły obwodowej infuzję 500ml mleczanowanego roztworu Ringera (Ringer Lactate, Baxter, Polska) lub roztworu płynu wieloelektrolitowego (Plasmalyte, Baxter, Polska). U wszystkich chorych śródoperacyjna podaż płynów infuzyjnych prowadzona była w oparciu o jednakowe zasady. Od chwili założenia wkłucia obwodowego, przed indukcją znieczulenia, do czasu otwarcia mostka pacjenci otrzymywali 1000 ml roztworu krystaloidów. Dalsze przetaczanie płynów po zakończeniu krążenia pozaustrojowego zależne było od decyzji anestezjologa, podejmowanej w oparciu o wartości ciśnienia tętniczego i ośrodkowego ciśnienia żylnego. Koncentrat krwinek czerwonych przetaczano, jeśli stężenie hemoglobiny ulegało obniżeniu do wartości mniejszych niż 8g/100ml, natomiast świeżo- mrożone osocze, jeśli występowały kliniczne cechy koagulopatii z rozcieńczenia.

Udział chorych w badaniu nie miał wpływu na podawanie nitrogliceryny, ani też stosowanie wlewu dożylnego amin katecholowych, o których ewentualnym zastosowaniu i szybkości infuzji decydował anestezjolog wykonujący znieczulenie,

zaznaczając ich stosowanie na karcie obserwacji klinicznej (*Clinical Report Form - CRF*).

Przed podłączeniem do krążenia pozaustrojowego chorzy otrzymywali heparynę niefrakcjonowaną (Heparinum, WZF Polfa S.A., Warszawa) w dawce 300j/kg c.c. w celu zahamowania funkcji układu krzepnięcia, co był weryfikowane pomiarem aktywowanego czasu krzepnięcia (*Activated Coagulation Time- ACT*) przy pomocy aparatu Hemochron II (ITC, Edison, New Jersey, USA). Wartość ACT przez cały okres krążenia pozaustrojowego utrzymywano powyżej 450s, kontrolując ją co 30 min i w razie konieczności podając dodatkowe dawki heparyny niefrakcjonowanej.

Krążenie pozaustrojowe prowadzono według protokołu stosowanego rutynowo w Klinice Kardiochirurgii i Chirurgii Naczyniowej GUMed. W zależności od rodzaju operacji zastępowano całkowicie lub częściowo hemodynamiczną pracę serca, zapewniając perfuzję ustroju utlenowaną krwią. Przepływ krwi w aparacie do krążenia pozaustrojowego w normotermii wynosił 2,4l/min/m². W przypadku obniżenia ciśnienia średniego podczas krążenia pozaustrojowego poniżej 50-60 mmHg (w zależności od wieku pacjenta i ciśnienia tętniczego przed operacją), nie reagującego na zwiększenie przepływu krwi o maksymalnie 20% powyżej przepływu wyliczonego dla temperatury głębokiej, chorym podłączano infuzję noradrenaliny. O przepływie noradrenaliny decydował anestezjolog. Podczas krążenia pozaustrojowego nie stosowano innych środków obkurczających naczynia. Podczas stosowania hipotermii przepływ krwi w aparacie redukowano według standardowego protokołu. Po założeniu poprzecznego zacisku aorty stosowano ochronę mięśnia sercowego, poprzez podawanie roztworu zimnej kardioplegii krystaloidowej (Plegisol, Hospira, Lake Forest, USA). Element śródoperacyjnej ochrony serca i innych narządów stanowiła również hipotermia, o której zastosowaniu i głębokości decydował operator, w zależności od rodzaju wykonywanego zabiegu, stosując się do jednolitych zasad przyjętych w Klinice Kardiochirurgii i Chirurgii Naczyniowej GUMed. W razie potrzeby krążącą objętość krwi zmniejszano poprzez ultrafiltrację lub zwiększano poprzez podaż roztworów krystaloidowych, bądź koncentratu krwinek czerwonych, jeśli hematokryt ulegał obniżeniu poniżej 22%. Średnie ciśnienie

tętnicze podczas stosowania krążenia pozaustrojowego utrzymywano w granicach 50(60)-90 mmHg. Informacje dotyczące stosowanego przepływu krwi w aparacie do krążenia pozaustrojowego oraz temperatury i ciśnienia w czasie trwania krążenia pozaustrojowego notowano na bieżąco na karcie obserwacji klinicznej. Po zdjęciu zacisku poprzecznego z aorty, osiągnięciu zaplanowanego czasu reperfuzji serca i jego od powietrzeniu, przywróceniu prawidłowego rytmu i uzyskaniu odpowiedniej kurczliwości serca, przystępowano do stopniowego zatrzymania krążenia pozaustrojowego. W celu neutralizacji heparyny chorzy otrzymywali siarczan protaminy w stosunku wagowym do całkowitej podanej dawki heparyny jak 0,8:1, podawany w wolnym wlewie kroplowym do żyły obwodowej. Skuteczność odwrócenia antykoagulacji kontrolowano poprzez pomiar aktywnego czasu krzepnięcia. W przypadku występowania hipotensji po zakończeniu krążenia pozaustrojowego anestezjolog wykonujący znieczulenie decydował o rodzaju oraz dawce leków o działaniu inotropowo dodatnim lub leków obkurczających naczynia.

3.2.3 Test Okluzji Przepływu (VOT)

W celu umożliwienia wykonania testu okluzji przepływu na rękę przeciwną, niż ta, na której zakładano kaniulę do tętnicy promieniowej, na kłębie kciuka przyklejano samoprzylepny czujnik do pomiaru oksymetrii tkankowej metodą NIRS (Cerebral/Somatic Oximetry Sensors, Covidien, Mansfield, USA). Następnie czujnik podłączano do aparatu INVOS (INVOS™ 5100C Cerebral Somatic Oximeter, Covidien, Mansfield, USA), a na ramieniu tej samej kończyny zakładano mankiety sfigmomanometru.

Test wykonywano poprzez szybkie wypełnienie mankiety sfigmomanometru powietrzem do ciśnienia przewyższającego o 30mmHg aktualne ciśnienie skurczowe (lub przewyższającego o 30mmHg ciśnienie średnie, podczas krążenia pozaustrojowego, gdy przepływ miał charakter niepulsacyjny), co pozwalało na zatrzymanie przepływu krwi w badanym obszarze. Sprowokowane w ten sposób niedokrwienie utrzymywano przez 3 minuty. Podczas testu okluzji przepływu wartości oksymetrii tkankowej rejestrowane były co 15 sekund. Po trzech minutach niedokrwienia gwałtownie wypuszczano powietrze z mankiety sfigmomanometru. W celu uzyskania jak najdokładniejszych wyników przez pierwszą minutę reperfuzji wartości oksymetrii tkankowej odnotowywano co 5 sekund. Natomiast przez kolejne 3 minuty wartości te były rejestrowane co 15 sekund. Każdorazowo podczas pomiaru NIRS rejestrowane było średnie ciśnienie tętnicze i ośrodkowe ciśnienie żyłne. Zapisywano również temperaturę skóry na opuszcze palca badanej kończyny, wartości BIS, ewentualne dawki podawanych amin katecholowych, a podczas krążenia pozaustrojowego - przepływ krwi w aparacie do KPU. Każdorazowo po wykonaniu testu VOT pobierano próbkę krwi tętniczej i poddawano ją analizie w aparacie do badania parametrów krytycznych ABL 505 Radiometer Copenhagen, odnotowując stężenie mleczanu, prężność tlenu i saturację hemoglobiny tlenem, oraz prężność dwutlenku węgla.

Test okluzji przepływu przeprowadzany był na następujących etapach operacji:

1. 30 minut po indukcji znieczulenia
2. Po otwarciu mostka
3. Podczas krążenia pozaustrojowego, 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty
4. Podczas krążenia pozaustrojowego, 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty
5. Podczas krążenia pozaustrojowego, 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty
6. 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego

W każdym z wymienionych powyżej punktów czasowych analizowano następujące parametry oksymetryczne lub ich pochodne:

1. Wartość wyjściową saturacji tkankowej, czyli wartość uzyskaną techniką NIRS, jaką przed rozpoczęciem testu VOT w danym punkcie czasowym odczytywano z monitora aparatu INVOS. Wartość tę oznaczano jako $NIRS_0$
2. Szybkość obniżania się saturacji tkankowej, którą otrzymywano dzieląc różnicę wartości wyjściowej i najniższej wartości saturacji tkankowej obserwowaną w trakcie danego testu przez czas, po jakim ta minimalna wartość została osiągnięta

$$V_{spad} = \frac{NIRS_0 - NIRS_{min}}{t_{NIRS_0 - NIRS_{min}}}$$

3. Najniższą wartość, jaką saturacja tkankowa osiągnęła podczas okluzji przepływu tętniczego, oznaczając ją jako $NIRS_{min}$
4. Najwyższą wartość saturacji tkankowej osiągniętą po przywróceniu przepływu, oznaczając ją jako $NIRS_{max}$
5. Czas narastania, czyli czas od chwili wypuszczenia powietrza z mankietu do osiągnięcia najwyższej wartości saturacji tkankowej. Wartość tę oznaczano jako t_{narast}

6. Szybkość narastania saturacji tkankowej, którą otrzymywano dzieląc różnicę maksymalnej osiągniętej wartości i wartości saturacji tkankowej bezpośrednio przed przywróceniem przepływu (będącej jednocześnie wartością minimalną), przez czas jaki upływał od wypuszczenia powietrza z mankieta do osiągnięcia wartości maksymalnej

$$V_{narast} = \frac{NIRS_{max} - NIRS_{min}}{t_{narast}}$$

3.2.4 Badania pooperacyjne

O godzinie 6 rano w pierwszej dobie po operacji (ok. 18 godzin po zabiegu) pobierano próbkę krwi na badanie stężenia kinazy kreatynowej (CK) i jej izoenzymu sercowego (CK-MB). Badanie to wykonywano metodą immunohistochemiczną (Rxl-HM, Dade-Behring, Niemcy).

3.2.5 Analiza statystyczna

Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu pakietu oprogramowania Statistica 10 (StatSoft inc.,Tulsa, USA).

Normalność rozkładu poszczególnych zmiennych oceniano przy pomocy histogramu i testu W Shapiro-Wilka. Zmienne o rozkładzie normalnym przedstawione zostały jako średnia arytmetyczna i odchylenie standardowe, a zmienne o rozkładzie odbiegającym od normalnego, jako mediana, dolny i górny kwartył (Q_1 , Q_3) oraz zakres wartości.

Dla zmiennych o rozkładzie normalnym w celu zbadania różnic pomiędzy grupami stosowano test t-Studenta dla zmiennych niezależnych. Jeśli rozkład odbiegał od normalnego dane porównywano pomiędzy grupami przy pomocy testu U Manna-Whitney'a. Do porównania liczebności występowania parametrów jakościowych wykorzystano test χ^2 . Dane z pomiarów powtarzanych porównano przy użyciu analizy wariancji dla wielokrotnych pomiarów (*Repeated Measures-Analysis of Variance*, RM-ANOVA) wraz z testem *post-hoc* Tukeya i przedstawiano graficznie jako średnie wraz z przedziałami ufności (0,95). Testem *post-hoc* porównywano dane w poszczególnych punktach czasowych pomiędzy grupami, a także dane pomiędzy poszczególnymi punktami czasowymi wewnątrz grup.

Brakujące pojedyncze dane uzupełniono metodą interpolacji w oparciu o średnią arytmetyczną sąsiadujących wyników, a w przypadku braku ostatniej badanej wartości założono przyjmowanie niezmienności poprzedniego parametru (metoda *Last Observation Carried Forward- LOCF*).

Dla wyników testów statystycznych przyjęto poziom istotności $p=0,05$. Do obliczeń zastosowano przedział ufności wynoszący 95%.

4. WYNIKI

4.1 Charakterystyka badanych grup

4.1.1 Parametry demograficzne

Analizą objęto dane 60 pacjentów w wieku 23-83 lat, z czego 33,3% stanowiły kobiety, a 66,7% mężczyźni. Badane grupy nie różniły się w stopniu znamionym pod względem wieku, wagi, wzrostu i płci. Podstawowe statystyki opisowe wieku, wagi, wzrostu oraz płci w badanych grupach zostały zebrane w tabeli 1.

Tab. 1 Podstawowe dane demograficzne badanych grup.

	Grupa P	Grupa S	p
Wiek (lat)	61,6 (SD=12,4; zakres 30-79)	64,6 (SD=14,7; zakres 23-83)	0,56
Waga (kg)	84,5 (Q ₁ =71,1, Q ₃ =93,7; zakres: 56-97)	80,0 (Q ₁ =67,4, Q ₃ =87,7; zakres: 50-120)	0,25
Wzrost (cm)	172 (Q ₁ =164, Q ₃ =178; zakres: 156-185)	170 (Q ₁ =163, Q ₃ =176; zakres: 148-186)	0,44
Płeć (m/k)	21/9	20/10	0,78

4.1.2. Występowanie choroby wieńcowej i chorób współistniejących

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, zawału serca w wywiadzie i nadciśnienia płucnego nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. Zaobserwowano trend w kierunku częstszego występowania cukrzycy w grupie S, jednak obserwowana różnica nie osiągnęła progu znamienności statystycznej. Częstość występowania analizowanych chorób współistniejących w badanych grupach przedstawiono w tabeli 2.

Wartości frakcji wyrzutowej lewej komory także nie różniły się pomiędzy grupami w sposób znamienny. Również zostały one przedstawione w tabeli 2.

Tab. 2 Porównanie występowania analizowanych chorób współistniejących i frakcji wyrzutowej lewej komory w badanych grupach

	Grupa P (N=30)	Grupa S (N=30)	χ^2	<i>p</i>
Liczba chorych z cukrzycą	4	10	3,35	0,067
Liczba chorych z nadciśnieniem tętniczym	13	13	0,00	1
Liczba chorych z chorobą niedokrwienna serca	13	13	0,00	1
Liczba chorych z zawałem serca w wywiadzie	2	5	1,46	0,228
Liczba chorych z nadciśnieniem płucnym	3	2	0,22	0,64
Frakcja wyrzutowa lewej komory	56,6 (SD=12,8; zakres: 20-80)	54 (SD=9,6; zakres: 30-70)		0,139

4.1.3. Dane dotyczące operacji

Ilość przeprowadzonych poszczególnych rodzajów operacji została przedstawiona w tabeli 3.

Tab. 3 Operacje wykonane w badanych grupach chorych.

Rodzaj operacji	Liczba chorych	Grupa P	Grupa S
Wszczepienie protezy zastawki mitralnej (MVR)	8	5	3
Plastyka zastawki mitralnej (MVP)	4	2	2
Wszczepienie protezy zastawki mitralnej wraz pomostowaniem aortalno-wieńcowym (MVR+CABG)	1	1	0
Wszczepienie protezy zastawki aortalnej (AVR)	15	5	10
Wszczepienie protezy zastawki aortalnej wraz pomostowaniem aortalno- wieńcowym (AVR+CABG)	13	5	8
Wszczepienie protez zastawek aortalnej i mitralnej (AVR+MVR)	2	1	1
Wszczepienie protezy zastawki aortalnej wraz z nadwieńcowym wszczepieniem protezy aorty wstępującej (AVR+wstawka Ao-Ao)	6	4	2
Operacja aorty wstępującej metodą Bentall'a	3	2	1
Plastyka zastawek mitralnej i trójdzielnej wraz pomostowaniem aortalno- wieńcowym (MVP+TVP+CABG)	1	1	0
Wszczepienie protezy zastawki mitralnej i plastyka zastawki trójdzielnej (MVR+TVP)	1	0	1
Wszczepienie protezy zastawki mitralnej, plastyka zastawki trójdzielnej wraz pomostowaniem aortalno-wieńcowym (MVR+TVP+CABG)	1	1	0
Wszczepienie protezy zastawki aortalnej, plastyka zastawki mitralnej oraz pomostowanie aortalno-wieńcowe (AVR+MVP+CABG)	1	0	1
Wymiana protez zastawek aortalnej i mitralnej oraz plastyka zastawki trójdzielnej (AVR+MVR+TVP)	1	0	1
Wymiana protezy zastawki aortalnej oraz plastyka aorty (re-AVR+plastyka Ao)	1	1	0
Wymiana protez zastawek aortalnej i mitralnej (re-AVR+re-MVR)	1	1	0
Zaopatrzenie ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej (ASD patch)	1	1	0

Badane grupy nie różniły się znacząco w zakresie czasu trwania krążenia pozaustrojowego, czasu założenia poprzecznego zacisku aorty, temperatury głębokiej podczas założenia zacisku aorty, ani też markerów okołooperacyjnego uszkodzenia serca: CK i CK-MB. Czas trwania krążenia pozaustrojowego, czas założenia zacisku poprzecznego aorty, temperaturę głęboką podczas założenia zacisku aorty oraz stężenia CK i CK-MB o godzinie 6 rano w pierwszej dobie po operacji przedstawiono w tabeli 4.

Tab. 4 Czas trwania krążenia pozaustrojowego, czas założenia zacisku poprzecznego aorty, temperatura głęboka podczas założenia zacisku aorty oraz stężenia CK i CK-MB o godzinie 6 rano w pierwszej dobie po operacji.

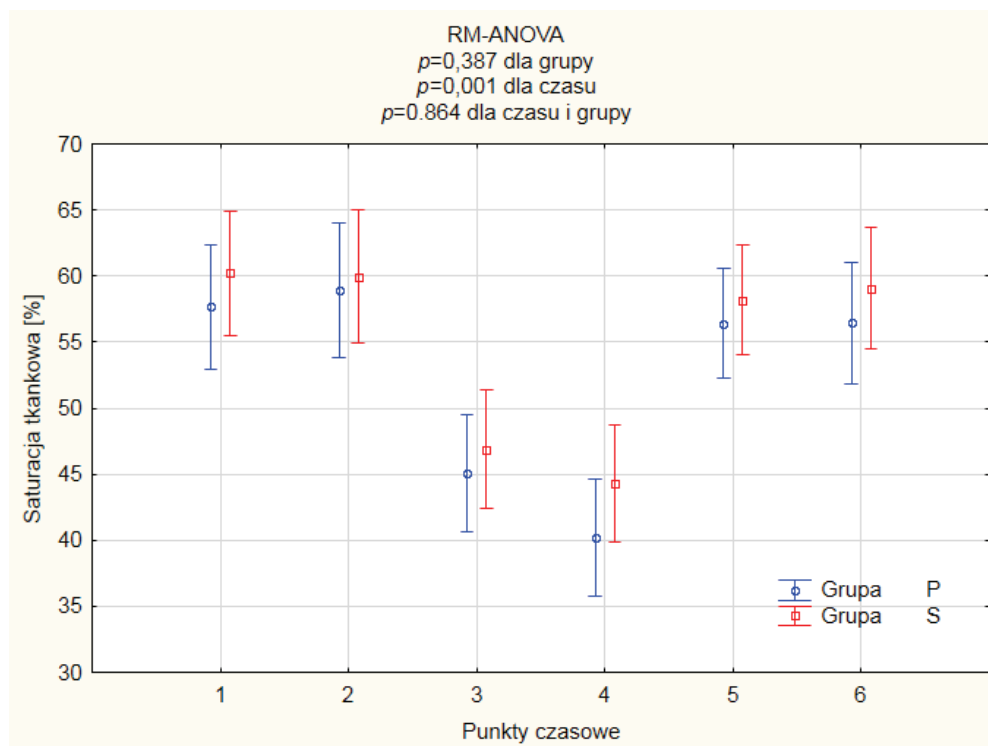
	Grupa P	Grupa S	<i>p</i>
Czas krążenia pozaustrojowego [min]	147,1 (SD=46,4; Zakres: 63-240)	142,1 (SD=49,1; zakres: 58-276)	0,685
Czas założenia zacisku poprzecznego aorty [min]	99 (SD=33,9; zakres:37-180)	96 (SD=32,5; zakres: 40-165)	0,728
Temperatura głęboka podczas zacisku aorty [°C]	32 (Q ₁ =30, Q ₃ =32; zakres: 25-32)	32 (Q ₁ =30, Q ₃ =32; zakres: 30-32)	0,855
CK [ng/ml]	594,5 (Q ₁ =412,5, Q ₃ =913; zakres: 225-2593)	664 (Q ₁ =349,5, Q ₃ =1352,5; zakres: 154-7901)	0,6
CK-MB [ng/ml]	26,4 (Q ₁ =16,8, Q ₃ =39,4; zakres: 8,8-91,4)	25,7 (Q ₁ =13, Q ₃ =41,2; zakres: 5,8-403,7)	0,67

4.2 Parametry charakteryzujące saturację tkankową i mikrokrażenie

4.2.1. Parametry charakteryzujące saturację tkankową

4.2.1.1. Wyjściowa wartość saturacji tkankowej

Saturacja tkankowa bezpośrednio przed wykonaniem testu okluzji przepływu nie różniła się istotnie pomiędzy grupami, zaobserwowano natomiast jej istotne zmiany w czasie. Nie zaobserwowano znamiennego wpływu obu czynników - czasu i grupy analizowanych łącznie. Wartości saturacji tkankowej przed rozpoczęciem testu okluzji przepływu przedstawiono na rycinie 3.



Ryc. 3 Saturacja tkankowa bezpośrednio przed wykonaniem testu okluzji przepływu. Pomiary wykonano na następujących etapach zabiegu operacyjnego: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.

Analiza *post-hoc* nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami w żadnym z analizowanych punktów czasowych. Wykazała natomiast, że wartości saturacji przed rozpoczęciem testu okluzji ($NIRS_0$) w grupie P były znamienne

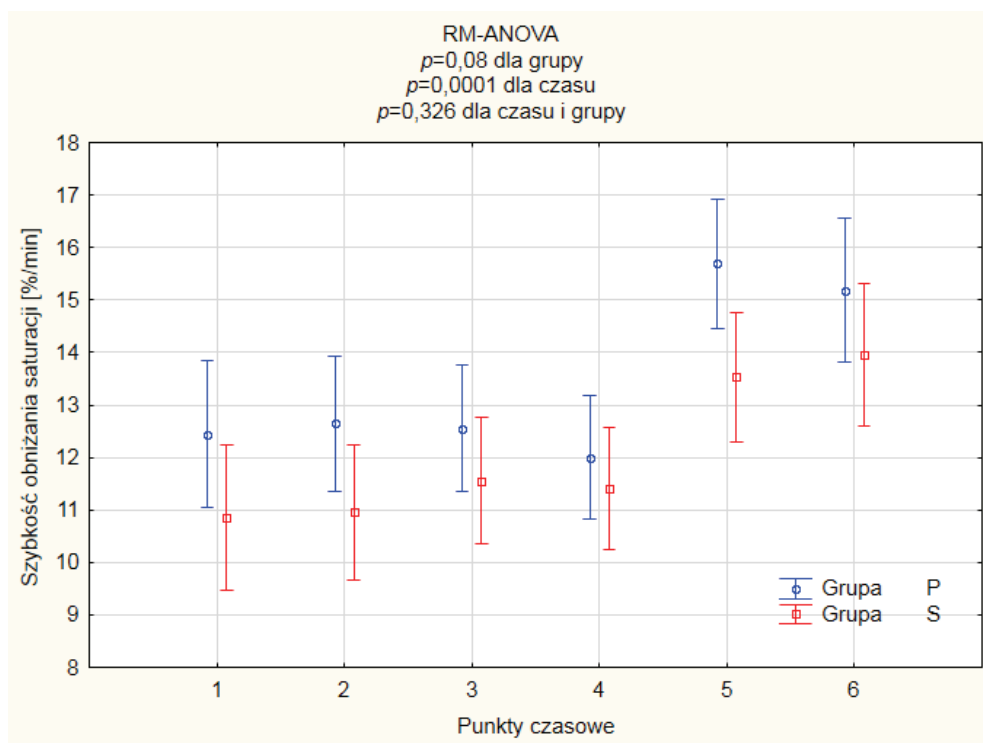
niższe w punktach czasowych 3 i 4, w porównaniu do punktów czasowych 1 i 2 oraz 5 i 6. Podobnie w grupie S saturacja tkankowa w punkcie czasowym 3 i 4 była znacząco niższa w porównaniu do punktów czasowych 1 i 2, a punkcie czasowym 4 była także znacząco niższa w porównaniu do punktów czasowych 5 i 6. Wyniki analizy *post-hoc* saturacji tkankowej przed wykonaniem testu okluzji przedstawiono w tabeli 5.

Tab. 5 Wyniki testu *post-hoc* dla wartości wyjściowej saturacji tkankowej w analizowanych punktach czasowych.

Test HSD Tukeya; zmienna DV_1 (NIRS.PROPSEVO,RL1)													
Przybliżone prawdopodobieństwa dla testów post hoc													
Błąd: MS międzygrupowe, powt. pomiarów, połączone = 156,30, df													
Grupa	R1	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
P	NIRS0 - 1	57,667	58,933	45,067	40,200	56,400	56,433	60,233	59,933	46,900	44,300	58,167	59,067
P	NIRS0 - 2	0,999973	0,999973	0,000018	0,000018	0,999973	0,999979	0,999736	0,999922	0,040494	0,002069	1,000000	0,999999
P	NIRS0 - 3	0,000018	0,000018		0,386099	0,000018	0,000018	0,000177	0,000268	0,999991	1,000000	0,002903	0,000885
P	NIRS0 - 4	0,000018	0,000018	0,386099		0,000018	0,000018	0,000018	0,000018	0,640428	0,982768	0,000018	0,000018
P	NIRS0 - 5	0,999973	0,983371	0,000018	0,000018		1,000000	0,989990	0,994970	0,125989	0,009720	0,999994	0,999618
P	NIRS0 - 6	0,999979	0,985034	0,000018	0,000018	1,000000		0,990687	0,995366	0,122644	0,005353	0,999995	0,999661
S	NIRS0 - 1	0,999736	1,000000	0,000177	0,000018	0,989990	0,990687		1,000000	0,000018	0,000018	0,997008	0,999988
S	NIRS0 - 2	0,999922	1,000000	0,000268	0,000018	0,994970	0,995366	1,000000		0,000018	0,000018	0,999289	0,999999
S	NIRS0 - 3	0,040494	0,010494	0,999991	0,640428	0,125989	0,122644	0,000018	0,000018		0,979610	0,000018	0,000018
S	NIRS0 - 4	0,002069	0,000370	1,000000	0,982768	0,009720	0,005353	0,000018	0,000018	0,979610		0,000018	0,000018
S	NIRS0 - 5	1,000000	1,000000	0,002903	0,000018	0,999994	0,999995	0,997008	0,999289	0,000018	0,000018		0,999999
S	NIRS0 - 6	0,999999	1,000000	0,000885	0,000018	0,999618	0,999661	0,999988	0,999999	0,000018	0,000018	0,999999	

4.2.1.2. Szybkość obniżania saturacji tkankowej

Obserwowano trend w kierunku mniejszej szybkości obniżania saturacji tkankowej w grupie S, jednak obserwowane różnice nie osiągnęły znaczenia statystycznego. Szybkość obniżania się saturacji tkankowej podczas testu okluzji przepływu zmieniała się istotnie w czasie. Oba analizowane czynniki – grupa i czas łącznie nie wywarły istotnego wpływu na szybkość obniżania saturacji podczas testu okluzji. Szybkość obniżania saturacji tkankowej podczas testu okluzji przepływu w analizowanych punktach czasowych przedstawiona została na rycinie 4.



Ryc. 4 Szybkość obniżania saturacji tkankowej na wybranych etapach zabiegu operacyjnego. Pomiary wykonano na następujących etapach zabiegu operacyjnego: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.

Analiza *post-hoc* szybkości obniżania saturacji podczas testu okluzji nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami w żadnym z analizowanych punktów czasowych. Wykazała natomiast, że w obu grupach była ona znacząco

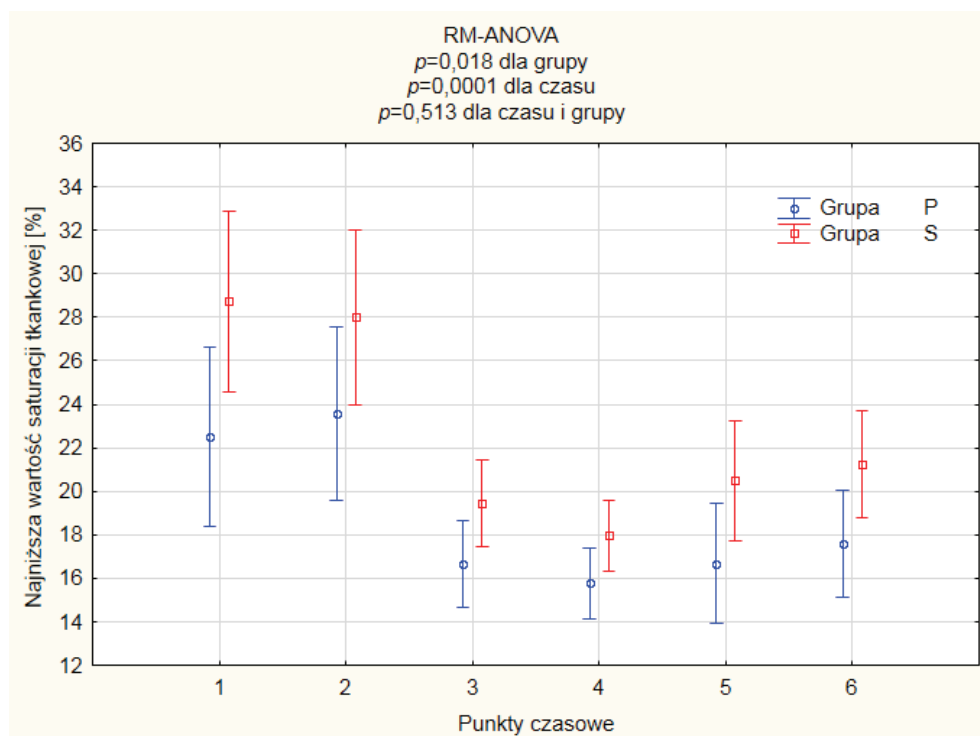
większa w punktach czasowych 5 i 6, w porównaniu do punktów czasowych 1, 2, 3 i 4 w tych samych grupach. Wyniki analizy *post-hoc* szybkości obniżania saturacji tkankowej podczas wykonywania testu okluzji przedstawiono w tabeli 6.

Tab. 6 Wyniki testu *post-hoc* szybkości obniżania saturacji tkankowej podczas testu okluzji przepływu.

Test HSD Tukeya, zmienna DV_1 (NIRS.PROPSEVO,RL1)													
Przybliżone prawdopodobieństwa dla testów post hoc													
Błąd: MS międzygrupowe, powt. pomiarów, połączone = 12,183, df													
Grupa	R1	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
P	Vspad - 1		1,000000	1,000000	0,999377	0,000018	0,000022	0,833688	0,889674	0,997775	0,991800	0,987368	0,873055
P	Vspad - 2	1,000000		1,000000	0,982695	0,000018	0,000055	0,698673	0,775734	0,986966	0,966418	0,997869	0,949563
P	Vspad - 3	1,000000	1,000000		0,995375	0,000018	0,000031	0,765830	0,834158	0,993865	0,981596	0,994759	0,919626
P	Vspad - 4	0,999377	0,982695	0,995375		0,000018	0,000018	0,981066	0,991576	0,999998	0,999958	0,864516	0,572622
P	Vspad - 5	0,000018	0,000018	0,000018	0,000018		0,998010	0,000141	0,000159	0,000853	0,000489	0,414636	0,739216
P	Vspad - 6	0,000022	0,000055	0,000031	0,000018	0,998010		0,000410	0,000592	0,005694	0,003288	0,790382	0,966821
S	Vspad - 1	0,833688	0,698673	0,765830	0,981066	0,000141	0,000410		1,000000	0,968337	0,995062	0,000027	0,000018
S	Vspad - 2	0,889674	0,775734	0,834158	0,991576	0,000159	0,000592	1,000000		0,991825	0,999330	0,000047	0,000018
S	Vspad - 3	0,997775	0,986966	0,993865	0,999998	0,000853	0,005694	0,968337	0,991825		1,000000	0,000151	0,000172
S	Vspad - 4	0,991800	0,966418	0,981596	0,999958	0,000489	0,003288	0,995062	0,999330	1,000000		0,001977	0,000054
S	Vspad - 5	0,987368	0,997869	0,994759	0,864516	0,414636	0,790382	0,000027	0,000047	0,000151	0,001977		0,999572
S	Vspad - 6	0,873055	0,949563	0,919626	0,572622	0,739216	0,966821	0,000018	0,000018	0,000172	0,000054	0,999572	

4.2.1.3. Najniższa wartość saturacji tkankowej

Najniższe wartości saturacji tkankowej obserwowane podczas testu okluzji przepływu były znacząco niższe w grupie P w porównaniu do grupy S. Zaobserwowano także istotne zmiany najniższych wartości saturacji tkankowej podczas testu okluzji przepływu w czasie. Najniższe wartości saturacji tkankowej obserwowane podczas testu okluzji przepływu zostały przedstawione na rycinie 5.



Ryc. 5 Najniższe wartości saturacji tkankowej obserwowane podczas testu okluzji przepływu na wybranych etapach zabiegu operacyjnego. Pomiary wykonano w następujących punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.

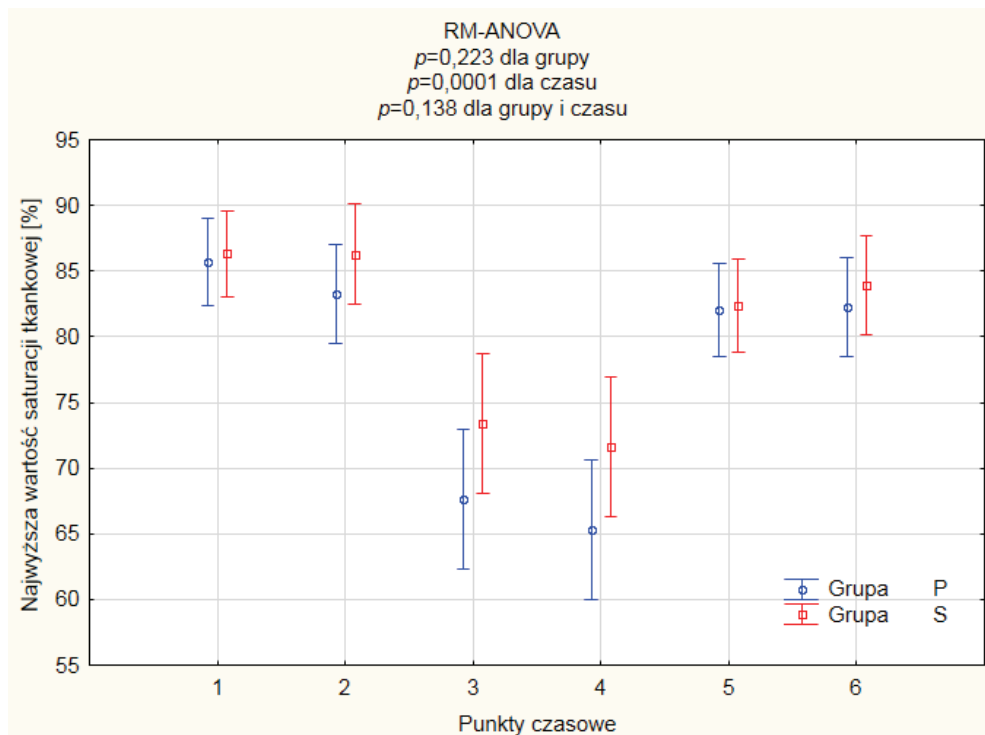
Analiza *post-hoc* najniższych wartości saturacji tkankowej podczas testu okluzji nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami w żadnym z analizowanych punktów czasowych. Wykazała natomiast, że w grupie P były one znamienne wyższe w punktach czasowych 1, w porównaniu do punktów czasowych 3, 4 i 5, a w punkcie czasowym 2 były znamienne wyższe niż w punktach czasowych 3, 4, 5 i 6. W grupie S zaobserwowano znamienne wyższe wartości najniższej saturacji tkankowej podczas testu okluzji przepływu w punktach czasowych 1 i 2, w porównaniu do punktów czasowych 3, 4, 5 i 6. Wyniki analizy *post-hoc* najniższych wartości saturacji tkankowej podczas wykonywania testu okluzji przedstawiono w tabeli 7.

Tab. 7 Wyniki testu *post-hoc* najniższych wartości saturacji tkankowej podczas testu okluzji przepływu.

Test HSD Tukeya, zmienna DV_1 (NIRS,PROPSEVO,RL1)													
Przybliżone prawdopodobieństwa dla testów post hoc													
Błąd: MS międzygrupowe, powt. pomiarów, połączone = 66,886, df													
Grupa	R1	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
P	NIRSmin - 1	22,500	23,567	16,633	15,767	16,667	17,567	28,733	28,000	19,467	17,967	20,500	21,233
P	NIRSmin - 2		0,999921	0,005178	0,000563	0,006724	0,052427	0,123113	0,276815	0,956448	0,588674	0,998617	0,999984
P	NIRSmin - 3		0,999921	0,000312	0,000033	0,000345	0,004380	0,374272	0,623211	0,732895	0,250774	0,952927	0,994544
P	NIRSmin - 4		0,005178	0,000312		0,999990	1,000000	0,999980	0,000018	0,000022	0,973653	0,999973	0,801011
P	NIRSmin - 5		0,000563	0,000033	0,999990		0,999986	0,990044	0,000018	0,000016	0,843643	0,996733	0,519063
P	NIRSmin - 6		0,006724	0,000345	1,000000	0,999986		0,999986	0,000018	0,000022	0,975923	0,999979	0,809969
P	NIRSmin - 6		0,052427	0,004380	0,999980	0,990044	0,999986		0,000025	0,000064	0,999140	1,000000	0,965855
S	NIRSmin - 1		0,123113	0,374272	0,000018	0,000018	0,000018	0,000025		0,999998	0,000018	0,000018	0,000021
S	NIRSmin - 2		0,276815	0,623211	0,000022	0,000018	0,000022	0,000064	0,999998		0,000019	0,000018	0,000063
S	NIRSmin - 3		0,956448	0,732895	0,973653	0,843643	0,975923	0,999140	0,000018	0,000019		0,997949	0,999943
S	NIRSmin - 4		0,588674	0,250774	0,999973	0,996733	0,999979	1,000000	0,000018	0,000018	0,997949		0,881883
S	NIRSmin - 5		0,998617	0,952927	0,801011	0,519063	0,809969	0,965855	0,000021	0,000063	0,999943	0,881883	
S	NIRSmin - 6		0,999984	0,994544	0,565483	0,265841	0,577089	0,851500	0,000063	0,000511	0,991474	0,583599	0,999998

4.2.1.4. Najwyższa wartość saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu.

Najwyższe wartości saturacji tkankowej obserwowane podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu nie różniły się istotnie pomiędzy grupami, zaobserwowano natomiast ich istotne zmiany w czasie. Nie zaobserwowano znamionnego wpływu obu czynników - czasu i grupy - analizowanych łącznie. Najwyższe wartości saturacji tkankowej obserwowane podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu zostały przedstawione na rycinie 6.



Ryc. 6 Najwyższe wartości saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu na wybranych etapach zabiegu operacyjnego. Pomiary wykonano w następujących punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.

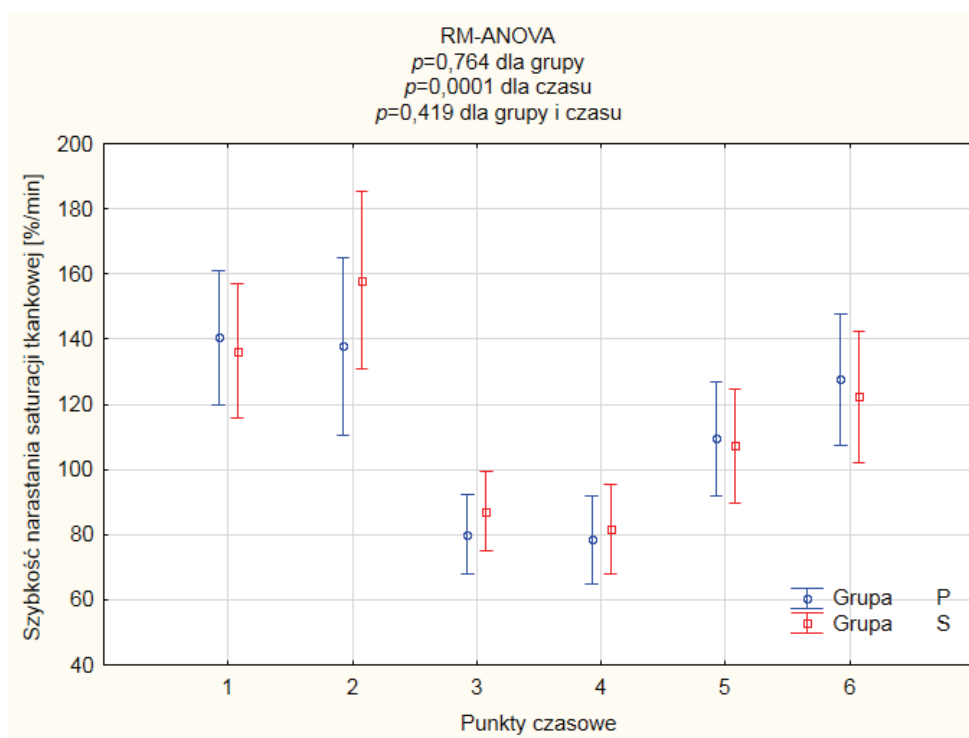
Analiza *post-hoc* najwyższych wartości saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami w żadnym z analizowanych punktów czasowych. Wykazała natomiast, że w obu grupach była ona znacząco niższa w punktach czasowych 3 i 4, w porównaniu do punktów czasowych 1, 2, 5 i 6. Wyniki analizy *post-hoc* najwyższych wartości saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przedstawiono w tabeli 8.

Tab. 8 Wyniki testu *post-hoc* najwyższych wartości saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu.

Test HSD Tukeya; zmienna DV_1 (NIRS,PROPSEVO,RL1)													
Przybliżone prawdopodobieństwa dla testów post hoc													
Błąd: MS międzygrupowe, powt. pomiarów, połączone = 136,24, df													
Grupa	R1	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
P	NIRSmax - 1	85,700	83,267	67,633	65,333	82,000	82,267	86,333	86,300	73,433	71,633	82,400	83,933
			0,986495	0,000018	0,000018	0,776123	0,850610	1,000000	1,000000	0,002766	0,000203	0,994954	0,999988
P	NIRSmax - 2	0,986495		0,000018	0,000018	0,999969	0,999997	0,997350	0,997597	0,050807	0,006369	1,000000	1,000000
P	NIRSmax - 3	0,000018	0,000018		0,991495	0,000018	0,000018	0,000018	0,000018	0,744005	0,975746	0,000075	0,000021
P	NIRSmax - 4	0,000018	0,000018	0,991495		0,000018	0,000018	0,000018	0,000018	0,232185	0,629758	0,000018	0,000018
P	NIRSmax - 5	0,776123	0,999969	0,000018	0,000018		1,000000	0,956149	0,958511	0,162286	0,020051	1,000000	0,999969
P	NIRSmax - 6	0,850610	0,999997	0,000018	0,000018	1,000000		0,972502	0,974163	0,129967	0,021398	1,000000	0,999993
S	NIRSmax - 1	1,000000	0,997350	0,000018	0,000018	0,956149	0,972502		1,000000	0,000018	0,000018	0,699586	0,987922
S	NIRSmax - 2	1,000000	0,997597	0,000018	0,000018	0,958511	0,974163	1,000000		0,000018	0,000018	0,711044	0,989226
S	NIRSmax - 3	0,002766	0,050807	0,744005	0,232185	0,162286	0,129967	0,000018	0,000018		0,999032	0,000360	0,000024
S	NIRSmax - 4	0,000203	0,006369	0,975746	0,629758	0,028951	0,021398	0,000018	0,000018	0,999032		0,000020	0,000018
S	NIRSmax - 5	0,994954	1,000000	0,000075	0,000018	1,000000	1,000000	0,699586	0,711044	0,000360	0,000020		0,999791
S	NIRSmax - 6	0,999988	1,000000	0,000021	0,000018	0,999969	0,999993	0,987922	0,989226	0,000024	0,000018	0,999791	

4.2.1.5. Szybkość narastania saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu

Szybkość narastania saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu nie różniła się pomiędzy grupami w sposób znamienny, zaobserwowano natomiast istotny wpływ czasu na ten parametr. Oba czynniki – grupa i czas, analizowane łącznie, nie wywarły znamiennego wpływu na szybkość narastania saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu. Szybkość narastania saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu została przedstawiona na rycinie 7.



Ryc. 7. Szybkość narastania saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu na wybranych etapach zabiegu operacyjnego. Pomiary wykonano w następujących punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.

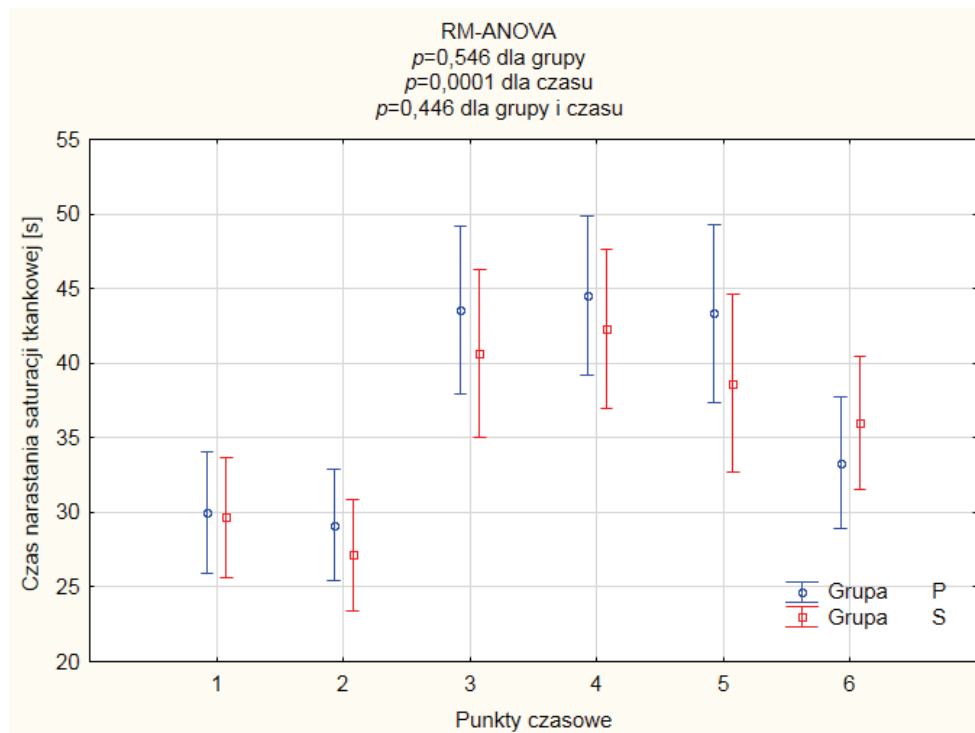
Analiza *post-hoc* szybkości narastania saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami w żadnym z analizowanych punktów czasowych. Wykazała natomiast, że w obu grupach szybkości narastania saturacji była znamienne mniejsza w punktach czasowych 3 i 4, w porównaniu do punktów czasowych 1, 2 i 6. Wyniki analizy *post-hoc* szybkości narastania saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przedstawiono w tabeli 9.

Tab. 9 Wyniki testu *post-hoc* szybkości narastania saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu.

Test HSD Tukeya: zmienna DV_1 (NIRS_PROPSEVO,RL1)													
Przybliżone prawdopodobieństwa dla testów post hoc													
Błąd: MS międzygrupowe, powt. pomiarów, połączone = 2756,9, df													
Grupa	R1	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
		140,44	137,81	80,131	78,545	109,53	127,78	136,35	158,14	87,115	81,732	107,23	122,26
P	Vnarast - 1		1,000000	0,000018	0,000018	0,061896	0,978031	1,000000	0,978705	0,004761	0,000910	0,371927	0,973754
P	Vnarast - 2	1,000000		0,000018	0,000018	0,132011	0,996848	1,000000	0,941172	0,010061	0,002109	0,508605	0,992527
P	Vnarast - 3	0,000018	0,000018		1,000000	0,097201	0,000067	0,002021	0,000018	0,999997	1,000000	0,694644	0,080434
P	Vnarast - 4	0,000018	0,000018	1,000000		0,060698	0,000038	0,001218	0,000018	0,999973	1,000000	0,611503	0,057050
P	Vnarast - 5	0,061896	0,132011	0,097201	0,060698		0,767469	0,708410	0,017536	0,889088	0,658591	1,000000	0,998716
P	Vnarast - 6	0,978031	0,996848	0,000067	0,000038	0,767469		0,999973	0,520548	0,108622	0,033294	0,936670	1,000000
S	Vnarast - 1	1,000000	1,000000	0,002021	0,001218	0,708410	0,999973		0,510311	0,000038	0,000018	0,104996	0,951931
S	Vnarast - 2	0,978705	0,941172	0,000018	0,000018	0,017536	0,520548	0,510311		0,000018	0,000018	0,000026	0,011204
S	Vnarast - 3	0,004761	0,010061	0,999997	0,999973	0,889088	0,108622	0,000038	0,000018		0,999993	0,637368	0,014705
S	Vnarast - 4	0,000910	0,002109	1,000000	1,000000	0,658591	0,033294	0,000018	0,000018	0,999993		0,259048	0,001675
S	Vnarast - 5	0,371927	0,508605	0,694644	0,611503	1,000000	0,936670	0,104996	0,000026	0,637368	0,259048		0,924802
S	Vnarast - 6	0,973754	0,992527	0,080434	0,057050	0,998716	1,000000	0,951931	0,011204	0,014705	0,001675	0,924802	

4.2.1.6. Czas narastania saturacji tkankowej

Czas narastania saturacji tkankowej po teście okluzji przepływu nie różnił się pomiędzy grupami w sposób znamieny, zaobserwowano natomiast istotne zmiany tego parametru w czasie. Oba czynniki – grupa i czas, analizowane łącznie, nie wywarły znamiennego wpływu na czas narastania saturacji tkankowej po teście okluzji przepływu. Czas narastania saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu został przedstawiony na rycinie 8.



Ryc. 8 Czas narastania saturacji tkankowej podczas reperfuzji na wybranych etapach zabiegu operacyjnego. Pomiary wykonano w następujących punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.

Analiza *post-hoc* czasu narastania saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami w żadnym z analizowanych punktów czasowych. Wykazała natomiast, że w grupie P czas narastania saturacji był znacząco dłuższy w punktach czasowych 3, 4 i 5 w porównaniu do punktów czasowych 1 i 2. W grupie S czas narastania saturacji w punkcie czasowym 1 był znacząco krótszy w porównaniu do punktów czasowych 3, 4 i 5, a punkcie czasowym 2 był znacząco krótszy, niż w punktach czasowych 3, 4, 5 i 6. Wyniki analizy *post-hoc* czasu narastania saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przedstawiono w tabeli 10.

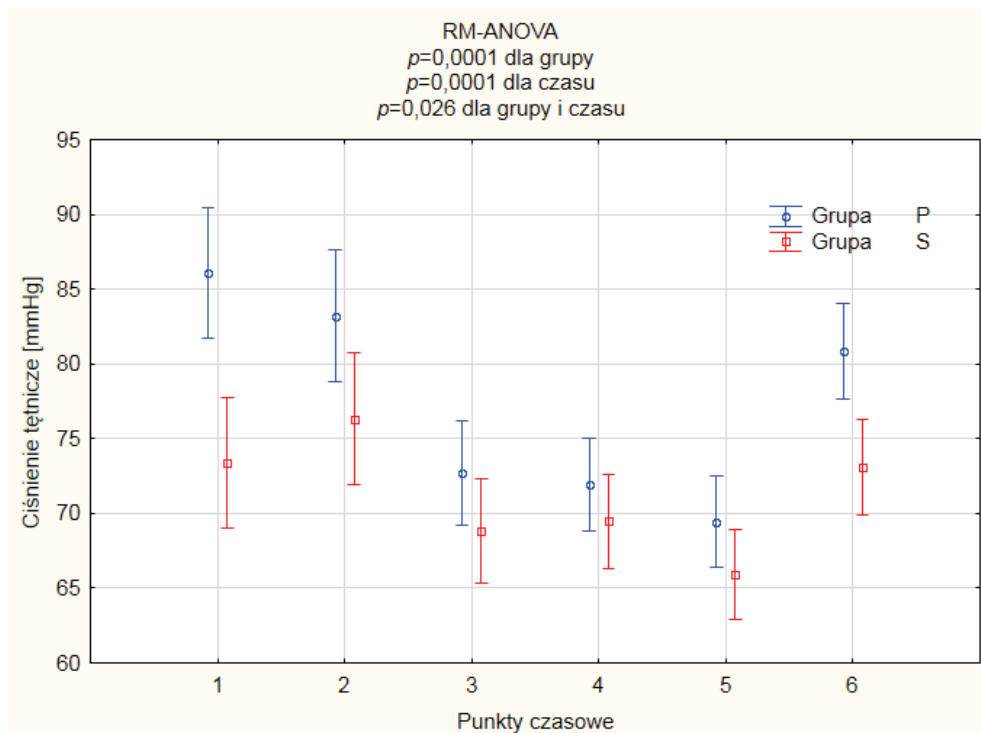
Tab. 10. Wyniki testu *post-hoc* czasu narastania saturacji tkankowej podczas reperfuzji.

Test HSD Tukeya; zmienna DV_1 (NIRS.PROPSEVO,RL1)													
Przybliżone prawdopodobieństwa dla testów post hoc													
Błąd: MS międzygrupowe, powt. pomiarów, połączone = 182,04, df													
Grupa	R1	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
		30,000	29,167	43,567	44,500	43,333	33,333	29,667	27,167	40,667	42,333	38,667	36,000
P	Tnarast - 1		1,000000	0,000024	0,000018	0,000029	0,979278	1,000000	0,999671	0,091519	0,020630	0,347488	0,858320
P	Tnarast - 2	1,000000		0,000019	0,000018	0,000019	0,900063	1,000000	0,999990	0,045122	0,008655	0,212796	0,719737
P	Tnarast - 3	0,000024	0,000019		1,000000	1,000000	0,003789	0,003823	0,000170	0,999589	1,000000	0,962589	0,570172
P	Tnarast - 4	0,000018	0,000018	1,000000		0,999999	0,000813	0,001249	0,000056	0,994737	0,999977	0,880071	0,378807
P	Tnarast - 5	0,000029	0,000019	1,000000	0,999999		0,005429	0,004985	0,000229	0,999817	1,000000	0,973978	0,619169
P	Tnarast - 6	0,979278	0,900063	0,003789	0,000813	0,005429		0,996425	0,834426	0,619169	0,288943	0,932271	0,999817
S	Tnarast - 1	1,000000	1,000000	0,003823	0,001249	0,004985	0,996425		0,998192	0,001080	0,000054	0,022592	0,358463
S	Tnarast - 2	0,999671	0,999990	0,000170	0,000056	0,000229	0,834426	0,998192		0,000025	0,000018	0,000457	0,028252
S	Tnarast - 3	0,091519	0,045122	0,999589	0,994737	0,999817	0,619169	0,001080	0,000025		0,999964	0,999780	0,807011
S	Tnarast - 4	0,020530	0,008655	1,000000	0,999977	1,000000	0,288943	0,000064	0,000018	0,999964		0,957739	0,358463
S	Tnarast - 5	0,347488	0,212796	0,962589	0,880071	0,973978	0,932271	0,022592	0,000457	0,999780	0,957739		0,996774
S	Tnarast - 6	0,858320	0,719737	0,570172	0,378807	0,619169	0,999817	0,358463	0,028252	0,807011	0,358463	0,996774	

4.2.2. Parametry mogące mieć wpływ na saturację tkankową

4.2.2.1. Średnie ciśnienie tętnicze krwi

Stwierdzono, że średnie ciśnienie tętnicze w analizowanych punktach czasowych było znamienne niższe w grupie S w porównaniu do grupy P. Stwierdzono także, że czas stanowił czynnik mający istotny wpływ na średnie ciśnienie tętnicze. Oba czynniki – grupa i czas, analizowane łącznie, wywarły także istotny wpływ na średnie ciśnienie tętnicze. Średnie ciśnienie tętnicze w analizowanych punktach czasowych zostało przedstawione na rycinie 9.



Ryc. 9 Średnie ciśnienie tętnicze na wybranych etapach zabiegu operacyjnego. Pomiary wykonano w następujących punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.

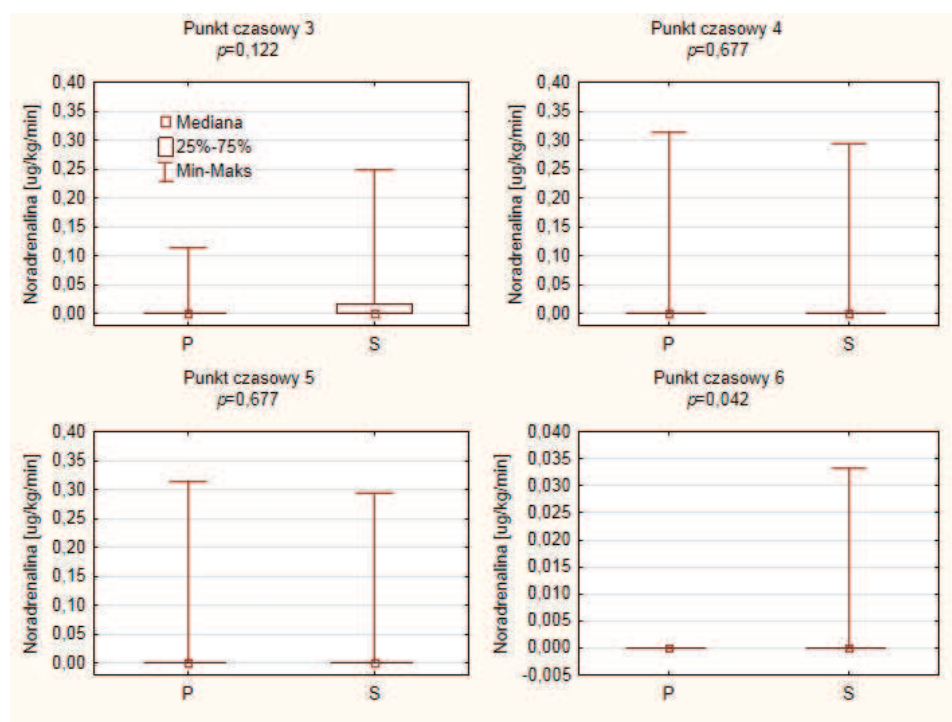
Analiza *post-hoc* średniego ciśnienia tętniczego wykazała istotną różnicę pomiędzy grupami jedynie w punkcie czasowym 1. Wykazała także, że w grupie P średnie ciśnienie tętnicze było zmiennie niższe w punktach czasowych 3, 4 i 5 w porównaniu do punktów czasowych 1, 2 oraz 6. W grupie S średnie ciśnienie tętnicze w punkcie czasowym 2 było zmiennie wyższe w porównaniu do punktu czasowego 5. Wyniki analizy *post-hoc* średniego ciśnienia tętniczego przedstawiono w tabeli 11.

Tab. 11. Wyniki testu *post-hoc* średniego ciśnienia tętniczego.

Test HSD Tukeya: zmienna DV_1 (NIRS,PROPSEVO,RL1)													
Przybliżone prawdopodobieństwa dla testów post hoc													
Błąd: MS międzygrupowe, powt. pomiarów, połączone = 99,340, df													
Grupa	R1	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
		86,070	83,213	72,700	71,927	69,447	80,863	73,360	76,327	68,797	69,483	65,940	73,090
P	MAP1		0,988325	0,000018	0,000018	0,000018	0,545597	0,000065	0,008443	0,000018	0,000018	0,000018	0,000045
P	MAP2	0,988325		0,000530	0,000123	0,000018	0,997825	0,007180	0,238140	0,000019	0,000023	0,000018	0,004779
P	MAP3	0,000018	0,000530		1,000000	0,967819	0,027172	1,000000	0,962061	0,936388	0,984828	0,264400	1,000000
P	MAP4	0,000018	0,000123	1,000000		0,996486	0,008467	0,999993	0,864231	0,987825	0,998585	0,457561	0,999999
P	MAP5	0,000018	0,000018	0,967819	0,996486		0,000098	0,935277	0,239479	1,000000	1,000000	0,970404	0,960776
P	MAP6	0,545597	0,997825	0,027172	0,008467	0,000098		0,135186	0,838195	0,000184	0,000608	0,000018	0,102518
S	MAP1	0,000065	0,007180	1,000000	0,999993	0,935277	0,135186		0,984171	0,738566	0,893562	0,072700	1,000000
S	MAP2	0,008443	0,238140	0,962061	0,864231	0,239479	0,838195	0,984171		0,063403	0,141154	0,000072	0,969024
S	MAP3	0,000018	0,000019	0,936388	0,987825	1,000000	0,000184	0,738566	0,063403		1,000000	0,988325	0,808156
S	MAP4	0,000018	0,000023	0,984828	0,998585	1,000000	0,000608	0,893562	0,141154	1,000000		0,940795	0,933228
S	MAP5	0,000018	0,000018	0,264400	0,457561	0,970404	0,000018	0,072700	0,000672	0,988325	0,940795		0,100313
S	MAP6	0,000045	0,004779	1,000000	0,999999	0,960776	0,102518	1,000000	0,969024	0,808156	0,933228	0,100313	

4.2.2.2. Stosowanie leków o działaniu obkurczającym naczynia

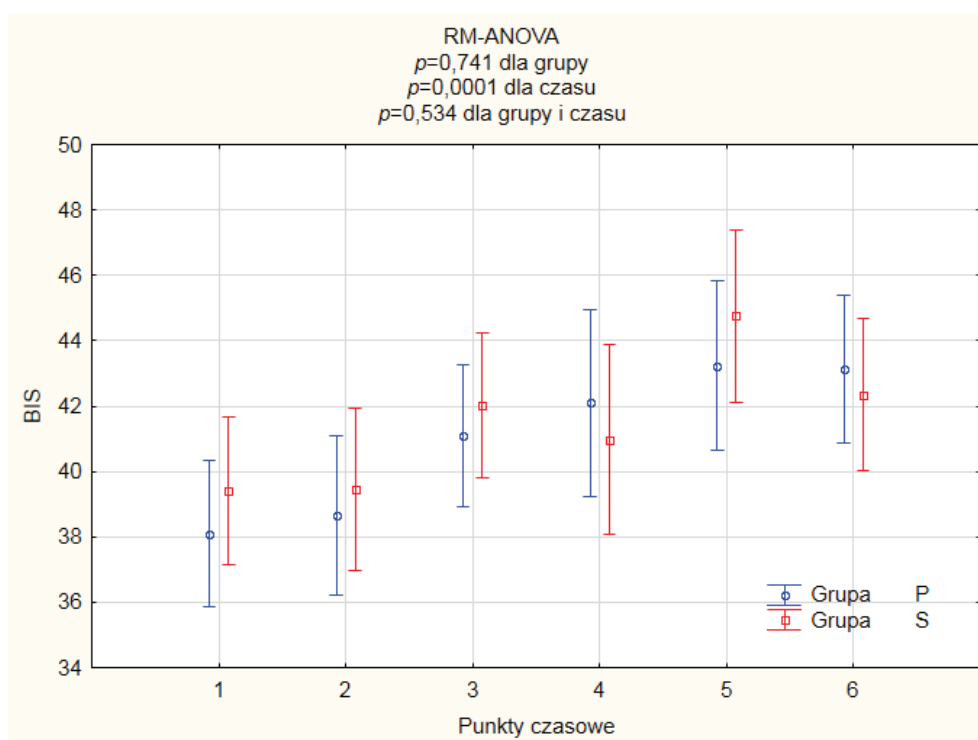
W punktach czasowych 1 i 2 u żadnego z chorych nie stosowano środków obkurczających naczynia i leków o działaniu inotropowo dodatnim. Podczas krążenia pozaustrojowego i po jego zakończeniu noradrenalinę stosowano łącznie u 4 chorych z grupy P i u 12 chorych z grupy S. W punkcie czasowym 3 noradrenalinę stosowano u 2 chorych z grupy P i u 10 chorych z grupy S, w punkcie czasowym 4 – u 2 chorych z grupy P i u 11 chorych z grupy S, w punkcie czasowym 5 – u 3 chorych z grupy P i u 5 chorych z grupy S, a w punkcie czasowym 6 – u 4 chorych z grupy S. Dawki noradrenaliny w punktach czasowych 3, 4, 5 i 6 przedstawiono na rycinie 10.



Ryc. 10 Dawki noradrenaliny [$\mu\text{g}/\text{kg}$ c.c./min] na wybranych etapach zabiegu operacyjnego. Pomiary wykonano w następujących punktach czasowych: (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.

4.2.2.3. Głębokość znieczulenia oceniana według wartości wskaźnika BIS

Stwierdzono, że wskaźnik BIS w analizowanych punktach czasowych nie różnił się pomiędzy grupami w sposób znamieny. Zaobserwowano natomiast, że czas stanowił czynnik mający istotny wpływ na wskaźnik BIS. Oba czynniki – grupa i czas analizowane łącznie, nie wywarły istotnego wpływu na wartości wskaźnika BIS. Wskaźnik BIS w analizowanych punktach czasowych został przedstawiony na rycinie 11.



Ryc. 11 Wskaźnik BIS na wybranych etapach zabiegu operacyjnego. Pomiary wykonano w następujących punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.

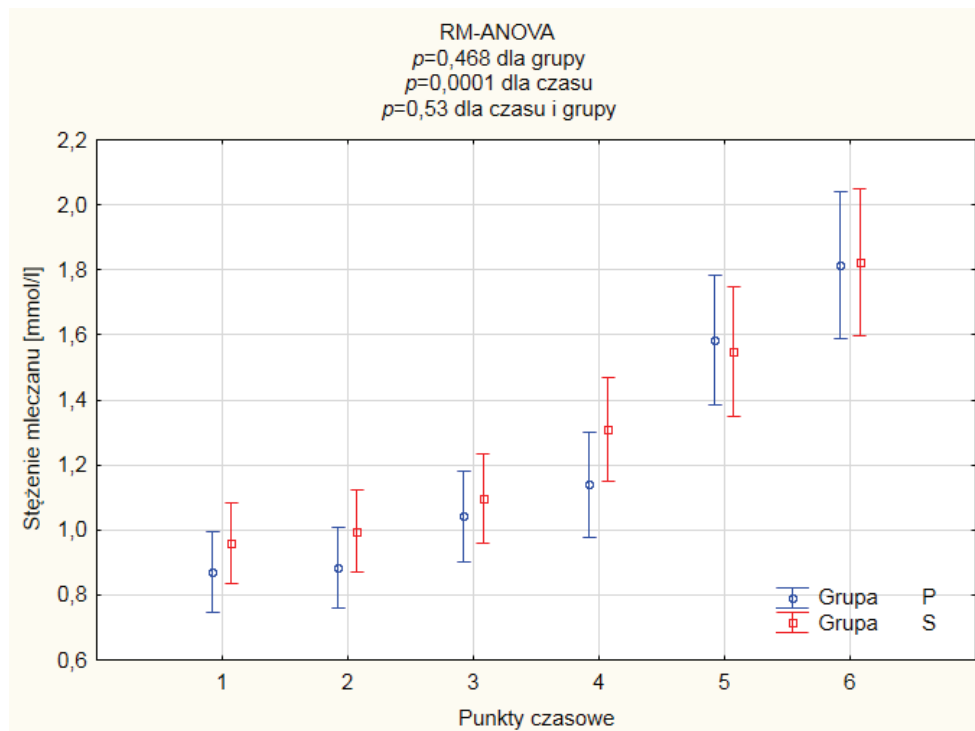
Analiza *post-hoc* wartości wskaźnika BIS nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy grupami w żadnym z analizowanych punktów czasowych. Analiza *post-hoc* wykazała także, że w grupie P wartości wskaźnika BIS były znacząco niższe w punktach czasowych 1 i 2 w porównaniu do punktów czasowych 5 i 6. W grupie S wartości wskaźnika BIS w punkcie czasowym 1 i 2 były znacząco niższe w porównaniu do punktu czasowego 5. Wyniki analizy *post-hoc* wartości wskaźnika BIS przedstawiono w tabeli 12.

Tab. 12 Wyniki testu *post-hoc* wartości wskaźnika BIS.

Test HSD Tukeya; zmienna DV_1 (NIRS,PROPSEVO,RL1)													
Przybliżone prawdopodobieństwa dla testów post hoc													
Błąd: MS międzygrupowe, powt. pomiarów, połączone = 44,537, df													
Grupa	R1	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
P	BIS1	38,100	38,667	41,100	42,100	43,233	43,133	39,414	39,448	42,034	40,966	44,759	42,345
			0,999999	0,373775	0,050728	0,001702	0,002386	0,999839	0,999792	0,502675	0,890824	0,007109	0,377094
P	BIS2	0,999999		0,703786	0,179322	0,010579	0,014239	1,000000	0,999999	0,735346	0,976365	0,023143	0,610881
P	BIS3	0,373775	0,703786		0,999661	0,849511	0,886695	0,998275	0,998572	0,999995	1,000000	0,619057	0,999905
P	BIS4	0,050728	0,179322	0,999661		0,998892	0,999536	0,927802	0,933779	1,000000	0,999963	0,932612	1,000000
P	BIS5	0,001702	0,010579	0,849511	0,998892		1,000000	0,551210	0,565811	0,999935	0,978715	0,999320	0,999997
P	BIS6	0,002386	0,014239	0,886695	0,999536	1,000000		0,593491	0,607990	0,999973	0,985075	0,998769	0,999999
S	BIS1	0,999839	1,000000	0,998275	0,927802	0,551210	0,593491		1,000000	0,621299	0,985332	0,001100	0,439987
S	BIS2	0,999792	0,999999	0,998572	0,933779	0,565811	0,607990	1,000000		0,641256	0,987764	0,001240	0,459662
S	BIS3	0,502675	0,735346	0,999995	1,000000	0,999935	0,999973	0,621299	0,641256		0,999454	0,560562	1,000000
S	BIS4	0,890824	0,976365	1,000000	0,999963	0,978715	0,985075	0,985332	0,987764	0,999454		0,096551	0,994484
S	BIS5	0,007109	0,023143	0,619057	0,932612	0,999320	0,998769	0,001100	0,001240	0,560562	0,096551		0,736464
S	BIS6	0,377094	0,610881	0,999905	1,000000	0,999997	0,999999	0,439987	0,459662	1,000000	0,994484	0,736464	

4.2.2.3. Stężenie mleczanu

Stężenie mleczanu nie różniło się pomiędzy grupami w sposób znamieny, zaobserwowano natomiast istotne różnice dla punktów czasowych. Oba czynniki – grupa i czas - analizowane łącznie nie wywarły znamienego wpływu na stężenie mleczanu. Stężenie mleczanu zostało przedstawione na rycinie 12.



Ryc. 12. Stężenie mleczanu na wybranych etapach zabiegu operacyjnego. Pomiary wykonano w następujących punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.

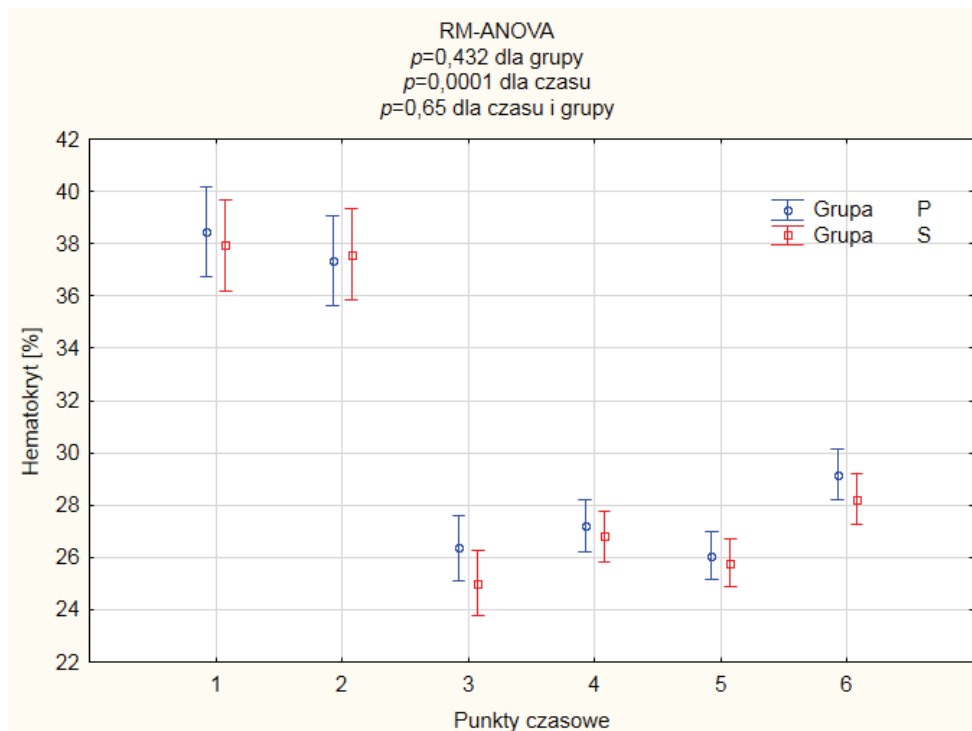
Analiza *post-hoc* stężenia mleczanu nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy grupami w żadnym z analizowanych punktów czasowych. Wykazała natomiast, że w grupie P stężenie mleczanu było znamienne wyższe w punktach czasowych 4, 5 i 6 w porównaniu do punktu czasowego 1 oraz w punktach czasowych 5 i 6 w porównaniu do punktów czasowych 2, 3 i 4. W grupie S stężenie mleczanu w punktach czasowych 4, 5 i 6 było znamienne wyższe w porównaniu do punktów czasowych 1 i 2, w punktach czasowych 5 i 6 w porównaniu do punktu czasowego 3, a w punkcie czasowym 6 także w porównaniu do punktów czasowych 4 i 5. Wyniki analizy *post-hoc* stężenia mleczanu przedstawiono w tabeli 13.

Tab. 13 Wyniki testu *post-hoc* stężenia mleczanu.

Test HSD Tukeya; zmienna DV_1 (NIRS,PROPSEVO,RL1)													
Przybliżone prawdopodobieństwa dla testów post hoc													
Błąd: MS międzygrupowe, powt. pomiarów, połączone = .20873, df													
Grupa	R1	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
		87000	.88333	1.0413	1.1400	1.5833	1.8133	.96000	.99667	1.0967	1.3100	1.5500	1.8233
P	Lac1		1,000000	0,599227	0,037387	0,000018	0,000018	0,999823	0,995741	0,745938	0,010410	0,000018	0,000018
P	Lac2	1,000000		0,716429	0,062479	0,000018	0,000018	0,999964	0,998423	0,813794	0,015686	0,000018	0,000018
P	Lac3	0,599227	0,716429		0,986839	0,000018	0,000018	0,999935	1,000000	0,999999	0,492752	0,000987	0,000018
P	Lac4	0,037387	0,062479	0,986839		0,000019	0,000018	0,933755	0,987922	1,000000	0,955431	0,025591	0,000018
P	Lac5	0,000018	0,000018	0,000018	0,000019		0,154483	0,000025	0,000057	0,002204	0,464158	1,000000	0,669628
P	Lac6	0,000018	0,000018	0,000018	0,000018	0,154483		0,000018	0,000018	0,000018	0,001201	0,525812	1,000000
S	Lac1	0,999823	0,999964	0,999935	0,933755	0,000025	0,000018		0,999999	0,868298	0,000814	0,000018	0,000018
S	Lac2	0,995741	0,998423	1,000000	0,987922	0,000057	0,000018	0,999999		0,985339	0,005461	0,000018	0,000018
S	Lac3	0,745938	0,813794	0,999999	1,000000	0,002204	0,000018	0,868298	0,985339		0,249080	0,000018	0,000018
S	Lac4	0,010410	0,015686	0,492752	0,955431	0,464158	0,001201	0,000814	0,005461	0,249080		0,112207	0,000018
S	Lac5	0,000018	0,000018	0,000987	0,025591	1,000000	0,525812	0,000018	0,000018	0,000018	0,112207		0,032685
S	Lac6	0,000018	0,000018	0,000018	0,000018	0,669628	1,000000	0,000018	0,000018	0,000018	0,000018	0,032685	

4.2.2.4. Hematokryt

Zaobserwowano, że hematokryt w analizowanych punktach czasowych nie różnił się pomiędzy grupami w sposób znamieny. Stwierdzono natomiast, że czas stanowił czynnik mający istotny wpływ na wartość hematokrytu. Oba czynniki – grupa i czas - analizowane łącznie, nie wywarły istotnego wpływu na hematokryt. Wartości hematokrytu w analizowanych punktach czasowych przedstawiono na rycinie 13.



Ryc. 13. Hematokryt w analizowanych punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.

Analiza *post-hoc* hematokrytu nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy grupami w żadnym z analizowanych punktów czasowych. Wykazała natomiast, że zarówno w grupie P, jak i w grupie S hematokryt był znacząco wyższy w punktach czasowych 1 i 2 w porównaniu do punktów 3, 4, 5 i 6, natomiast w punkcie czasowym 6 wartości były znacząco wyższe niż w punktach 3 i 5. Wyniki analizy *post-hoc* wartości hematokrytu przedstawiono w tabeli 14.

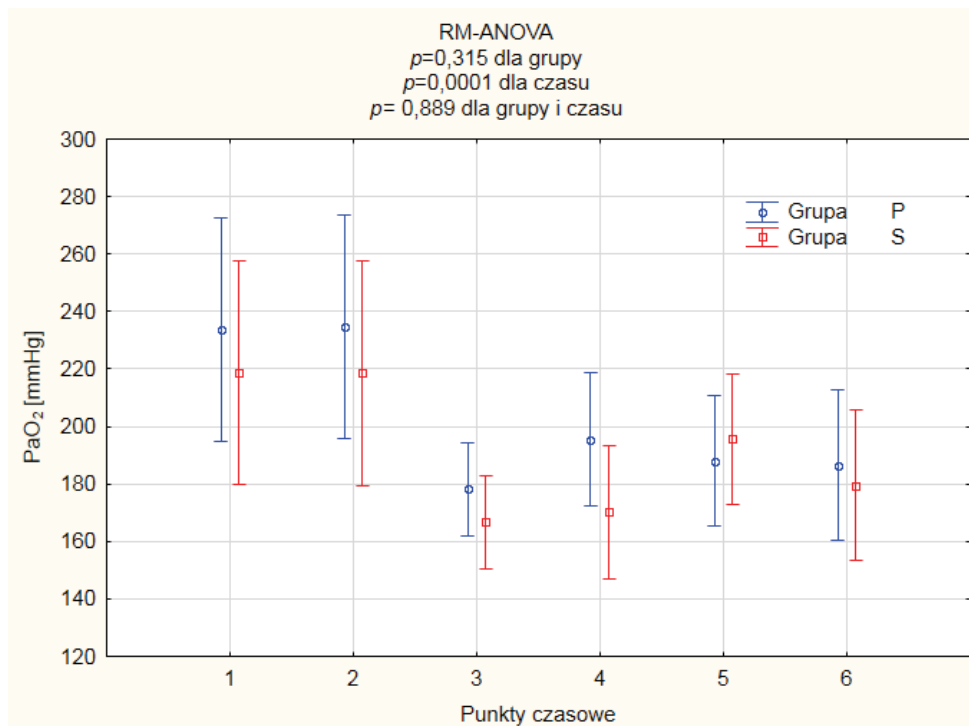
Tab. 14 Wyniki testu *post-hoc* wartości hematokrytu.

Test HSD Tukeya; zmienna DV_1 (NIRS,PROPSEVO,RL1)													
Przybliżone prawdopodobieństwa dla testów <i>post hoc</i>													
Błąd: MS międzygrupowe, powt. pomiarów, połączone = 12,887, df													
Grupa	R1	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
		38,457	37,360	26,373	27,230	26,067	29,163	37,943	37,590	25,017	26,803	25,777	28,217
P	Htc1		0,897055	0,000018	0,000018	0,000018	0,000018	0,999993	0,998771	0,000018	0,000018	0,000018	0,000018
P	Htc2	0,897055		0,000018	0,000018	0,000018	0,000018	0,999974	1,000000	0,000018	0,000018	0,000018	0,000018
P	Htc3	0,000018	0,000018		0,982151	0,999999	0,001951	0,000018	0,000018	0,950251	0,999999	0,999968	0,701356
P	Htc5	0,000018	0,000018	0,982151		0,853384	0,148196	0,000018	0,000018	0,414167	0,999999	0,920647	0,996052
P	Htc4	0,000018	0,000018	0,999999	0,853384		0,000260	0,000018	0,000018	0,993252	0,999737	1,000000	0,462357
P	Htc6	0,000018	0,000018	0,001951	0,148196	0,000260		0,000018	0,000018	0,000483	0,311055	0,013746	0,997261
S	Htc1	0,999993	0,999974	0,000018	0,000018	0,000018	0,000018		0,999996	0,000018	0,000018	0,000018	0,000018
S	Htc2	0,998771	1,000000	0,000018	0,000018	0,000018	0,000018	0,999996		0,000018	0,000018	0,000018	0,000018
S	Htc3	0,000018	0,000018	0,950251	0,414167	0,993252	0,000483	0,000018	0,000018		0,246050	0,993301	0,000132
S	Htc5	0,000018	0,000018	0,999999	0,999999	0,999737	0,311055	0,000018	0,000018	0,246050		0,932843	0,619295
S	Htc4	0,000018	0,000018	0,999968	0,920647	1,000000	0,013746	0,000018	0,000018	0,993301	0,932843		0,014767
S	Htc6	0,000018	0,000018	0,701356	0,996052	0,462357	0,997261	0,000018	0,000018	0,000132	0,619295	0,014767	

4.2.2.5. Parametry gazometrii krwi tętniczej

4.2.2.5.1 Prężność tlenu we krwi tętniczej

Stwierdzono, że prężność tlenu we krwi tętniczej w analizowanych punktach czasowych nie różniła się pomiędzy grupami w sposób znamieny. Zaobserwowano natomiast, że czas stanowił czynnik mający istotny wpływ na prężność tlenu we krwi tętniczej. Oba czynniki – grupa i czas - analizowane łącznie nie wywarły istotnego wpływu na prężność tlenu we krwi tętniczej. Prężność tlenu we krwi tętniczej w analizowanych punktach czasowych została przedstawiona na rycinie 14.



Ryc. 14 Prężność tlenu we krwi tętniczej w analizowanych punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.

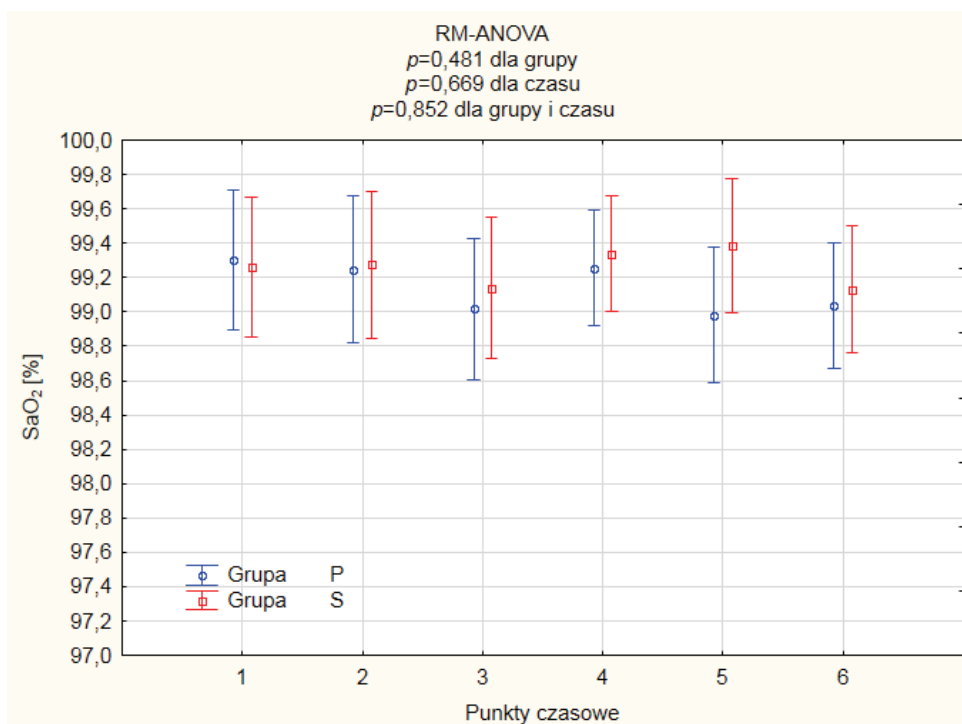
Analiza *post-hoc* prężności tlenu we krwi tętniczej nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy grupami w żadnym z analizowanych punktów czasowych. Nie wykazała także znamienych różnic pomiędzy poszczególnymi punktami czasowymi w obrębie grup. Wyniki analizy *post-hoc* prężności tlenu we krwi tętniczej przedstawiono w tabeli 15.

Tab. 15 Wyniki testu *post-hoc* prężności tlenu we krwi tętniczej.

Test HSD Tukeya; zmienna DV_1 (NIRS,PROPSEVO,RL1)													
Przybliżone prawdopodobieństwa dla testów post hoc													
Błąd: MS międzygrupowe, powt. pomiarów, połączone = 6301,7, df													
Grupa	R1	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
		233,78	234,81	178,27	195,38	188,09	186,53	218,75	218,53	166,73	170,23	195,67	179,44
P	pO2 - 1		1,000000	0,126222	0,669274	0,391238	0,337080	0,999880	0,999862	0,049551	0,082108	0,784486	0,251193
P	pO2 - 2	1,000000		0,109234	0,630198	0,354941	0,303409	0,999770	0,999738	0,042336	0,071031	0,753439	0,225196
P	pO2 - 4	0,126222	0,109234		0,999071	0,999996	0,999999	0,710716	0,717816	0,999992	1,000000	0,999504	1,000000
P	pO2 - 3	0,669274	0,630198	0,999071		1,000000	0,999999	0,992890	0,993429	0,964258	0,986895	1,000000	0,999786
P	pO2 - 5	0,391238	0,354941	0,999996	1,000000		1,000000	0,942225	0,944985	0,996725	0,999362	1,000000	1,000000
P	pO2 - 6	0,337080	0,303409	0,999999	0,999999	1,000000		0,919433	0,922913	0,998343	0,999734	0,999999	1,000000
S	pO2 - 1	0,999880	0,999770	0,710716	0,992890	0,942225	0,919433		1,000000	0,198763	0,295761	0,987237	0,634658
S	pO2 - 2	0,999862	0,999738	0,717816	0,993429	0,944985	0,922913	1,000000		0,204061	0,302565	0,988178	0,642911
S	pO2 - 4	0,049551	0,042336	0,999992	0,964258	0,996725	0,998343	0,198763	0,204061		1,000000	0,931475	0,999949
S	pO2 - 3	0,082108	0,071031	1,000000	0,986895	0,999362	0,999734	0,295761	0,302565	1,000000		0,972644	0,999998
S	pO2 - 5	0,784486	0,753439	0,999504	1,000000	1,000000	0,999999	0,987237	0,988178	0,931475	0,972644		0,999437
S	pO2 - 6	0,251193	0,225196	1,000000	0,999786	1,000000	1,000000	0,634658	0,642911	0,999949	0,999998	0,999437	

4.2.2.5.2 Saturacja hemoglobiny tlenem we krwi tętniczej

Stwierdzono, że saturacja hemoglobiny tlenem we krwi tętniczej w analizowanych punktach czasowych nie różniła się pomiędzy grupami w sposób znamieny. Stwierdzono również, że czas nie stanowił czynnika mającego istotny wpływ na saturację hemoglobiny tlenem we krwi tętniczej. Oba czynniki – grupa i czas analizowane łącznie nie wywarły istotnego wpływu na prężność tlenu we krwi tętniczej. Saturacja hemoglobiny tlenem we krwi tętniczej w analizowanych punktach czasowych została przedstawiona na rycinie 15.



Ryc. 15 Saturacja hemoglobiny tlenem we krwi tętniczej w analizowanych punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.

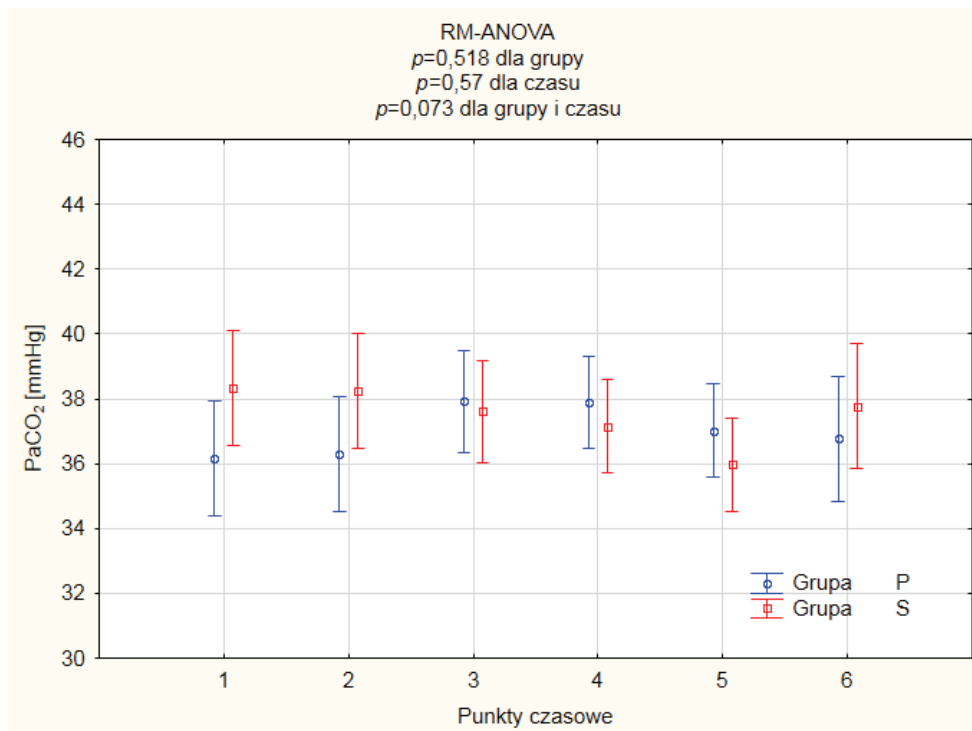
Analiza *post-hoc* saturacji hemoglobiny tlenem we krwi tętniczej nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy grupami w żadnym z analizowanych punktów czasowych. Nie wykazała także znamiennych różnic pomiędzy poszczególnymi punktami czasowymi w obrębie grup. Wyniki analizy *post-hoc* saturacji hemoglobiny tlenem we krwi tętniczej przedstawiono w tabeli 16.

Tab. 16 Wyniki testu post-hoc saturacji hemoglobiny tlenem we krwi tętniczej.

Test HSD Tukeya; zmienna DV_1 (NIRS,PROPSEVO,RL1)														
Przybliżone prawdopodobieństwa dla testów post hoc														
Błąd: MS międzygrupowe, powt. pomiarów, połączone = 1,1514, df														
Nr podkl.	Grupa	R1	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
			99,303	99,247	99,017	99,253	98,980	99,037	99,260	99,273	99,140	99,340	99,387	99,130
1	P	SatO2 - 1		1,000000	0,991314	1,000000	0,977187	0,995304	1,000000	1,000000	0,999987	1,000000	1,000000	0,999976
2	P	SatO2 - 2	1,000000		0,998752	1,000000	0,995304	0,999468	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	0,999997	1,000000
3	P	SatO2 - 3	0,991314	0,998752		0,998377	1,000000	1,000000	0,999315	0,998872	0,999999	0,991334	0,974572	1,000000
4	P	SatO2 - 4	1,000000	1,000000	0,998377		0,994191	0,999285	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	0,999998	0,999999
5	P	SatO2 - 5	0,977187	0,995304	1,000000	0,994191		1,000000	0,997507	0,996234	0,999989	0,979402	0,949252	0,999995
6	P	SatO2 - 6	0,995304	0,999468	1,000000	0,999285	1,000000		0,999698	0,999473	1,000000	0,994959	0,983488	1,000000
7	S	SatO2 - 1	1,000000	1,000000	0,999315	1,000000	0,997507	0,999698		1,000000	0,999998	1,000000	0,999997	0,999996
8	S	SatO2 - 2	1,000000	1,000000	0,998872	1,000000	0,996234	0,999473	1,000000		0,999994	1,000000	0,999999	0,999988
9	S	SatO2 - 3	0,999987	1,000000	0,999999	1,000000	0,999989	1,000000	0,999998	0,999994		0,999667	0,997640	1,000000
10	S	SatO2 - 4	1,000000	1,000000	0,991334	1,000000	0,979402	0,994959	1,000000	1,000000	0,999667		1,000000	0,999468
11	S	SatO2 - 5	1,000000	0,999997	0,974572	0,999998	0,949252	0,983488	0,999997	0,999999	0,997640	1,000000		0,996638
12	S	SatO2 - 6	0,999976	1,000000	1,000000	0,999999	0,999995	1,000000	0,999996	0,999988	1,000000	0,999468	0,996638	

4.2.2.5.2. Prężność dwutlenku węgla we krwi tętniczej

Prężność dwutlenku węgla we krwi tętniczej w analizowanych punktach czasowych nie różniła się pomiędzy grupami w sposób znamieny. Nie stwierdzono także istotnego wpływu czasu na prężność dwutlenku węgla we krwi tętniczej. Zaobserwowano, że oba czynniki – grupa i czas analizowane łącznie, mogły wywierać pewien wpływ na prężność dwutlenku węgla we krwi tętniczej, jednak różnice nie osiągnęły przyjętego progu znamienności statystycznej. Prężność dwutlenku węgla we krwi tętniczej w analizowanych punktach czasowych została przedstawiona na rycinie 16.



Ryc. 16 Prężność dwutlenku węgla we krwi tętniczej w analizowanych punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.

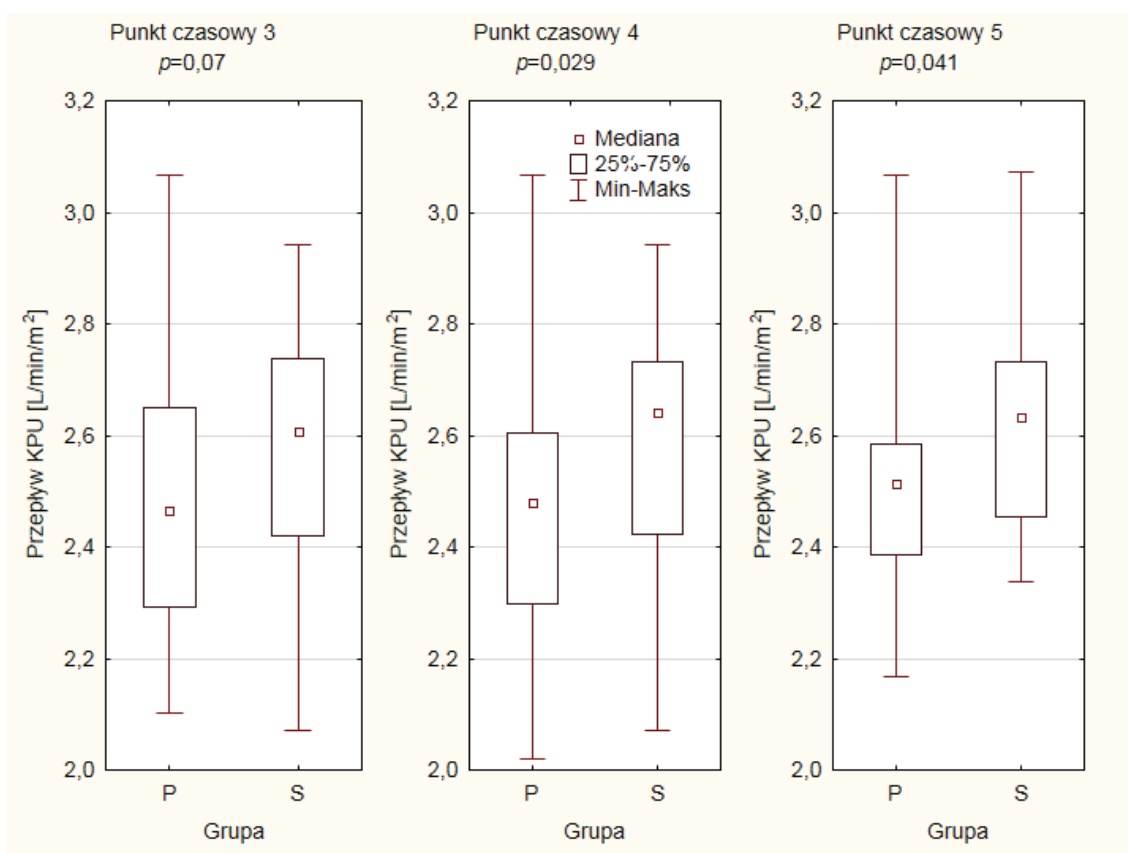
Analiza *post-hoc* prężności dwutlenku węgla we krwi tętniczej nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami w żadnym z analizowanych punktów czasowych. Nie wykazała także znamiennych różnic pomiędzy poszczególnymi punktami czasowymi w obrębie grup. Wyniki analizy *post-hoc* prężności dwutlenku węgla we krwi tętniczej przedstawiono w tabeli 17.

Tab. 17 Wyniki testu *post-hoc* prężności dwutlenku węgla we krwi tętniczej.

Test HSD Tukeya; zmienna DV_1 (NIRS.PROPSEVO,RL1)													
Przybliżone prawdopodobieństwa dla testów post hoc													
Błąd: MS międzygrupowe, powt. pomiarów, połączone = 20,855, df													
Grupa	R1	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
		36,170	36,287	37,920	37,897	37,007	36,767	38,330	38,240	37,610	37,153	35,980	37,760
P	pCO2-1		1,000000	0,818676	0,831558	0,999436	0,999980	0,800568	0,841937	0,987413	0,999581	1,000000	0,972640
P	pCO2-2	1,000000		0,877821	0,888028	0,999868	0,999998	0,853192	0,887629	0,993767	0,999878	1,000000	0,984868
P	pCO2-3	0,818676	0,877821		1,000000	0,998719	0,990093	1,000000	1,000000	1,000000	0,999964	0,892258	1,000000
P	pCO2-4	0,831558	0,888028	1,000000		0,998992	0,991640	1,000000	1,000000	1,000000	0,999974	0,900065	1,000000
P	pCO2-5	0,999436	0,999868	0,998719	0,998992		1,000000	0,993767	0,996616	0,999997	1,000000	0,999369	0,999970
P	pCO2-6	0,999980	0,999998	0,990093	0,991640	1,000000		0,975941	0,984868	0,999907	1,000000	0,999953	0,999539
S	pCO2-1	0,800568	0,853192	1,000000	1,000000	0,993767	0,975941		1,000000	0,999868	0,988324	0,394499	0,999988
S	pCO2-2	0,841937	0,887629	1,000000	1,000000	0,996616	0,984868	1,000000		0,999965	0,993992	0,459162	0,999998
S	pCO2-3	0,987413	0,993767	1,000000	1,000000	0,999997	0,999907	0,999868	0,999965		0,999999	0,879313	1,000000
S	pCO2-4	0,999581	0,999878	0,999964	0,999974	1,000000	1,000000	0,988324	0,993992	0,999999		0,988591	0,999976
S	pCO2-5	1,000000	1,000000	0,892258	0,900065	0,999369	0,999953	0,394499	0,459162	0,879313	0,988591		0,801381
S	pCO2-6	0,972640	0,984868	1,000000	1,000000	0,999970	0,999539	0,999988	0,999998	1,000000	0,999976	0,801381	

4.2.2.6. Przepływ krwi w urządzeniu do krążenia pozaustrojowego

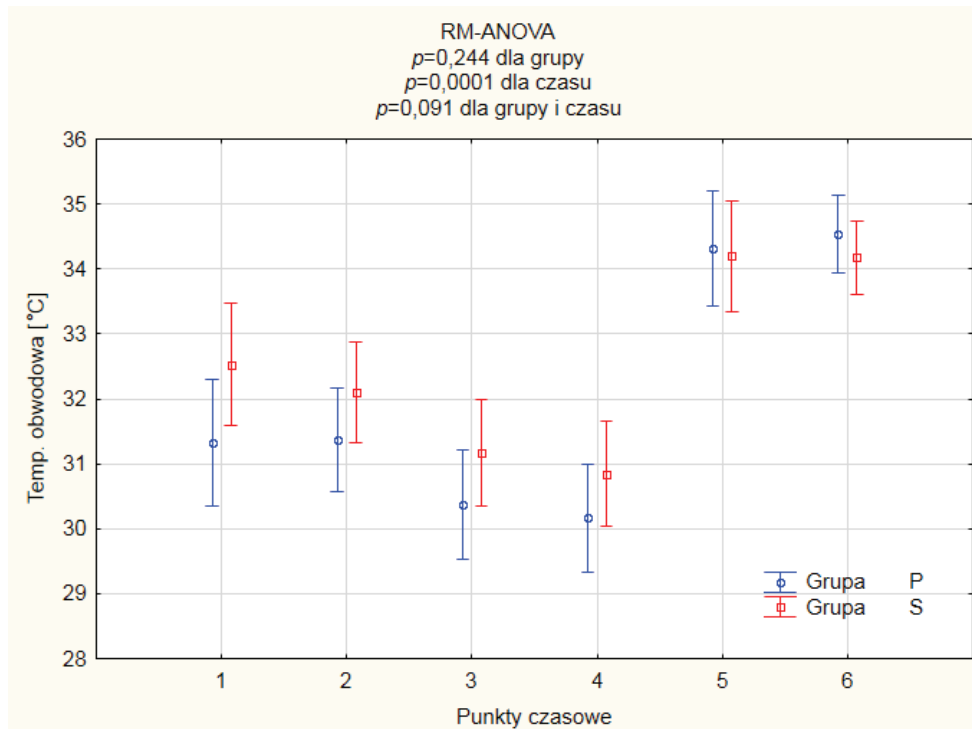
Zindeksowany przepływ krwi w urządzeniu do krążenia pozaustrojowego w punktach czasowych 4 i 5 był znacząco wyższy w grupie S w porównaniu do grupy P. W punkcie czasowym 3 obserwowano tendencję do wyższych wartości w grupie S w porównaniu do grupy P, jednak obserwowane różnice nie osiągnęły progu znaczącości statystycznej. Wartości zindeksowanego przepływu krwi w urządzeniu do krążenia pozaustrojowego przedstawiono na rycinie 17.



Ryc. 17 Zindeksowany przepływ krwi w urządzeniu do krążenia pozaustrojowego w punktach czasowych 3 - (20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty), 4 - (40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty) i 5 (20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty).

4.2.2.7. Temperatura skóry mierzona na opuszcze palca.

Temperatura skóry mierzona na opuszcze palca w analizowanych punktach czasowych nie różniła się pomiędzy grupami w sposób znamienny. Nie stwierdzono także istotnego wpływu czasu na temperaturę skóry. Zaobserwowano, że oba czynniki – grupa i czas analizowane łącznie, wywarły pewien wpływ na temperaturę skóry, jednak obserwowane różnice nie osiągnęły przyjętego progu znamienności statystycznej. Temperatura skóry mierzona na opuszcze palca w analizowanych punktach czasowych została przedstawiona na rycinie 18.



Ryc. 18 Temperatura skóry w analizowanych punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.

Analiza *post-hoc* temperatury skóry mierzonej na opuszcze palca nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy grupami w żadnym z analizowanych punktów czasowych. Pozwoliła natomiast stwierdzić, że w obu grupach była ona znamienne wyższa w punktach czasowych 5 i 6 w porównaniu do punktów czasowych 1, 2, 3 i 4. Wyniki analizy *post-hoc* temperatury skóry mierzonej na opuszcze palca przedstawiono w tabeli 18.

Tab. 18 Wyniki testu *post-hoc* temperatury skóry mierzonej na opuszcze palca.

Test HSD Tukeya; zmienna DV_1 (NIRS.PROPSEVO,RL1)													
Przybliżone prawdopodobieństwa dla testów post hoc													
Błąd: MS międzygrupowe, powt. pomiarów, połączone = 3,9322, df													
Grupa	R1	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}
		31,322	31,370	30,378	30,165	34,317	34,539	32,532	32,100	31,172	30,848	34,196	34,176
P	skóra 1		1,000000	0,598251	0,270650	0,000018	0,000018	0,613825	0,971089	1,000000	0,999614	0,000049	0,000055
P	skóra 2	1,000000		0,518791	0,214363	0,000018	0,000018	0,673569	0,982252	1,000000	0,999041	0,000066	0,000075
P	skóra 3	0,598251	0,518791		0,999998	0,000018	0,000018	0,009341	0,106894	0,966524	0,999644	0,000018	0,000018
P	skóra 4	0,270650	0,214363	0,999998		0,000018	0,000018	0,002155	0,035443	0,841078	0,989694	0,000018	0,000018
P	skóra 5	0,000018	0,000018	0,000018	0,000018		0,999998	0,078512	0,006124	0,000020	0,000018	1,000000	1,000000
P	skóra 6	0,000018	0,000018	0,000018	0,000018	0,999998		0,023309	0,001274	0,000018	0,000018	0,999984	0,999972
S	skóra 1	0,613825	0,673569	0,009341	0,002155	0,078512	0,023309		0,997326	0,060242	0,004130	0,004977	0,005982
S	skóra 2	0,971089	0,982252	0,106894	0,035443	0,006124	0,001274	0,997326		0,558351	0,123065	0,000054	0,000077
S	skóra 3	1,000000	1,000000	0,966524	0,841078	0,000020	0,000018	0,060242	0,558351		0,999821	0,000018	0,000018
S	skóra 4	0,999614	0,999041	0,999644	0,989694	0,000018	0,000018	0,004130	0,123065	0,999821		0,000018	0,000018
S	skóra 5	0,000049	0,000066	0,000018	0,000018	1,000000	0,999984	0,004977	0,000064	0,000018	0,000018		1,000000
S	skóra 6	0,000055	0,000075	0,000018	0,000018	1,000000	0,999972	0,005982	0,000077	0,000018	0,000018	1,000000	

5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

5.1. Uwagi wstępne

Celem niniejszego badania było ustalenie wpływu znieczulenia całkowicie dożylnego z wykorzystaniem propofolu i znieczulenia złożonego z wykorzystaniem sewofluranu, a także wpływu operacji serca w krążeniu pozaustrojowym, na oksymetrię tkankową mierzoną podczas testu okluzji przepływu. Oksymetria tkankowa należy do nowych metod monitorowania stanu chorego podczas operacji, której wartość może w istotnym stopniu uzupełniać korzyści wynikające z monitorowania saturacji mózgowej. Do interesujących potencjalnych zastosowań metody spektrofotometrii w bliskiej podczerwieni należy ocena stanu mikrokrążenia oraz zapotrzebowania tkanek na tlen, na podstawie dynamiki zmian oksymetrii tkankowej podczas testu okluzji przepływu. Zaburzenia mikrokrążenia odgrywają kluczową rolę w rozwoju niewydolności wielonarządowej po operacjach kardiochirurgicznych.⁸² Monitorowanie standardowo stosowane do oceny stanu chorego podczas operacji kardiochirurgicznej nie jest wystarczająco czułe, by wykryć nagle pogorszenie perfuzji tkankowej, zagrażające rozwojem powikłań pooperacyjnych.⁸³ Jako stosunkowo nowa technika monitorowania stanu pacjenta, spektrofotometria absorpcyjna, szczególnie zastosowana do oceny saturacji tkankowej w specyficznych warunkach, jakie występują podczas testu okluzji przepływu i następującej po nim reperfuzji, wymaga przeprowadzenia badań, które umożliwią interpretację ewentualnych przyszłych obserwacji klinicznych.

5.2. Ocena randomizacji i doboru chorych pod względem parametrów demograficznych oraz czynników związanych z operacją i znieczuleniem

Mając na uwadze możliwość wpływu czynników demograficznych, jak również czynników związanych z samą operacją na wyniki niniejszego badania, analizę rozpoczęto od porównania tych właśnie danych. Dzięki randomizacji udało się otrzymać zbliżony rozkład cech w obu grupach. Obie badane grupy były porównywalne pod względem wieku pacjentów, ich wzrostu, wagi oraz płci. Wpływ niektórych spośród wymienionych cech na wartości oksymetryczne mierzone przy użyciu techniki NIRS obserwowane w grupie 707 zdrowych ochotników wykazali Crookes i wsp.⁸⁴

Wobec braku istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie przedoperacyjnej frakcji wyrzutowej lewej komory, a także występowania nadciśnienia tętniczego i nadciśnienia płucnego oraz występowania zawału mięśnia sercowego w wywiadzie, uznano, że wymienione czynniki nie ograniczają interpretacji ewentualnych różnic badanych parametrów pomiędzy grupami. Zaobserwowano natomiast trend w kierunku częstszego występowania cukrzycy w grupie P. Cukrzyca, w szczególności jeśli przez długi czas nie jest możliwe utrzymanie prawidłowego stężenia glukozy we krwi, stanowi przyczynę zaburzeń krążenia obejmujących przede wszystkim małe tętnice i tętniczki. Jednak wobec faktu, że obserwowana różnica pomiędzy grupami w częstości występowania cukrzycy nie osiągnęła progu znamienności statystycznej, uznano, że nie powinna mieć wpływu na przedstawione wyniki.

Duże zróżnicowanie przeprowadzonych operacji w badanych grupach stanowi czynnik ograniczający interpretację ewentualnych różnic pomiędzy grupami. Zakwalifikowanie do badań chorych poddanych wyłącznie jednemu wybranemu rodzajowi operacji stanowiłoby lepszą podstawę do oceny wpływu badanych anestetyków, jednakże takie ograniczenie zwielokrotniłoby czas potrzebny do zgromadzenia materiału badawczego. Ze względu na mnogość rodzajów operacji, zrezygnowano z porównywania ilości operacji określonego rodzaju pomiędzy grupami i ograniczono się do porównania czasu trwania krążenia pozaustrojowego i czasu

założenia zacisku poprzecznego aorty, jako parametrów mogących w największym stopniu wpływać na aktywację reakcji zapalnej i związane z nią zaburzenia perfuzji tkankowej. Ponieważ grupy nie różniły się w stopniu znamionym w zakresie czasu trwania krążenia pozaustrojowego, czasu zakleszczenia aorty, jak i stopnia zastosowanej hipotermii podczas krążenia pozaustrojowego, uznano, że wymienione czynniki nie powinny wywierać wpływu na badane parametry. Ponieważ nie wykazano także istotnych różnic w oznaczanych następnego dnia stężeniach kinazy kreatynowej (CK) i jej frakcji sercowej (CK-MB), stwierdzono, że także zaburzenia perfuzji tkankowej podczas operacji, które mogłyby wynikać z różnego stopnia niedokrwiennego uszkodzenia serca, nie ograniczają interpretacji obserwowanych różnic w zakresie zasadniczych objętych badaniem parametrów.

Podczas planowania badania i gromadzenia danych podjęto starania, by u wszystkich chorych włączonych do badania postępowanie podczas operacji było w jak największym stopniu jednakowe. Starania te obejmowały takie same zasady płynoterapii, podawania furosemidu, przetaczania preparatów krwiopochodnych, stosowania katecholamin, sposobu prowadzenia sztucznej wentylacji oraz zastosowanego protokołu krążenia pozaustrojowego.

W obu grupach podczas znieczulenia stosowano także wekuronium i fentanyl. Należy pamiętać, że opioidy zmniejszają średnie ciśnienie tętnicze i rzut serca,⁸⁵ co oczywiście także może mieć wpływ na badane parametry. W badaniu nie porównywano dawek fentanylu i środków zwiotczających podanych pacjentom z obu grup, jednak przyjęto, że, jednakowy protokół postępowania, w zakresie dawkowania opioidów i środków zwiotczających, stosowany przez wszystkich anestezjologów w Samodzielnym Zespole Kardioanestezjologii UCK pozwala na pominięcie możliwego wpływu wymienionych czynników na analizowane wyniki.

Różnice w zakresie głębokości znieczulenia, lub jego nieadekwatna głębokość i wynikająca z niej wzmożona aktywność układu współczulnego, potencjalnie mogłyby być przyczyną obniżenia wartości oksigenacji tkankowej w trakcie badania. Wobec obserwowanych podczas znieczulenia w obu grupach średnich wartości BIS oscylujących wokół 40, najwyższej obserwowanej wartości równej 62 i braku

statystycznie znamiennej różnicy w głębokości anestezji pomiędzy grupami można założyć, że różnica w zakresie głębokości znieczulenia nie miała wpływu na analizowane parametry.

5.3. Omówienie wyników pomiarów saturacji tkankowej i jej zmian podczas testu okluzji przepływu oraz następującej po nim reperfuzji w zależności od stosowanego anestetyku.

U chorych objętych badaniem do podtrzymania znieczulenia stosowano propofol lub sewofluran, dwa nowoczesne, zaliczane do najbezpieczniejszych środków anestetycznych. Oba stosowane środki mają ugruntowaną pozycję w znieczuleniu ogólnym do chirurgicznego leczenia chorób serca. Ich wpływ na mikrokążenie nie został jednak jeszcze poznany w sposób wyczerpujący. De Blasi i wsp. wykazali, że zarówno propofol jak i sewofluran zwiększają objętość łożyska naczyniowego, oraz zmniejszają opór w krążeniu systemowym.⁸⁶ Dodatkowo propofol zwiększa napływ krwi do mikrokążenia, natomiast sewofluran zmniejsza podatność naczyniową i spowalnia metabolizm tlenowy.⁸⁶

Poza efektem hemodynamicznym stosowanych anestetyków, obejmującym wpływ na rzut minutowy serca i na napięcie ścian naczyń krwionośnych, który omówiono we wstępie, istotne znaczenie dla interpretacji otrzymanych wyników może mieć ich wpływ na odpowiedź układu immunologicznego na uraz operacyjny.⁸⁷ Propofol może sprzyjać zahamowaniu odpowiedzi zapalnej na drodze różnych mechanizmów. Należy do nich zaburzenie niektórych funkcji monocytów i granulocytów obojętnochłonnych, takich jak tworzenie reaktywnych form tlenu,⁸⁸ oraz ich zdolność do chemotaksji⁸⁹ i fagocytozy.⁸⁸ Ponadto wykazano, że propofol modyfikuje równowagę między cytokinami przeciw- i prozapalnymi, sprzyjając produkcji cytokin przeciwzapalnych, takich jak: IL-10 i IL-1ra,⁹⁰ a obniżając uwalnianie interleukiny 8.⁹¹ Stwierdzono również, że środek ten posiada właściwości wymiatające reaktywne formy tlenu.⁹² Wpływ propofolu na ograniczenie odpowiedzi zapalnej może być związany z jego korzystnym działaniem na utrzymanie prawidłowego przepływu

wątrobowo-trzewnego w trakcie krążenia pozaustrojowego, co pomaga zachować integralność bariery śluzówkowej i zapobiega przedostawaniu się endotoksyn do krążenia.⁹³

Wiele badań poświęcono także ocenie wpływu sewofluranu na reakcję zapalną. Stwierdzono, że obniża on stężenie cytokin prozapalnych takich jak: IL-1,⁹⁴ IL-6,⁹⁵ IL-8⁹⁵ i TNF α ,⁹⁴ jednak bez zauważalnego wpływu na stężenia cytokin przeciwzapalnych (IL-10, IL-1ra).⁹⁵ Pomimo znacznego stopnia skomplikowania interakcji pomiędzy komórkami układu odpornościowego i śródbłonka, a także związanych z tym trudności w ich interpretacji, wyniki wielu badań wskazują, że ostateczny wpływ sewofluranu sprzyja ograniczeniu reakcji zapalnej. Jednym z efektów jego działania jest zmniejszenie wychwytu neutrofilii i płytek w krążeniu wieńcowym w warunkach niedokrwienia i następującej po nim reperfuzji miokardium.⁹⁶

Badania porównujące wpływ znieczulenia całkowicie dożylnego z użyciem propofolu, ze znieczuleniem złożonym z wykorzystaniem sewofluranu na reakcję zapalną są źródłem rozbieżnych obserwacji. Kawamura i wsp. na podstawie badania klinicznego, obejmującego 23 chorych poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego stwierdzili, że 60 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty stężenia IL-6 i IL-8 zwiększyły się w obu grupach, jednak obserwowany wzrost był znamienne większy w grupie chorych znieczulanych propofolem. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie wzrostu stężenia IL-10 i IL-1ra.⁹⁷ Z kolei Azab i wsp. donosili, że wzrost cytokin prozapalnych w odpowiedzi na stres chirurgiczny po zabiegach z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego nie zależy od zastosowania do znieczulenia sewofluranu lub propofolu.⁹⁸ Wobec braku jednoznacznych dowodów należy przyjąć, że rozstrzygnięcie zagadnienia, który z anestetyków – sewofluran czy propofol – wykazuje silniejszy wpływ ograniczający reakcję zapalną, wymaga dalszych badań.

5.3.1. Wyjściowa wartość saturacji tkankowej

Pierwszym z analizowanych w niniejszym badaniu parametrów uzyskiwanych podczas wykonywania testu okluzji przepływu były wartości saturacji tkankowej przed rozpoczęciem testu okluzji przepływu ($NIRS_0$). Badanie nie wykazało istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie tego parametru na żadnym z objętych protokołem badania etapów. Wartości wyjściowe saturacji tkankowej zależą między innymi od utlenowania hemoglobiny we krwi tętniczej, która także nie różniła się istotnie pomiędzy grupami. Gdyby pojawiła się różnica w zakresie utlenowania krwi w kapilarach i naczyniach żylnych, mogłaby ona wynikać ze znacznej różnicy pomiędzy badanymi anestetykami w zakresie wpływu na napięcie naczyń przedwłosowatych i żyłek. De Blasi i wsp. obserwowali silniejszy naczyniorozszerzający wpływ propofolu w porównaniu do sewofluranu w żyłkach podudzia, a także istotnie wyższe stężenie odtlenowanej hemoglobiny w mięśniu.⁸⁶ Z kolei podczas indukcji znieczulenia u dzieci obserwowano, że sewofluran związany był ze znamienne wyższą saturacją tkankową mózgu w porównaniu do propofolu, przy czym efekt ten utrzymywał się podczas znieczulenia podtrzymującego.⁹⁹ Ze względu na odmienności mechanizmów regulujących przepływ krwi w naczyniach mózgu należy jednak bardzo ostrożnie odnosić wyniki badań oksymetrii mózgowej do oksymetrii tkankowej w mięśniach. Istnieje bardzo niewiele publikacji poruszających zagadnienie wpływu anestetyków na saturację tkankową w mięśniach.

5.3.2. Szybkość obniżania saturacji tkankowej i jej najniższe wartości podczas testu okluzji przepływu w zależności od anestetyku

Kolejnym parametrem poddanym ocenie w niniejszym badaniu, była szybkość obniżania saturacji tkankowej podczas testu okluzji przepływu. Jak wcześniej wspomniano wymieniony parametr jest uważany za wykładnik zużycia tlenu w badanych tkankach.^{2,3} Technika testu VOT pozwala na chwilowe wyeliminowanie oddziaływania przepływu krwi, dzięki czemu możemy zaobserwować zmiany związane

z tkankową dyfuzją tlenu i nieprawidłowościami w metabolizmie mięśni szkieletowych (np. zaburzenia funkcji mitochondriów, wczesna zmiana na tor beztlenowy).³⁷ Zmniejszenie szybkości obniżania saturacji tkankowej obserwowane było u pacjentów we wstrząsie septycznym^{32,34}, ale także u chorych z niewydolnością serca.³⁷ Jeśli zwolnienie szybkości obniżania saturacji tkankowej we wstrząsie uznać za wykładnik głębokości zaburzenia metabolizmu tlenowego, to przywrócenie tej szybkości może być wykładnikiem korzystnych efektów leczenia. Poprawę uzyskiwanych wyników, czyli wzrost szybkości obniżania saturacji stwierdzano w trakcie leczenia chorych w okresie bezpośrednio po wstrząsie septycznym.^{32,34} Nanas i wsp. obserwowali zwiększenie szybkości obniżania saturacji tkankowej po sześciogodzinnej infuzji środków inotropowych (dobutaminy i/lub lewosimendanu).³⁷ Nie obserwowano natomiast różnic w szybkości obniżania saturacji tkankowej u pacjentów we wstrząsie krwotocznym.²⁷ Mechanizm odpowiedzialny za zwolnienie szybkości obniżania saturacji tkankowej we wstrząsie septycznym nie został dokładnie poznany. Wiele wskazuje, że może być on związany z zaburzeniem funkcji łańcucha oddechowego mitochondriów pod wpływem wysokich stężeń cytokin, a także ze zmianami w mikrokrążeniu.

Analiza statystyczna wykazała tendencję do mniejszej szybkości obniżania saturacji tkankowej w grupie S niż w grupie P, jednak obserwowane różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły progu znamienności statystycznej. Jeśli obserwowana różnica byłaby istotna, co mogłoby zostać potwierdzone poprzez zwiększenie liczebności grup, to mógłby być za nią odpowiedzialny wpływ sewofluranu na zmniejszenie zapotrzebowania na tlen, wskutek zwolnienia procesów oddychania komórkowego.⁸⁶ Omawiane zjawisko może mieć istotne znaczenie dla zmniejszenia zapotrzebowania na tlen w mięśniu sercowym pod wpływem anestetyków lotnych,⁸⁰ którego jednym z kluczowych mechanizmów jest zwolnienie oddychania komórkowego na poziomie mitochondriów.⁸¹ Odpowiedź na pytanie, czy opisany wpływ należałoby interpretować jako korzystny, wymagałaby dalszych badań, ponieważ dane dostępne w dotychczas opublikowanych pracach nie pozwalają na jednoznaczną interpretację klinicznego znaczenia zwolnienia metabolizmu komórkowego przez anestetyki lotne. Należy pamiętać, że powyższe rozważania odnośnie otrzymanych wyników badania mają

charakter spekulacji, ponieważ nie dotyczą interpretacji znamiennej statystycznie różnic szybkości obniżania saturacji tkankowej, a jedynie zaobserwowanego trendu. Analiza dostępnego piśmiennictwa, dotyczącego porównania propofolu i anestetyków lotnych w zakresie stopnia i mechanizmu zwolnienia metabolizmu, sugeruje, że w tym bardzo ważnym dla anestezjologa obszarze istnieje potrzeba przeprowadzenia kolejnych badań.

W grupie P odnotowano znacząco niższe wartości minimalne saturacji tkankowej, niż w grupie S. Obserwowane różnice mogą być interpretowane podobnie jak omówiona powyżej tendencja do mniejszej szybkości obniżania saturacji podczas testu okluzji przepływu. Prawdopodobną przyczyną wyższych wartości saturacji tkankowej w grupie chorych znieczulanych sewofuranem, jest wpływ tego anestetyku na funkcjonowanie łańcucha oddechowego komórek mięśni.⁸¹ Zwraca uwagę wynik uzyskany w 5 punkcie pomiarowym, czyli 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego z aorty. W grupie P wartości minimalne nadal pozostawały niskie, natomiast w grupie S obserwowane najniższe wartości saturacji były już porównywalne z oznaczanymi 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego. Pomiar ten dokonywany był w trakcie ogrzewania pacjenta, kiedy zwiększa się zapotrzebowanie na anestetyki, tak więc anestezjolog w celu utrzymania prawidłowego indeksu bispektralnego mógł zwiększać wówczas stężenie sewofluranu. Jak wynika z pracy opublikowanej w 2004 roku w czasopiśmie *Anesthesiology* wpływ sewofluranu na mitochondria, zależy jest od stosowanej dawki.⁸¹ Możliwe więc, że opisany wpływ był przyczyną najwyraźniej zaznaczonych różnic pomiędzy grupami na tym etapie.

W dostępnej literaturze niewiele jest doniesień interpretujących znaczenie analizy najniższych wartości saturacji tkankowej podczas testu VOT. Postuluje się jedynie, że można ją uważać za wykładnik stopnia nasilenia niedotlenienia.³ W niektórych badaniach jej wartość wykorzystuje się jako próg niedokrwienia w trakcie przeprowadzania testu VOT, zamiast progu czasowego.

5.3.3. Zależność szybkości narastania saturacji tkankowej, czasu narastania i jej najwyższych wartości podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu od anestetyku

Przeprowadzone badanie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie osiągniętych wartości maksymalnych saturacji tkankowej podczas reperfuzji, charakteryzujących, wraz z szybkością narastania i czasem narastania saturacji, fazę przekrwienia reaktywnego, które jest wykładnikiem maksymalnej zdolności tkanki do zwiększenia przepływu.⁸⁶ Pomiary tego parametru przed krążeniem pozaustrojowym, ani też w czasie zakleszczenia aorty nie różniły się istotnie pomiędzy grupami.

Również w zakresie szybkości narastania saturacji tkankowej po przywróceniu przepływu oraz czasu jej narastania nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami. Wskazuje to, że badane anestetyki nie różnią się pod względem wpływu na reaktywne rozszerzenie naczyń podczas reperfuzji po krótkotrwałym niedokrwieniu, w warunkach przeprowadzonego badania.

5.4. Omówienie wyników pomiaru saturacji tkankowej i jej zmian podczas testu okluzji przepływu oraz następującej po nim reperfuzji w zależności od etapu operacji.

Uwzględniając pewne podobieństwo patomechanizmów zmian zachodzących w mikrokrążeniu chorych, u których rozpoznano sepsę oraz pacjentów poddanych operacjom z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego, do omówienia uzyskanych wyników i dyskusji wykorzystano nie tylko literaturę dotyczącą saturacji tkankowej i mikrokrążenia podczas operacji kardiochirurgicznych, ale także piśmiennictwo dotyczące sepsy. Hemodynamiczny profil obserwowany u chorego z ciężką infekcją wykazuje pewne podobieństwa do profilu obserwowanego u niektórych chorych kardiochirurgicznych, operowanych z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego.

Podobieństwo związane jest z wpływem reakcji zapalnej na układ krążenia, który obejmuje hipotensję, wynikającą z wazodilatacji i obniżonej kurczliwości serca, oraz zwiększoną przepuszczalność śródbłonnków, prowadzącą do narastania obrzęku tkankowego.¹⁰⁰ Wiele informacji na temat mikrokrążenia w obu wymienionych stanach pochodzi z badań wykorzystujących techniki bezpośredniego obrazowania mikroskopowego takie jak *orthogonal polarization spectral imaging* (OPS) i *sidestream dark field imaging* (SDF). Wymienione techniki do badania wykorzystują głównie błonę śluzową pod językiem, mającą takie samo pochodzenie embrionalne, jak śluzówka trzewi. Obserwowane w sepsie i podczas krążenia pozaustrojowego zmiany są bardzo zbliżone^{82,101} i polegają na obniżeniu gęstości naczyń, oraz zwiększeniu ilości małych naczyń pozostających bez perfuzji, bądź podlegających jedynie perfuzji przerywanej.^{43,82,101,102} Za główną przyczynę wspomnianych zmian zachodzących w mikrokrążeniu uważa się znacznego stopnia aktywację uogólnionej reakcji zapalnej.⁸² Wśród poznanych mechanizmów prowadzących do pojawienia się opisanych zaburzeń mikrokrążenia wymieniano dysfunkcję śródbłonka, zaburzenie sygnalizacji międzykomórkowej oraz zaburzenie równowagi między czynnikami obkurczającymi naczynia i naczyniorozszerzającym. Istotne znaczenie ma także obniżona wrażliwość komórek śródbłonka na działanie czynników rozszerzających naczynia, zmiana struktury glikokaliksu, adhezja i toczenie białych krwinek i płytek krwi, a także nieprawidłowe odkształcanie się erytrocytów.^{103,105}

Czynniki związane z operacją kardiochirurgiczną, które aktywują odpowiedź zapalną to przede wszystkim: uszkodzenie tkanek w wyniku urazu chirurgicznego, utrata krwi i transfuzje allogeniczne, hipotermia, krążenie pozaustrojowe i związane z nim mikrozatory, kontakt krwi z powierzchnią kaniul i oksygenatora, uszkodzenie niedokrwiennie-reperfuzyjne, stosowanie protaminy oraz endotoksemia.¹⁰⁶ Natomiast kluczowymi elementami odpowiedzi zapalnej są wzrost stężenia cytokin i aktywacja układu dopełniacza, głównie na drodze alternatywnej, mająca miejsce już krótko po rozpoczęciu krążenia pozaustrojowego,¹⁰⁷ ale także w późniejszym etapie na drodze klasycznej przez kompleks heparyna-protamina.¹⁰⁷ Obserwuje się między innymi podwyższone stężenie interleukiny 8, która inicjuje chemotaksję, stymuluje wybuch tlenowy, obejmujący uwolnienie wolnych rodników tlenowych oraz reguluje

migrację neutrofilii przez śródbłonek.¹⁰⁰ Zaobserwowano, że wysokie stężenia interleukiny 8 wiążą się z niestabilnością hemodynamiczną, kwasicyą metaboliczną i dysfunkcją narządową.¹⁰⁷ Z kolei wzrost stężenia interleukiny 6, odpowiedzialny jest między innymi za stymulację produkcji białek ostrej fazy, różnicowania limfocytów B do komórek plazmatycznych i aktywację limfocytów T.¹⁰⁷ Po operacjach z użyciem krążenia pozaustrojowego obserwuje się także wzrost stężenia TNF α , będącego czynnikiem silnie aktywującym śródbłonek¹⁰⁸ i stymulującym produkcję białek ostrej fazy, którego kliniczny efekt przejawia się hipotensją, wzrostem temperatury ciała i obniżeniem stężenia albumin. W swoich badaniach Vicaud i wsp. zwracali uwagę na obniżenie przepływu krwi w mikrokrążeniu po podaniu TNF α szczurom.¹⁰⁹ Jednak pod wpływem operacji z użyciem krążenia pozaustrojowego dochodzi także do wzrostu stężeń cytokin, wykazujących przede wszystkim działanie przeciwzapalne, w szczególności interleukiny 10, hamującej wytwarzanie cytokin prozapalnych i interakcję pomiędzy neutrofilami, a śródbłonkiem.¹⁰⁷ Obserwacja, że w trakcie krążenia pozaustrojowego produkcja interleukiny 10 często wykazuje profil zbliżony do interleukiny 8, sugeruje dążenie do utrzymania swoistej równowagi,¹⁰⁷ pomagającej zwalczyć ewentualną infekcję okołoperacyjną oraz sprzyjającej gojeniu rany. Bardzo złożoną rolę w procesie zapalnym odgrywa tlenek azotu, który poprzez relaksację mięśni gładkich naczyń krwionośnych, wywołuje obniżenie ciśnienia zarówno w krążeniu systemowym jak i płucnym. Postulowano, że efekt ten może z jednej strony zapobiegać akumulacji uszkodzających śródbłonek mediatorów,¹⁰⁶ z drugiej jednak może powodować depresję miokardium oraz uszkodzenie płuc.¹⁰⁰ Krążenie pozaustrojowe powoduje również aktywację granulocytów i makrofagów. Wzrost leukocytozy, rozpoczynający się już w trakcie reperfuzji, swój szczyt osiąga dopiero w czasie 36-60 godzin od zakończenia krążenia pozaustrojowego.¹¹⁰ Opisane zjawiska, choć mogą mieć istotny wpływ na mikrokrążenie u chorych objętych badaniem, nie dają się jednak powiązać z poczynionymi obserwacjami, ze względu na brak elementów oceny reakcji zapalnej w przyjętym protokole badawczym.

5.4.1. Zależność wyjściowej wartości saturacji tkankowej od etapu operacji

W obu grupach stwierdzono znamienne obniżenie wyjściowej wartości saturacji tkankowej ($NIRS_0$) podczas krążenia pozaustrojowego: 20 i 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty. W trakcie reperfuzji serca, czyli po zdjęciu zacisku poprzecznego z aorty, obserwowane wartości powracały w kierunku wartości sprzed rozpoczęcia krążenia pozaustrojowego i tendencja ta utrzymywała się do zakończenia zabiegu. Obniżenie saturacji tkankowej w mięśniach kłębu podczas krążenia pozaustrojowego może wynikać z kilku przyczyn. Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy analizowanymi punktami czasowymi w zakresie saturacji hemoglobiny tlenem i prężności tlenu we krwi tętniczej, natomiast zaobserwowane znaczne obniżenie hematokrytu podczas krążenia pozaustrojowego, związane z wymogami protokołu KPU, niewątpliwie musiało spowodować zmniejszenie dowozu tlenu do tkanek. Powrót wartości wyjściowej saturacji tkankowej w punkcie czasowym 5, czyli 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego z aorty, do wartości obserwowanych przed krążeniem pozaustrojowym, sugeruje jednak, że istotniejsze znaczenie dla obniżenia wyjściowej saturacji tkankowej w punktach czasowych 3 i 4 miały czynniki wpływające na przepływ krwi w tkankach. Na taką interpretację wskazuje utrzymująca się niska wartość hematokrytu w punkcie czasowym 5. Obniżona wyjściowa wartość saturacji tkankowej, w kontekście stopniowego wzrostu stężenia mleczanu obserwowanego w obu grupach, sugeruje, że przepływ krwi w urządzeniu do krążenia pozaustrojowego, choć zgodny z przyjętym w Klinice protokołem, może być niewystarczający dla utrzymania metabolizmu tlenowego we wszystkich obszarach łożyska naczyniowego.

Zmiany napięcia ścian naczyń podczas operacji w krążeniu pozaustrojowym należą do zagadnień nie w pełni poznanych, a ich możliwy wpływ na saturację tkankową jest trudny do interpretacji. Na tym etapie operacji organizm chorego utrzymywany jest w stanie umiarkowanej hipotermii (w punkcie czasowym 3 w grupie S średnia temperatura wynosiła $31,1^{\circ}\text{C}$, a w grupie P $30,8^{\circ}\text{C}$), która powoduje zmiany w systemowym oporze naczyniowym. Obkurczający wpływ hipotermii może być

szczególnie silnie wyrażony w naczyniach mięśni, gdzie redukcja przepływu może sięgać 80%.¹¹¹

W celu określenia hierarchii zaopatrywania poszczególnych narządów podczas krążenia pozaustrojowego przeprowadzono dwa badania na zwierzętach, przy użyciu fluorescencyjnie znakowanych mikrosfer. Slater i wsp. badali zmiany zachodzące podczas krążenia pozaustrojowego w hipotermii,¹¹¹ natomiast Boston i wsp. w normotermii.¹¹² Oba badania wykazały, że obok mięśni szkieletowych, także obszar łożyska trzewnego jest narażony na znaczne ograniczenie przepływu krwi. Dlatego monitorowanie techniką NIRS może być obiecującym narzędziem, które pozwoli na ocenę stopnia obkurczenia łożyska naczyniowego, w celu podjęcia ewentualnej interwencji, zapobiegającej niedokrwieniu jelit i endotoksemii będącej jego konsekwencją.

Tendencję do obniżania wartości saturacji tkankowej podczas krążenia pozaustrojowego zaobserwował już wcześniej Sanders'a i wsp.¹¹³ Jego zespół badał saturację tkankową mierzoną w kłębie kciuka (bez uzupełnienia badania o test okluzji przepływu) w trakcie operacji kardiochirurgicznych z użyciem krążenia pozaustrojowego oraz w czasie późniejszego pobytu na oddziale intensywnej terapii, szukając związku między uzyskiwanymi wartościami i wynikami leczenia. Poczynione obserwacje nie wykluczyły istnienia takiego powiązania, jednak autorzy podkreślali, że dla potwierdzenia zależności potrzebne są dalsze badania.

Dyskusja dotycząca wpływu operacji w krążeniu pozaustrojowym na saturację tkankową w mięśniach jest ograniczona małą liczbą prac klinicznych poświęconych temu zagadnieniu w dostępnym piśmiennictwie.

5.4.2. Zmiany szybkości obniżania saturacji tkankowej i jej najniższych wartości podczas testu okluzji przepływu w zależności od etapu operacji

Porównanie pomiędzy poszczególnymi punktami czasowymi testem *post-hoc*, wykazało wzrost szybkości obniżania saturacji tkankowej w obu badanych grupach

podczas dwóch ostatnich pomiarów, czyli 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego z aorty i 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego. Obserwowane w tych punktach wartości są wyższe nie tylko od wartości obserwowanych podczas hipotermii, ale także od wartości przed rozpoczęciem krążenia pozaustrojowego, co sugeruje zwiększony metabolizm tlenowy w tym okresie. Może być on związany zarówno ze wzrostem temperatury ciała, jak i ze wzrostem zapotrzebowania na tlen w tkance, której perfuzja we wcześniejszym okresie mogła być niewystarczająca.

5.4.3. Wpływ etapu operacji na szybkość narastania saturacji tkankowej i jej najwyższe wartości oraz na czas narastania saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu

Zaobserwowano istotne obniżenie szybkości narastania saturacji tkankowej w trakcie pomiarów wykonywanych podczas gdy założony był zacisk poprzeczny aorty. Po 20 minutach od jego zdjęcia, jak również 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego, ponownie szybkość narastania saturacji wzrosła, zbliżając się do obserwowanej przed rozpoczęciem krążenia pozaustrojowego. Przyczyn obniżonej szybkości narastania saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu w punktach czasowych 3 i 4 można byłoby upatrywać w obniżonym hematokrycie, gdyby nie obserwacja, że po zdjęciu zacisku poprzecznego z aorty hematokryt nadal pozostawał niski, a szybkość narastania saturacji tkankowej wzrosła, choć w punkcie czasowym 5 obserwowany wzrost nie osiągnął jeszcze progu znamienności statystycznej. Dlatego bardziej prawdopodobna wydaje się hipoteza, że tendencja do zwiększenia szybkości narastania saturacji tkankowej w punkcie czasowym 5 i jej znamienny wzrost w punkcie czasowym 6 mogą wynikać z aktywacji reakcji zapalnej wywołanej reperfuzją w obszarze krążenia wieńcowego i przewagi działania czynników naczyniorozszerzających.

Wykazane obniżenie szybkości narastania saturacji w punktach czasowych 3 i 4 przypomina dynamikę obserwowaną u chorych z sepsą,^{23,24,29,33,34} jak również u pacjentów po urazie z rozwiniętym wstrząsem krwotocznym.²⁷ Mniejsze szybkości

narastania saturacji tkankowej obserwowane były na tych samych etapach, na których stwierdzono niższe wartości wyjściowe oraz niższe wartości maksymalne po teście VOT. Uzasadnienie obserwowanych zmian może mieć związek z fizjologią mikrokrążenia, ponieważ w warunkach prawidłowych, większość kapilar pozostaje zamknięta, a przepływ utrzymany jest tylko w około 25% naczyń włosowatych.¹¹⁴ Szybkość narastania saturacji tkankowej może odzwierciedlać zdolność tkanki do rekrutacji dodatkowych kapilar w warunkach ograniczonej dostawy tlenu.³⁶ Parametr ten można prawdopodobnie uznać za wskaźnik wydolności mikrokrążenia, która, jak się wydaje, może być upośledzona podczas krążenia pozaustrojowego.

Wykazano, że niższa szybkość narastania saturacji wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością pacjentów z rozwiniętym wstrząsem septycznym,²⁴ a tendencja do dalszego zwalniania szybkości narastania saturacji jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym,^{23,34} co może wskazywać, że zmniejszenie szybkości narastania saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu istotnie jest wykładnikiem głębokości zaburzeń mikrokrążenia.

Maksymalne wartości saturacji tkankowej podczas reperfuzji w trakcie zakleszczenia aorty (w punktach czasowych 3 i 4) były znamienne niższe niż przed krążeniem pozaustrojowym. Natomiast 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego z aorty i 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego maksymalne wartości saturacji tkankowej ponownie wzrosły, zbliżając się do wartości osiągniętych przed rozpoczęciem krążenia pozaustrojowego. Poczynione obserwacje wskazują na możliwe znaczenie obniżonego hematokrytu, jako czynnika obniżającego transport tlenu do tkanek w punktach czasowych 3, 4 i 5, a także na możliwe znaczenie zaburzeń mikrokrążenia. Natomiast wobec utrzymującego się niskiego hematokrytu w punkcie czasowym 5, kiedy obserwuje się już zwiększenie maksymalnych wartości saturacji tkankowej, należy przypuszczać, że zasadniczą rolę dla niskich maksymalnych wartości saturacji w czasie reperfuzji po VOT w punktach czasowych 3 i 4 odgrywają czynniki naczynioruchowe.

Także w przypadku czasu narastania saturacji tkankowej zaobserwowano znaczne wydłużenie w trakcie trwania krążenia pozaustrojowego, nie tylko podczas

zakleszczenia, ale także po zdjęciu zacisku z aorty. Czas narastania saturacji tkankowej może być interpretowany jako czas potrzebny na wypłukanie pozbawionej tlenu hemoglobiny i zastąpienie jej dobrze utlenowaną krwią. Wydłużenie tego parametru w czasie trwania krążenia pozaustrojowego, pomijając znaczenie omówionego wcześniej obniżonego hematokrytu, może sugerować, że przepływ niepulsacyjny, jest związany z pogorszeniem mikrokrążenia. Możliwe jest też, że tzw. „przepływ wyliczony” jest u wielu chorych niższy niż rzut minutowy serca przed rozpoczęciem krążenia pozaustrojowego lub niższy niż byłby konieczny do zapewnienia wystarczającego transportu tlenu do tkanek.

5.5. Analiza możliwości wpływu czynników determinujących perfuzję tkankową i transport tlenu na różnice między grupami w zakresie badanych parametrów oksymetrii tkankowej.

Na zaistnienie zaobserwowanych zmian w wartościach saturacji tkankowej podczas krążenia pozaustrojowego może mieć wpływ szereg czynników. Wśród analizowanych danych zwraca uwagę istotne obniżenie średniego ciśnienia tętniczego na tym etapie operacji. Wcześniejsze badania donosiły jednak o braku wyraźnej zależności pomiędzy zmianami zachodzącymi w mikrokrążeniu a średnim ciśnieniem tętniczym podczas krążenia pozaustrojowego.^{24,83,115}

Jedyna odnotowana różnica pomiędzy grupami, dotycząca najniższej wartości saturacji podczas testu VOT, miała miejsce w czasie gdy wyeliminowany był wpływ przepływu krwi, czyli w trakcie okluzji tętnicy ramiennej. Pozostałe wartości saturacji tkankowej nie różniły się pomimo, że w grupie S obserwowano istotnie niższe średnie ciśnienie tętnicze. Ponadto w obu grupach najniższe średnie ciśnienie tętnicze obserwowano po zdjęciu zacisku poprzecznego z aorty (w punkcie czasowym 5), podczas gdy wyjściowa saturacja tkankowa, jak również jej wartość minimalna i maksymalna, zwiększały się w kierunku wartości obserwowanych po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.

Wyniki wcześniejszych badań wskazywały również na istnienie związku pomiędzy stężeniem mleczanu i oksygenacją tkankową.^{24,116,117} Chociaż w literaturze

obecne są także badania niepotwierdzające takiej zależności.³¹ W niniejszym badaniu pomimo, że wyjściowa wartość saturacji tkankowej wracała do wartości sprzed KPU już po zdjęciu zacisku poprzecznego z aorty, w dalszym ciągu obserwowano narastanie stężenia mleczanu. Nie zaobserwowano różnic w stężeniu mleczanu pomiędzy badanymi grupami. Narastające stężenie mleczanu w kolejnych punktach czasowych może wskazywać na zaburzoną perfuzję narządową podczas krążenia pozaustrojowego. Dalszy wzrost stężenia mleczanu po zakończeniu krążenia pozaustrojowego może wynikać z jego „wypłukiwania” z obszarów względnie hipoperfundowanych podczas krążenia pozaustrojowego, ale także z zaburzenia funkcji łańcucha oddechowego pod wpływem cytokin uwalnianych wskutek uogólnionej reakcji zapalnej, indukowanej operacją w KPU.

W trakcie trwania krążenia pozaustrojowego u badanych pacjentów zaobserwowano istotne obniżenie hematokrytu. W dostępnej literaturze brak jest jednoznacznej odpowiedzi czy wahania hematokrytu mają wpływ na parametry uzyskiwane w teście okluzji przepływu. Yuruk i wsp. oceniali mikrokrążenie bezpośrednio przed i po transfuzji krwi u pacjentów kardiochirurgicznych, wykazując następującą po niej poprawę saturacji tkankowej.¹¹⁸ Także Sakr i wsp. potwierdzili poprawę mikrokrążenia po przetoczeniu krwi, jednak z zastrzeżeniem, że dotyczyła ona jedynie chorych z wyjściowo istniejącymi, najgłębszymi jej zaburzeniami.¹¹⁹ Tymczasem Creteur i wsp., badając grupę pacjentów chirurgicznego oddziału intensywnej terapii wykazali, że transfuzje krwi, pomimo podniesienia poziomu hemoglobiny, nie wpływają na wyniki uzyskiwane w teście okluzji przepływu.³⁹ Natomiast Jeger i wsp., badając grupę zdrowych ochotników, nie stwierdzili istotnego wpływu utraty 500ml krwi na saturację tkankową.⁴⁰ W niniejszym badaniu nie zaobserwowano różnic w zakresie wartości hematokrytu pomiędzy grupami w żadnym z analizowanych punktów czasowych, co pozwala przypuszczać, że nie miał on wpływu na ewentualne różnice w zakresie badanych parametrów. Należy podkreślić że w niniejszym badaniu, pomimo istotnego obniżenia hematokrytu w trakcie krążenia pozaustrojowego, jego średnie wartości utrzymywały się powyżej 20%.

Na przepływ krwi w mięśniach kłębu mogło mieć wpływ stosowanie środków obkurczających naczynia. Poza noradrenaliną w badanej grupie nie stosowano żadnych

innych wazopresorów. U żadnego z chorych w czasie badania nie stosowano także wlewu nitrogliceryny, ponieważ w przypadku nadmiernego wzrostu ciśnienia, obniżano je dodając bolusową dawkę fentanylu lub też zwiększając stężenie sewofluranu, bądź przepływ propofolu. Liczba chorych, u których w celu utrzymania pożądaných wartości ciśnienia tętniczego stosowano wlew noradrenaliny była większa w grupie S niż w grupie P. Test nieparametryczny zastosowany, do porównania dawek noradrenaliny pomiędzy grupami wykazał znamienne różnicę jedynie 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego. Wskazuje to na silniejsze naczyniorozszerzające lub kardiodepresyjne działanie sewofluranu w porównaniu do propofolu, w dawkach stosowanych w badaniu. Różnica stosowanych dawek noradrenaliny, która osiągnęła próg znamienności statystycznej jedynie w punkcie czasowym 6, nie utrudnia interpretacji obserwacji, że propofol był związany z niższymi minimalnymi wartościami saturacji tkankowej, ponieważ były one rejestrowane podczas zatrzymania przepływu krwi w kończynie.

W badaniu nie analizowano dawek środków o działaniu inotropowo dodatnim. Z wymienionego porównania zrezygnowano ze względu na fakt, iż ewentualna różnica mogłaby dotyczyć punktu czasowego 6, czyli 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego. Ponieważ okres ten charakteryzuje się brakiem pełnej stabilizacji układu krążenia, dawki stosowanych leków o działaniu inotropowym często ulegają szybkim zmianom i w tym kontekście rejestrowanie ich w określonym momencie niedokładnie oddaje rzeczywiste zapotrzebowanie na ich podaż. Dlatego w badaniu ograniczono się do rejestrowania średniego ciśnienia tętniczego i temperatury obwodowej, jako bardziej stabilnych parametrów bezpośrednio lub pośrednio związanych z funkcją układu krążenia. Z podobnych względów zrezygnowano z porównania ilości przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych, świeżo- mrożonego osocza, a także objętości przetoczonych płynów infuzyjnych, ponieważ 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego u części chorych przetoczenie preparatów krwi mogło być już zakończone, mogło jeszcze trwać lub mogło się jeszcze nie rozpocząć.

Nie wykazano różnic pomiędzy badanymi grupami w parametrach gazometrii krwi tętniczej. W szczególności nie stwierdzono różnic pomiędzy badanymi grupami

w zakresie saturacji krwi tętniczej tlenem i ciśnienia parcjalnego tlenu. Średnie wartości tych parametrów, zarówno w trakcie krążenia pozaustrojowego, jak i poza nim pozostawały w granicach normy. Wcześniejsze badania wykazały obecność istotnych różnic w parametrach saturacji tkankowej podczas testu VOT u pacjentów z sepsą, pomiędzy chorymi, którzy przeżyli, a tymi którzy zmarli, pomimo braku istotnych różnic w zakresie parametrów gazometrii krwi tętniczej.²⁹

Źródłem pewnych trudności w interpretacji wyników jest ograniczona jedynie do okresu krążenia pozaustrojowego znajomość zindeksowanego do powierzchni ciała przepływu krwi które, podczas gdy założony jest zacisk poprzeczny aorty, odpowiadają zindeksowanemu minutowemu rzutowi serca. Znamienne wyższe wartości obserwowane w grupie S w punktach czasowych 4 i 5 także wskazują na silniejsze naczyniorozszerzające działanie sewofluranu w warunkach prowadzonego badania. Obniżony w stosunku do fizjologicznego przepływ krwi podczas krążenia pozaustrojowego może być przyczyną zmniejszenia transportu tlenu i odpowiadać za wzrost stężenia mleczanu. Wcześniejsze badania wykazały, że przy przepływie $2,3\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ może być on zredukowany nawet o $44\pm 6\%$ w porównaniu do stanu sprzed krążenia.¹¹² Zaobserwowane w obu grupach obniżenie wyjściowej saturacji tkankowej podczas krążenia pozaustrojowego może oznaczać, że aby zaspokoić zapotrzebowanie tkanek na tlen jego ekstrakcja wzrasta.

Analiza temperatury skóry mierzonej na opuszcze palca wykazała istotnie wyższą temperaturę w punktach czasowych 5 i 6, czyli 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty, który przypada na okres aktywnego ogrzewania, i 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego. Wzrost temperatury po okresie hipotermii powoduje poszerzenie łożyska naczyniowego i wzrost metabolizmu tlenowego,¹²⁰ co skutkuje wzrostem mierzonej szybkości obniżania saturacji, odnotowanym właśnie na tych etapach zabiegu.

Do czynników odpowiedzialnych za pogorszenie perfuzji tkankowej podczas krążenia pozaustrojowego mogą należeć również mikrozatory. Podczas krążenia pozaustrojowego mogą one powstawać z włóknika, mikrokropelek tłuszczu, agregatów leukocytarnych i płytkowych, fragmentów erytrocytów, mikropęcherzyków gazu,

fragmentów blaszki miażdżycowej lub innego materiału i, pomimo że materiał zatorowy o średnicy powyżej 40 mikrometrów powinien być wychwytywany w filtrze, wiele mniejszych przedostaje się do krążenia. Tak więc kapilary mające średnicę ok 8-10 mikrometrów potencjalnie są narażone na zaburzenie przepływu wskutek mikrozatorowości, a ich zatkanie mogłoby przyczynić się do śmierci komórek.¹⁰⁷ Przeciwno znaczeniu mikrozatorowości jako przyczyny wydłużenia czasu narastania saturacji w trakcie KPU przemawia duża dynamika obserwowanych zmian, oraz przede wszystkim ich odwracalność, co bardziej sugeruje charakter czynnościowy/naczynioruchowy. Dotyczy to zarówno wyników obserwowanych w niniejszym badaniu, ponieważ większość wyników uzyskiwanych pod koniec operacji jest porównywalna do obserwowanych przed krążeniem pozaustrojowym, jak i badań dotyczących sepsy, gdzie podczas bezpośredniej obserwacji mikrokrążenia w błonie śluzowej pod językiem, zauważono cofanie się wszystkich zmian pod wpływem podania acetylocholino.⁸²

5.6. Ograniczenia metody badawczej

Podczas analizowania uzyskanych pomiarów należy pamiętać o braku standaryzacji testu VOT, co nastręcza trudności w porównywaniu wyników różnych badaniach klinicznych, gdyż w zależności od okolicy, w której umieszczony jest czujnik, wybranego progu niedokrwienia oraz zastosowanego aparatu pomiarowego i jego oprogramowania, uzyskiwane są różne wyniki.^{2,121} Dlatego szczególną uwagę należy poświęcić raczej zmianom badanych wartości w obrębie grup i obserwowanym różnicom pomiędzy grupami, niż bezwzględnym wartościom parametrów.

Na pełniejszy wgląd w mikrokrążenie i możliwość interpretacji wyników pomiaru saturacji tkankowej w kontekście znajomości minutowego rzutu serca i oporu naczyniowego w krążeniu systemowym, pozwoliłoby wykonanie pomiarów hemodynamicznych przed i po zakończeniu KPU, jednakże ze względu na inwazyjność procedury, a jednocześnie brak wskazań medycznych, u chorym objętych badaniem nie zakładano cewnika Swana-Ganza.

6. WNIOSKI

Przeprowadzone badanie pozwoliło na wyciągnięcie następujących wniosków dotyczących znieczulenia całkowicie dożylnego z zastosowaniem propofolu i znieczulenia złożonego z użyciem sewofluranu do operacji serca z użyciem krążenia pozaustrojowego:

1. Badane środki znieczulenia ogólnego nie różnią się pod względem wpływu na saturację tkankową mierzoną w mięśniach kłębku kciuka, a także na szybkość i czas narastania saturacji oraz maksymalne wartości saturacji obserwowane podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu.
2. Znieczulenie z użyciem sewofluranu wiąże się z wyższymi wartościami minimalnej saturacji tkankowej podczas testu okluzji przepływu, w porównaniu do znieczulenia z użyciem propofolu.
3. Niezależnie od zastosowanego środka znieczulenia ogólnego, etap operacji podczas zakleszczenia aorty charakteryzuje się obniżeniem wartości wyjściowych, a także minimalnych oraz maksymalnych wartości saturacji tkankowej.
4. Niezależnie od zastosowanego środka znieczulenia ogólnego szybkość obniżania saturacji tkankowej podczas testu okluzji przepływu jest zwiększona 20 minut po zdjęciu zacisku z aorty i 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego, w porównaniu do obserwowanej wcześniej.
5. Niezależnie od zastosowanego środka znieczulenia ogólnego podczas zakleszczenia aorty obserwuje się obniżenie szybkości narastania saturacji tkankowej, a przez cały okres krążenia pozaustrojowego - wydłużenie czasu narastania saturacji tkankowej po teście okluzji przepływu.

7. STRESZCZENIE

Podczas operacji serca z użyciem krążenia pozaustrojowego dochodzi do zaburzeń perfuzji narządowej, które mogą prowadzić do rozwoju powikłań pooperacyjnych. Współczesne standardowe monitorowanie stanu chorego podczas operacji serca nie obejmuje metod, które umożliwiałyby ocenę mikrokrażenia i jakości perfuzji narządowej. Jedną z nowoczesnych technik monitorowania stanu chorego podczas operacji kardiochirurgicznych jest spektroskopia w bliskiej podczerwieni (*Near-infrared spectroscopy*). Monitorowanie przy użyciu metody NIRS wykorzystuje się obecnie do oceny utlenowania mózgu podczas operacji aorty wstępującej i łuku aorty, a także coraz częściej podczas operacji serca. Zastosowanie algorytmów poprawy oksygenacji mózgu w oparciu o wskazania NIRS umożliwia zmniejszenie częstości występowania powikłań neurologicznych po operacjach kardiochirurgicznych. W ostatnich latach zaproponowano wykorzystanie techniki NIRS do oceny perfuzji mięśni podczas testu okluzji przepływu (VOT, *Vascular Occlusion Test*). Wyniki dotychczasowych badań sugerują, że szybkość obniżania saturacji tkankowej w mięśniach po zamknięciu przepływu krwi w kończynie ulega obniżeniu u chorych we wstrząsie, a szybkość narastania saturacji po przywróceniu przepływu jest wykładnikiem stanu mikrokrażenia. Aby umożliwić interpretację zmian saturacji tkankowej w teście okluzji przepływu w trakcie operacji kardiochirurgicznych, niezbędne jest poznanie wpływu operacji i środków znieczulenia ogólnego, na przebieg zmian saturacji tkankowej podczas testu VOT.

Celem pracy było porównanie znieczulenia podtrzymującego propofolem i sewofluranem do operacji w krążeniu pozaustrojowym, pod względem wartości saturacji tkankowej mierzonej metodą spektroskopii w bliskiej podczerwieni podczas testu okluzji przepływu, w zakresie następujących parametrów: wyjściowej saturacji tkankowej, szybkości obniżania saturacji tkankowej po zamknięciu przepływu, najniższej wartości saturacji tkankowej, szybkości narastania saturacji tkankowej i czasu jej narastania po przywróceniu przepływu oraz najwyższej wartości saturacji tkankowej obserwowanej w trakcie reperfuzji po teście okluzji.

Prospektywnym badaniem objęto 60 chorych w wieku od 23 do 83 lat zakwalifikowanych do elektywnej operacji kardiochirurgicznej z użyciem krążenia pozaustrojowego w Klinice Kardiochirurgii i Chirurgii Naczyniowej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, w okresie od marca 2012 do kwietnia 2013 roku. Po wyrażeniu zgody na udział w badaniu chorych przydzielono w sposób losowy do grupy S, w której do podtrzymania znieczulenia stosowano sewofluran, albo do grupy P, w której stosowano propofol. Poza badanymi środkami znieczulenia ogólnego, protokół postępowania w obu grupach nie różnił się w zakresie indukcji znieczulenia, analgezji śródoperacyjnej, środków zwiotczających i innych leków stosowanych podczas znieczulenia, jak również w zakresie postępowania chirurgicznego. W celu zapewnienia optymalnej i porównywalnej w obu grupach głębokości znieczulenia ogólnego, była ona monitorowana metodą pomiaru indeksu bispektralnego (BIS).

Test okluzji przepływu polegał na szybkim wypełnieniu mankietu sfigmomanometru do ciśnienia przewyższającego ciśnienie skurczowe i utrzymaniu niedokrwienia przez 3 minuty, po których następowało przywrócenie przepływu w badanej kończynie. Podczas testu okluzji przepływu co 15 sekund, a podczas następującej po nim reperfuzji co 5 sekund rejestrowano saturację tkankową, którą mierzono czujnikiem umieszczonym nad mięśniami kłębku kciuka, podłączonym do aparatu do pomiaru oksymetrii tkankowej INVOS. Pomiar saturacji tkankowej według opisanego powyżej schematu wykonywane były w następujących punktach czasowych: 30 min po indukcji znieczulenia (1), po otwarciu mostka (2), podczas krążenia pozaustrojowego: po 20 min od założenia zacisku poprzecznego aorty (3), po 40 min od założenia zacisku poprzecznego aorty (4) i po 20 min od zdjęcia zacisku poprzecznego aorty (5) oraz 45 min po zakończeniu krążenia pozaustrojowego (6). Gromadzone dane porównano testem t-Studenta lub testem U Manna-Whitney'a. Do porównania danych jakościowych wykorzystano test χ^2 . Dane z pomiarów powtarzanych porównano przy użyciu analizy wariancji dla wielokrotnych pomiarów (RM-ANOVA) wraz z testem *post-hoc* Tukeya.

Badane grupy nie różniły się znamienne w zakresie parametrów demograficznych oraz występowania analizowanych chorób współistniejących.

Nie stwierdzono także różnic w zakresie czasu krążenia pozaustrojowego, czasu założenia poprzecznego zacisku aorty oraz najniższej temperatury głębokiej, ani też w zakresie głębokości znieczulenia, ocenianej na podstawie wartości indeksu bispektralnego.

Badanie nie wykazało statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie przyjmowanych wartości wyjściowych saturacji tkankowej, ani też szybkości jej narastania oraz maksymalnych wartości podczas reperfuzji po teście VOT. Stwierdzono natomiast znamienne wyższe wartości minimalnej saturacji i tendencję do wolniejszego obniżania się saturacji tkankowej podczas niedokrwienia w grupie S, co może oznaczać zmniejszenie zapotrzebowania na tlen lub zaburzenie metabolizmu tlenowego podczas niedokrwienia pod wpływem sewofluranu. W obu grupach zaobserwowano obniżenie wartości wyjściowych, minimalnych i maksymalnych saturacji tkankowej podczas zakleszczenia aorty, co sugeruje, pogorszenie bilansu tlenowego mięśni kłębu w tym okresie. Stwierdzono także większą szybkość obniżania saturacji tkankowej 20 minut po zdjęciu zacisku z aorty oraz 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego, co wskazuje na wzrost metabolizmu tlenowego w opisanych punktach pomiarowych. Ponadto, także w obu grupach, zaobserwowano obniżenie szybkości narastania saturacji tkankowej podczas zakleszczenia aorty i wydłużenie czasu jej narastania we wszystkich punktach pomiarowych podczas krążenia pozaustrojowego, co może przemawiać za obecnością zaburzeń mikrokrążenia.

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie większości parametrów mogących mieć wpływ na wartości saturacji tkankowej podczas i po teście VOT: hematokrytu, prężności tlenu i dwutlenku węgla we krwi tętniczej, temperatury obwodowej i stężenia mleczanu. Stwierdzono natomiast, że średnie ciśnienie tętnicze w analizowanych punktach czasowych było znamienne niższe w grupie S w porównaniu do grupy P, a przepływ krwi podczas krążenia pozaustrojowego 40 minut po założeniu zacisku aorty i 20 minut po jego zdjęciu był znamienne wyższy w grupie S co przy nieróżniących się istotnie wartościach BIS, wskazuje, że w warunkach badania podczas krążenia pozaustrojowego efekt naczyniorozszerzający sewofluranu może być silniejszy niż propofolu.

Badanie doprowadziło do wyciągnięcia wniosków, że podczas znieczulenia do operacji kardiochirurgicznych z użyciem krążenia pozaustrojowego propofol i sewofluran nie różnią się pod względem wpływu na wyjściowe wartości saturacji tkankowej, a także szybkość i czas jej narastania oraz maksymalnych wartości obserwowanych podczas reperfuzji po krótkotrwałym niedokrwieniu. Stwierdzono natomiast, że znieczulenie sewofluranem wiąże się wyższymi wartościami minimalnej saturacji tkankowej i tendencją do mniejszej szybkości obniżania saturacji tkankowej podczas niedokrwienia. Ponadto stwierdzono, że niezależnie od anestetyku podczas zakleszczenia aorty dochodzi do obniżenia wartości wyjściowych, minimalnych oraz maksymalnych saturacji tkankowej w teście VOT, a także, że szybkość obniżania saturacji tkankowej podczas testu VOT jest zwiększona po zdjęciu zacisku z aorty i po zakończeniu krążenia pozaustrojowego. Dodatkowo wyciągnięto wnioski, że podczas zakleszczenia aorty obserwuje się obniżenie szybkości narastania saturacji tkankowej, a przez cały okres krążenia pozaustrojowego - wydłużenie czasu narastania saturacji tkankowej po teście VOT. Interpretacja mechanizmów odpowiedzialnych za obserwowane zmiany saturacji podczas i po teście VOT wymaga dalszych badań.

8. SUMMARY

Numerous studies have confirmed that significant changes of microcirculation occur in cardiac surgical procedures, especially if cardiopulmonary bypass (CPB) is used. Disturbed vital organ perfusion may lead to the development of postoperative complications. Conventional monitoring is not sufficiently sensitive to detect acute changes in tissue perfusion, while its normal parameters are critical for maintaining optimum oxygen balance. Near-infra-red spectroscopy (NIRS) represents one of up-to-date techniques of cardiac surgical patient monitoring. NIRS is nowadays commonly used for the assessment of brain oximetry in ascending aorta and aortic arch surgery, and – increasingly more often – in open-heart surgery. Algorithms for sustaining high brain saturation result in a decrease of neurological complications following cardiac surgery. In recent years NIRS technique was proposed as a tool for muscle perfusion assessment under short term ischemia and reperfusion, referred to as vascular occlusion test (VOT). This monitoring extension reveals a lot of additional information, allowing for the identification of early disturbances in tissue perfusion. Results of recent studies suggest that the muscle saturation decrease rate is reduced in shock patients in VOT, while the speed of saturation recovery on reperfusion is related to intact microcirculation. Examination of anesthetics and cardiac surgical procedure influence on tissue saturation profile during VOT is vital for the future use of this tool for the assessment of patients condition during CPB cardiac surgery.

The purpose of this study was to compare the effects of propofol and sevoflurane used for anesthesia conduction during CPB cardiac surgery on tissue saturation, as assessed by NIRS, during vascular occlusion test on following parameters: baseline tissue saturation preceding VOT, rate of tissue desaturation on ischemia, the lowest tissue saturation, speed of tissue resaturation on reperfusion and the time of saturation increase, as well as the highest saturation after restoring blood flow.

This prospective, randomized study included 60 patients aged 23-83 undergoing elective cardiac surgical procedures with the use of cardiopulmonary bypass in the Department of Cardiac and Vascular Surgery at the Medical University of Gdańsk, between March 2012 and April 2013. After informed written consent was obtained from the patients, they were randomly allocated either to group S, where sevoflurane was used for anesthesia conduction, or to group P where anesthesia was conducted with propofol. Besides assessed anesthetic drugs, the protocol of anesthesia and surgery was identical for both groups. In order to ensure an adequate and comparable depth of general anesthesia in both groups, it was measured with bispectral index (BIS) throughout the procedure.

The vascular occlusion test (VOT) entailed inflating the sphygmomanometer cuff to exceed the systolic pressure value of a particular patient at a particular time by 30mmHg and maintaining this induced ischemia for 3 minutes, after which time the cuff was deflated rapidly and flow was restored in the tested limb. Consequently, tissue saturation curve was obtained on the electrode attached on the thenar eminence, and connected to INVOS monitor. The measurements were registered in compliance with the described protocol at the following points of the procedure: 30 min after the induction of anesthesia (1), directly after the sternotomy (2), during CBP, 20 min after aortic X-clamp (3), during CBP, 40 min after aortic X-clamp (4), during CBP, 20 min after release of aortic X-clamp (5), and 45 min after weaning of CBP (6). The obtained data and other parameters affecting the patient's hemodynamic status were compared with the use of Student's t-test or Mann-Whitney U test. The quantitative data were compared with the use of χ^2 test. Group and time effects on oximetric parameters were analyzed with RM-ANOVA and post-hoc Tukey test.

The groups did not show significant differences regarding demographic parameters and the analyzed co-morbidities. The time of CPB, time of aortic X-clamp, the lowest temperature during the procedure and the depth of anesthesia, as assessed by BIS, did not differ between the groups.

The study showed no statistically significant differences between the group of patients anesthetized with propofol vs. sevoflurane in terms of values of tissue

saturation at baseline, the speed of tissue saturation recovery and the highest tissue saturation on reperfusion. During the hypoxic phase a trend towards lower speed of desaturation was observed in group S than in group P ($p=0.08$), also patients given propofol showed lower measurements of the lowest tissue saturation ($p=0.018$). This finding might suggest reduced oxygen consumption or affected oxygen metabolism under sevoflurane anesthesia.

In both groups significant decrease of the baseline, the minimal and the maximal muscle saturation values were observed in the time points during aortic X-clamp, which indicates hindered oxygen delivery. Significantly higher speed of tissue desaturation reported 20 minutes after X-clamp release and 45 minutes after weaning from CPB could possibly be attributed to increased oxygen consumption at these time-points. Also in both groups a decrease of resaturation speed was observed during aortic X-clamp, and prolongation of resaturation time at all time-points during CPB.

No significant differences between groups were observed in nearly all parameters which potentially could have affected tissue saturation in the studied patients, including CPB blood flow, hematocrit, arterial oxygen and carbon dioxide partial pressures, peripheral temperature and blood lactate level. Mean arterial blood pressure, however, proved to be significantly lower in sevoflurane group, which indicates its more pronounced vasodilating properties in comparison to propofol.

The study results indicate that during general anesthesia for CPB cardiac surgery, sevoflurane and propofol do not differ significantly with respect to the baseline tissue saturation, resaturation speed and the maximal saturation values on reperfusion after transient limb ischemia, but there is significantly higher minimal tissue saturation and a trend towards lower speed of saturation decrease under sevoflurane anesthesia. Moreover, it was concluded that, irrespective of the anesthetic, the period of aortic X-clamping is related to decreased baseline, the minimal and the maximal tissue saturation during VOT, and also that the speed of saturation decreases more prominently after aortic X-clamp removal and after weaning from CPB. Another conclusion from this study is that during aortic X-clamping the speed of tissue saturation recovery

is decreased and that the time of saturation increase is prolonged on reperfusion after VOT, while on CPB.

Pathomechanisms of the above changes have been unequivocally explained neither in available researches nor in the present study. A definitive explanation for these observations requires further research.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Gomez H, Torres A, Polanco P i wsp. Use of non-invasive NIRS during a vascular occlusion test to assess dynamic tissue O₂ saturation response. *Intensive Care Med* 2008; 34:1600-7.
2. Gomez H, Mesquida J, Simon P i wsp. Characterization of tissue oxygen saturation and the vascular occlusion test: influence of measurement sites, probe size and deflation thresholds. *Crit Care* 2009; 13(Suppl 5):S3(doi10:1186/cc8001)
3. Bezmer R, Lima A, Myers D i wsp. Assesment of tissue oxygen saturation during a vascular occlusion test using near-infrared spectroscopy: the role of probe spacing and measurement site studied in healthy volunteers. *Crit Care* 2009; 13 (Suppl 5):S4(doi:10.1186/cc8002)
4. Casati A, FanelliG, Pietropaoli P i wsp. Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes exposure to potential hypoxia. *Anesth Analg* 2005;101:740-7.
5. Slater JP, Guarino T, Stack J i wsp. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:36-44.
6. Olsson C, Thelin S. Regional cerebral saturation monitoring with near-infrared spectroscopy during selective antergrade cerebral perfusion: Diagnostic performance and relationship to postoperative stroke. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:371-9.
7. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ i wsp. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: A randomized, prospective study. *Anesth Analg* 2007; 104: 51-8.
8. Schwarz G, LitscherG, Kleinert R i wsp. Cerebral oximetry in dead subjects. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996; 8: 189-93.
9. Yao FF, Tseng CA, Ho CA i wsp. Cerebral oxygen desturations is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patient undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 552-8.

10. Lassnigg A, Hiesmayr M, Keznicki P i wsp. Cerebral Oxygenation during cardiopulmonary bypass measured by near-infrared spectroscopy: Effects of hemodilution, temperature, and flow. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13:544-8.
11. Heringlake M, Garbers C, Kabler J-H i wsp. Preoperative Cerebral Oxygen Saturation and Clinical Outcomes in Cardiac Surgery. *Anesthesiology* 2011; 114: 58-69.
12. Moritz S, Kasprzak P, Arlt M i wsp. Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials. *Anesthesiology* 2007; 107: 563-9.
13. Hirofumi O, Otone E, Hiroshi I i wsp. The effectiveness of regional cerebral oxygen saturation monitoring using nearinfrared spectroscopy in carotid endarterectomy. *J Clin Neurosci* 2003; 10: 79-83.
14. Carlin RE, McGraw DJ, Calimlim JR i wsp. The use of near-infrared cerebral oximetry in awake carotid endarterectomy. *J Clin Anesth* 1998; 10:109-13.
15. Grubhofer G, Plochl W, Skolka M i wsp. Comparing Doppler ultrasonography and cerebral oximetry as indicators for shunting in carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 2009; 91: 1339-44.
16. Mille T, Tachimiri ME, Klersy C i wsp. Near infrared spectroscopy monitoring during carotid endarterectomy: which threshold value is critical? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 646-50.
17. Kazan R, Bracco D, Hemmerlin TM. Reduced cerebral oxygen saturation measured by absolute cerebral oximetry during thoracic surgery correlates with postoperative complication. *Br J Anaesth* 2009; 103: 811-6.
18. Owens GE, King K, Gurney JG i wsp. Low renal oximetry correlates with acute kidney injury after infant cardiac surgery. *Pediatr Cardiol* 2011; 32:183-8.
19. Weiss M, Schulz G, Teller I i wsp. Tissue oxygenation monitoring during major pediatric surgery using transcutaneous liver near infrared spectroscopy. *Pediatr Anesth* 2004; 14: 989-95.

20. Fortune PM, Wagstaff M, Petros AJ. Cerebrospinal oxygenation ratio (CSOR) using near-infrared spectroscopy may be able to predict splanchnic ischaemia in neonates. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1401-7.
21. Poeze M. Tissue-oxygenation assessment using near-infrared spectroscopy during severe sepsis: confounding effects of tissue edema on StO₂ values. *Intensive Care Med*. 2006; 32:788-9.
22. Beekvelt MCP, Borghuis MS, Engelen BGM i wsp. Adipose tissue thickness affects in vivo quantitative near-IR spectroscopy in human skeletal muscle. *Clinical Science* 2001; 101: 21-8.
23. Creteur J, Carollo T, Soldati G i wsp. The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1549-56.
24. Payen D, Luengo C, Heyer L i wsp. Is thenar tissue hemoglobin oxygen saturation in septic shock related to macrohemodynamic variables and outcome? *Crit Care* 2009; 13(Suppl 5): S6.
25. Lima. A, van Bommel J, Sikorska K i wsp. The relation of near-infrared spectroscopy with changes in peripheral circulation in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011; 39:1649-54.
26. Mesquida J, Gruartmoner G, Martinez ML i wsp. Thenar oxygen saturation and invasive oxygen delivery measurements in critically ill patients in early septic shock. *Shock* 2011; 35: 456-9.
27. Smith J, Bricker S, Putnam B. Tissue oxygen saturation predicts the need for early blood transfusion in trauma patients. *Am Surg* 2008; 74: 1006-11.
28. De Blasi RA, Palmisani S, Alampi D i wsp. Microvascular dysfunction and skeletal muscle oxygenation assessed by phase modulation near-infrared spectroscopy in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1661-8.
29. Skarda D, Mulier K, Myers D i wsp. Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. *Shock* 2007; 27: 348-53.
30. De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D i wsp. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1813-25.

31. Mulier KE, Skarda DE, Taylor JH i wsp. Near-infrared spectroscopy in patients with severe sepsis: correlation with invasive hemodynamic measurements. *Surg Infect (Larchmt)* 2008; 9: 515–9.
32. Pareznik R, Knezevic R, Voga G i wsp. Changes in muscle tissue oxygenation during stagnant ischemia in septic patients. *Intensive Care Med* 2006; 32: 87-92.
33. Nanas S, Gerovasili V, Renieris P i wsp. Non-invasive assessment of the microcirculation in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37: 733–9.
34. Doerschung K, Delsing A, Schmidt G i wsp. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H1065-H1071.
35. Georger JF, Hamzaoui O, Chaari A i wsp. Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1882–9.
36. Skibsted S, Arnold R, Sherwin R i wsp. The association of near infrared spectroscopy- derived StO₂ measurements and biomarkers of endothelial activation in sepsis. *Intern Emerg Med* 2013; 8: 529-36.
37. Nanas S, Gerovasili V, Dimopoulos S i wsp. Inotropic agents improve the peripheral microcirculation of patients with end-stage chronic heart failure. *J Card Fail* 2008; 14: 400-6.
38. Thomson SJ, Cowan ML, Forton DM i wsp. A study of muscle tissue oxygenation and peripheral microcirculatory dysfunction in cirrhosis using near infrared spectroscopy. *Liver Int* 2010; 30: 463–71.
39. Creteur J, Neves AP, Vincent JL. Near-infrared spectroscopy technique to evaluate the effects of red blood cell transfusion on tissue oxygenation. *Crit Care* 2009; 13(Suppl 5): S11.
40. Jeger V, Jakob SM, Fontana S i wsp. 500 ml of blood loss does not decrease non-invasive tissue oxygen saturation (StO₂) as measured by near infrared spectroscopy – A hypothesis generating pilot study in healthy adult women. *J Trauma Manag Outcomes* 2010; 4: 5 doi: 10.1186/1752-2897-4-5.

41. Torella F, Cowley RD, Thorniley MS i wsp. Regional tissue oxygenation during hemorrhage: can near infrared spectroscopy be used to monitor blood loss? *Shock* 2002; 18: 440-4.
42. Futier E, Christophe S, Robin E i wsp. Use of near-infrared spectroscopy during a vascular occlusion test to assess the microcirculatory response during fluid challenge. *Crit Care* 2011; 15: 214.
43. De Backer D, Dubois MJ, Koch M i wsp. Microcirculatory alterations in cardiac surgery: Effects of cardiopulmonary bypass and anesthesia; *Ann Thorac Surg*. 2009; 88: 1396-403.
44. Uusaro A, Ruokoen E, Takala J. Splanchnic oxygen transport after cardiac surgery: evidence for inadequate tissue perfusion after stabilization of hemodynamics. *Intensive Care Med* 1996; 22: 26-33.
45. Maier S, Hasibeder WR, Hengl C i wsp. Effects of phenylephrine on the sublingual microcirculation during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2009; 102: 485-91.
46. Elbers PWG, Ozdemir A, van Iterson M i wsp. Microcirculatory imaging in cardiac anesthesia: ketanserin reduces blood pressure but not perfused capillary density. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23: 95-101.
47. Wan S, LeClerc J-L, Vincent J-L. Inflammatory response to Cardiopulmonary Bypass, mechanism involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 676-92
48. Elbers PW, Wijnbenga J, Solinger F i wsp. Direct observation of the human microcirculation during cardiopulmonary bypass: effects of pulsatile perfusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25: 250-5.
49. Chow G, Roberts IG, Edwards AD i wsp. The relations between pump flow rate and pulsatility on cerebral hemodynamics during pediatric cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11(4): 568-77
50. O'Neil MP, Fleming JC, Badhwar A i wsp. Pulsatile versus nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass: microcirculatory and systemic effects. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 2046-53.
51. Lanzarone E, Gelmini F, Tessari M i wsp. Preservation of endothelium nitric oxide release by pulsatile flow cardiopulmonary bypass when compared with continuous flow. *Artif Organs* 2009; 33: 926-34.

52. Orime Y, Shiono M, Hata H i wsp. Cytokine and endothelial damage in pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 1999; 23: 508-12.
53. Svennevig K, Hoel TN, Thiara AS i wsp. Syndecan-1 plasma levels during coronary artery bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2008; 23: 165-71.
54. Kourliouros A, Valencia O, Phillips SD i wsp. Low cardiopulmonary bypass perfusion temperatures are associated with acute kidney injury following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2010; 37: 704-9.
55. Pathi VL, Morrison J, MacPhaden A i wsp. Alterations in renal microcirculation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 993-8.
56. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM i wsp. Lowest Hematocrit on Bypass and Averse Outcomes Associated With Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 2011; 71: 769-76.
57. Sicsic JC, Duranteau J, Corbineau H i wsp. Gastric mucosal oxygen delivery decreases during cardiopulmonary bypass despite constant systemic oxygen delivery. *Anesth Analg* 1998; 86: 455-60.
58. Tsai AG, Cabrales P, Intaglietta M. Microvascular perfusion upon exchange transfusion with stored red blood cells in normovolemic anemic conditions. *Transfusion* 2004; 44: 1626-34.
59. Vermeulen IC, Hanssen SJ, Buurman WA i wsp. Cardiovascular surgery and organ damage: time to reconsider the role of hemolysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 1-11.
60. Larsen R. *Anestezjologia*, t. 1, wyd III, wydawnictwo Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2013, ISBN 978-83-7609-876-0
61. Kaplan JA, Reich DL, Savino JS. *Kaplan's Cardiac Anesthesia: The Echo Era*, wyd VI, wydawnictwo Saunders Elsevier, USA 2011, ISBN 978-1-4377-1617-7
62. Forbes Royse C, Liew BS, Wright CE i wsp. Persistent depression of contractility and vasodilatation with propofol but not with sevoflurane or desflurane in rabbits. *Anesthesiology* 2008; 108: 87-93.

63. De Hert SG, Cromheecke S, Broecke PW i wsp. Effects of Propofol, Desflurane, and Sevoflurane on Recovery of Myocardial Function after Coronary Surgery in Elderly High-risk Patients. *Anesthesiology* 2003; 99: 314-23.
64. Stowe DF, Bosnjak ZJ, Kampine JP. Comparison of etomidate ketamine midazolam propofol and thiopental on function and metabolism of isolated hearts: *Anesth Analg* 1992; 74: 547-58.
65. Newman MF, Murkin JM, Roach G i wsp. Cerebral physiologic effects of burst suppression doses of propofol during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. CNS Subgroup of McSPI. *Anesth Analg* 1995; 81: 452-7.
66. Krzych ŁJ, Szurlej D, Bochenek A. Rationale for propofol use in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 502-11.
67. Kusza K, Błaszyk M, Siemionow M i wsp. Zmiany w hemodynamice mikrokrążenia wolnego płata mięśniowego podczas dożylnego wlewu propofolu. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2012; 3: 187-93.
68. Corcoran TB, Engel A, Sakamoto H i wsp. The effects of propofol on neutrophil function, lipid peroxidation and inflammatory response during elective coronary artery bypass grafting in patients with impaired ventricular function. *Br J Anaesth* 2006; 97: 825-31.
69. De La Cruz JP, Zanca A, Carmona JA i wsp. The effect of Propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients, *Anesth Analg* 1999; 89: 1050-5.
70. Ansley DM, Sun J, Visser WA i wsp. High dose of propofol enhance red cell antioxidant capacity during CPB in humans. *Can J Anesth* 1999; 46: 641-8.
71. Cromheecke S, Ten Broecke PW, Hendrickx E i wsp. Incidence of atrial fibrillation early after cardiac surgery: can choice of the anesthetic regimen influence the incidence? *Acta Anaesth Belg* 2005; 56: 147-54.
72. Ozarslan NG, Ayhan B, Kanbak M i wsp. Comparison of the effects of sevoflurane, isoflurane, and desflurane on microcirculation in coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26: 791-8.
73. Landoni G, Biond-Zoccai GL, Zangrillo A i wsp. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 502-11.

74. Toller WG, Kersten JR, Pagel PS i wsp. Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Anesthesiology* 1999; 91: 1437-46.
75. Garcia C, Julier K, Bestmann L i wsp. Preconditioning with Sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 159-65.
76. De Hert SF, Broecke PW, Mertens E i wsp. Sevoflurane but Not Propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 2002; 97: 42-9.
77. Julier K, da Silva R, Garcia C i wsp. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: A double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 2003; 98: 1315-27.
78. Symons JA, Myles PS. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2006; 97: 127-36.
79. Yu CH, Scott Beattie W. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2006; 53: 906-18.
80. Warner DS, McFarlane C, Todd MM i wsp. Sevoflurane and halothane reduce focal ischemic brain damage in rat. *Anesthesiology* 1993; 79: 877-80.
81. Riess , Eells JT, Kevin LG i wsp. Attenuation of mitochondrial respiration by sevoflurane in isolated cardiac mitochondria is mediated in part by reactive oxygen species. *Anesthesiology* 2004; 100: 498-505.
82. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ i wsp. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J* 2004; 147: 91-9.
83. Arnold RC, Dellinger RP, Parrillo JE i wsp. Discordance between microcirculatory alterations and arterial pressure in patients with hemodynamic instability. *J Crit Care* 2012; 27:531.e1-7

84. Crookes BA, Cohn SM, Bloch S i wsp. Can near-infrared spectroscopy identify the severity of shock in trauma patients? *J Trauma* 2005; 58: 806-16.
85. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M i wsp. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanyl and sufentanyl on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001; 86: 523-7.
86. De Blasi RA, Palmisani S, Boezi M i wsp. Effects of remifentanyl-based general anesthesia with propofol or sevoflurane on muscle microcirculation as assessed by near-infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* 2008; 101: 171-7.
87. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass, mechanism involved and possible therapeutic strategies, *Chest* 1997; 112: 676-92.
88. Heller A, Heller S, Blecken S i wsp. Effects of intravenous anesthetics on bacterial elimination in human blood in vitro. *Acta Anesthesiol Scand* 1998; 42: 518-26.
89. Jensen AG, Dahlgren C, Eintrei C. Propofol decreases random and chemotactic stimulated locomotion of human neutrophils in vitro. *Br J Anaesth* 1993; 70: 99-100.
90. Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U i wsp. The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997; 85: 1394-8.
91. Galley HF, Dubbels AM, Webster NR. The effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leukocytes. *Anesth Analg* 1998; 86: 1289-93.
92. Mathy-Hartert M, Deby-Dupont G, Hans P i wsp. Protective activity of propofol, diprivan and intralipid against active oxygen species. *Mediators Inflamm* 1998; 7: 327-33.
93. Christiansen CL, Ahlburg P, Jacobsen CJ i wsp. The influence of propofol and midazolam/halothane anesthesia on hepatic SvO₂ and gastric mucosal pH during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12: 418-21.

94. Mitsuhashi H, Shimizu R, Yokoyama MM. Suppressive effects of volatile anesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *Int J Immunopharmacol* 1995; 17: 529-34.
95. Suleiman MS, Zacharowski K, Angelini GD. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 21-33.
96. Heindl B, Reichle FM, Zahler S i wsp. Sevoflurane and isoflurane protect the reperfused guinea pig heart by reducing postischemic adhesion of polymorphonuclear neutrophils. *Anesthesiology* 1999; 91: 521-30.
97. Kawamura T, Kadosaki M, Nara N i wsp. Effects of sevoflurane on cytokine balance in patient undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20: 503-8.
98. El-Azab SR, Roseel PMJ, DeLange JJ i wsp. Effect of VIMA with sevoflurane versus TIVA with propofol or midazolam-sufentanil on the cytokine response during CABG surgery. *Eur J Anaesth* 2002; 19: 276-82.
99. Gupta D, Sangha J, Kaminski E. Inhalational induction with „vasoparalytic“ sevoflurane: are we „hyperoxygenating“ while anesthetizing developing brains? A case series discussion. *Middle East J Anesthesiol.* 2012;21:863-7.
100. Hall RI, Smith MS, Rocker G. The systematic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997; 85: 766-82.
101. De Backer D, Creteur J, Preiser JC i wsp. Microvascular blood flow is alerted in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 98-104.
102. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D i wsp. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patient with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1825-35.
103. De Backer D, Donadello K, Taccone FS i wsp. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care* 2011; 1: 27.
104. Cohn SM, Nathens AB, Moore FA i wsp. Tissue oxygen saturation predicts the development of organ dysfunction during traumatic shock resuscitation. *J Trauma* 2007; 62: 44-54.

105. Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC i wsp. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response; *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 277-84.
106. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DCH. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. Implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 97: 215-52.
107. Murphy GJ, Angelini GD. Side effects of cardiopulmonary bypass: what is the reality? *J Card Surg* 2004; 19: 481-8.
108. Smith T, Pinnock C, Lin T. Podstawy Anestezjologii, wyd. III, wydawnictwo: DB Publishing, Warszawa 2012, ISBN 978-83-62526-05-5
109. Vicaut E, Hou X, Payen D i wsp. Acute effects of tumor necrosis factor on the microcirculation in rat cremaster muscle. *J Clin Invest* 1991; 87: 1537-40.
110. Cameron D. Initiation of white cell activation during cardiopulmonary bypass: cytokines and receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27: S1-S5 (suppl 1)
111. Slater JM, Orszulak TA, Cook DJ. Distribution and hierarchy of regional blood flow during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 542-7.
112. Boston US, Slater JM, Orszulak TA i wsp. Hierarchy of Regional Oxygen Delivery During Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 260-4.
113. Sanders J, Toor IS, Yurik TM i wsp. Tissue oxygen saturation and outcome after cardiac surgery. *Am J Crit Care* 2011; 20: 138-145.
114. Traczyk W, Trzebski A. Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej, wyd. III, Wydawnictwo lekarskie PZWL, Warszawa 2007, ISBN 978-83-200-3664-0
115. Uilkema RJ, Groeneveld AB. Correlates of thenar near-infrared spectroscopy-derived tissue O₂ saturation after cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6: 265-9.
116. Soga T, Sakatani K, Kawamorita T i wsp. The relationship between hyperlactatemia and microcirculation in the thenar eminence as measured

- using near-infrared spectroscopy in patients with sepsis. *Emerg Med J* 2013; 5: 23.
117. Chakravarti SB, Mittnacht AJC, Katz JC i wsp. Multisite near-infrared spectroscopy predicts elevated blood lactate level in children after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23: 663-7.
118. Yuruk K, Almac E, Bezemer R i wsp. Blood Transfusion recruit the microcirculation during cardiac surgery: *Transfusion* 2011; 51: 961-7.
119. Sakr Y, Chierago M, Piagnerelli M i wsp. Microvascular response to red blood cell transfusion in patient with severe sepsis. *Crit Care Med* 2007, 35: 1639-44.
120. Fuhrman GJ, Fuhrman FA. Oxygen consumption of animals and tissues as a function of temperature. *J Gen Physiol* 1959 20; 42: 715-22
121. Creteur J. Muscle StO₂ in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 361-6.

10. SPIS RYCIN I TABEL

10.1 Spis rycin

Ryc. 1. Przygotowanie do testu VOT.	14
Ryc. 2. Krzywa saturacji tkankowej podczas testu VOT.....	15
Ryc. 3 Saturacja tkankowa bezpośrednio przed wykonaniem testu okluzji przepływu. Pomiary wykonano na następujących etapach zabiegu operacyjnego: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.....	44
Ryc. 4 Szybkość obniżania saturacji tkankowej na wybranych etapach zabiegu operacyjnego. Pomiary wykonano na następujących etapach zabiegu operacyjnego: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.....	46
Ryc. 5 Najniższe wartości saturacji tkankowej obserwowane podczas testu okluzji przepływu na wybranych etapach zabiegu operacyjnego. Pomiary wykonano w następujących punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.	48
Ryc. 6 Najwyższe wartości saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu na wybranych etapach zabiegu operacyjnego. Pomiary wykonano w następujących punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.	50
Ryc. 7. Szybkość narastania saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu na wybranych etapach zabiegu operacyjnego. Pomiary wykonano w następujących punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji	

znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego. 52

Ryc. 8 Czas narastania saturacji tkankowej podczas reperfuzji na wybranych etapach zabiegu operacyjnego. Pomiary wykonano w następujących punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego..... 54

Ryc. 9 Średnie ciśnienie tętnicze na wybranych etapach zabiegu operacyjnego. Pomiary wykonano w następujących punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego. 56

Ryc. 10 Dawki noradrenaliny [$\mu\text{g}/\text{kg}$ c.c./min] na wybranych etapach zabiegu operacyjnego. Pomiary wykonano w następujących punktach czasowych: (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego..... 58

Ryc. 11 Wskaźnik BIS na wybranych etapach zabiegu operacyjnego. Pomiary wykonano w następujących punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego. 59

Ryc. 12. Stężenie mleczanu na wybranych etapach zabiegu operacyjnego. Pomiary wykonano w następujących punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego. 61

Ryc. 13. Hematokryt w analizowanych punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego. 63

Ryc. 14 Prężność tlenu we krwi tętniczej w analizowanych punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego..... 65

Ryc. 15 Saturacja hemoglobiny tlenem we krwi tętniczej w analizowanych punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego..... 67

Ryc. 16 Prężność dwutlenku węgla we krwi tętniczej w analizowanych punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego..... 69

Ryc. 17 Zindeksowany przepływ krwi w urządzeniu do krążenia pozaustrojowego w punktach czasowych 3 - (20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty), 4 - (40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty) i 5 (20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty)..... 71

Ryc. 18 Temperatura skóry w analizowanych punktach czasowych: (1) 30 minut po indukcji znieczulenia, (2) Po otwarciu mostka, (3) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (4) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, (5) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego aorty i (6) 45 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego..... 72

10.2 Spis tabel

Tab. 1 Podstawowe dane demograficzne badanych grup.....	40
Tab. 2 Porównanie występowania analizowanych chorób współistniejących i frakcji wyrzutowej lewej komory w badanych grupach.....	41
Tab. 3 Operacje wykonane w badanych grupach chorych.....	42
Tab. 4 Czas trwania krążenia pozaustrojowego, czas założenia zacisku poprzecznego aorty, temperatura głęboka podczas założenia zacisku aorty oraz stężenia CK i CK-MB o godzinie 6 rano w pierwszej dobie po operacji.....	43
Tab. 5 Wyniki testu <i>post-hoc</i> dla wartości wyjściowej saturacji tkankowej w analizowanych punktach czasowych.....	45
Tab. 6 Wyniki testu <i>post-hoc</i> szybkości obniżania saturacji tkankowej podczas testu okluzji przepływu.....	47
Tab. 7 Wyniki testu <i>post-hoc</i> najniższych wartości saturacji tkankowej podczas testu okluzji przepływu.....	49
Tab. 8 Wyniki testu <i>post-hoc</i> najwyższych wartości saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu.....	51
Tab. 9 Wyniki testu <i>post-hoc</i> szybkości narastania saturacji tkankowej podczas reperfuzji po teście okluzji przepływu.....	53
Tab. 10 Wyniki testu <i>post-hoc</i> czasu narastania saturacji tkankowej podczas reperfuzji.....	55
Tab. 11 Wyniki testu <i>post-hoc</i> średniego ciśnienia tętniczego.....	57
Tab. 12 Wyniki testu <i>post-hoc</i> wartości wskaźnika BIS.....	60
Tab. 13 Wyniki testu <i>post-hoc</i> stężenia mleczanu.....	62
Tab. 14 Wyniki testu <i>post-hoc</i> wartości hematokrytu.....	64
Tab. 15 Wyniki testu <i>post-hoc</i> prężności tlenu we krwi tętniczej.....	66
Tab. 16 Wyniki testu <i>post-hoc</i> saturacji hemoglobiny tlenem we krwi tętniczej....	68
Tab. 17 Wyniki testu <i>post-hoc</i> prężności dwutlenku węgla we krwi tętniczej.....	70
Tab. 18 Wyniki testu <i>post-hoc</i> temperatury skóry mierzonej na opuszcze palca....	73

Załącznik 1. Spis skrótów zastosowanych w pracy

- ACT-*activated coagulation time*-aktywowany czas krzepnięcia
- BIS- *Bi-spectral index*-indeks bispektralny
- CABG-*coronary artery bypass grafting*-pomostowanie aortalno-wieńcowe
- CK- *creatine kinase*-kinaza kreatynowa
- CK-MB- *creatine kinase-myocardial band*- kinaza kreatynowa, izoenzym sercowy
- ICAM- *inter-cellular adhesion molecule*-międzykomórkowe molekuly przylegania
- KPU- krążenie pozaustrojowe
- MAC- *minimal alveolar concentration*-minimalne stężenie pęcherzykowe
- MAP-*mean arterial pressure*- średnie ciśnienie tętnicze
- NIRS- *near infrared spectroscopy*- spektroskopia bliskiej podczerwieni
- NIRS₀-wyjściowa wartość saturacji tkankowej
- NIRS_{max}-maksymalna wartość saturacji tkankowej
- NIRS_{min}-minimalna wartość saturacji tkankowej
- OCŻ- ośrodkowe ciśnienie żyłne
- SIRS- *systemic inflammatory response syndrome*- zespół uogólnionej reakcji zapalnej
- SvO₂-saturacja hemoglobiny tlenem w mieszanej krwi żyłnej
- TCD-*trans- cranial Doppler*- przezczaszkowe badanie dopplerowskie
- TDI- *tissue Doppler imaging*- obrazowanie przy pomocy Dopplera tkankowego
- T_{narst}- czas narastania saturacji tkankowej
- T_s- temperatura skóry mierzona na palcu

TNF-*tumor necrosis factor*-czynnik martwicy guza

V_{narst} - prędkość narastania saturacji tkankowej

VOT-*vascular occlusion test*- test okluzji przepływu

V_{spad} - prędkość spadku saturacji tkankowej