

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Jacka Górki

Promotor: prof. dr hab. Wojciech Szczeklik

Temat pracy doktorskiej: *„Perioperative cardiovascular complications - the role of hemostasis in the pathogenesis of myocardial injury after noncardiac surgery (MINS) and the incidence of deep vein thrombosis after vascular surgery” – cykl publikacji*

(„Okłooperacyjne powikłania sercowo-naczyniowe – rola zaburzeń hemostazy w patogenezie okołooperacyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego (MINS) i częstość występowania zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych po zabiegu angiochirurgicznym”)

Wstęp

Każdego roku na świecie przeprowadzanych jest około 200 milionów operacji z przyczyn innych niż kardiochirurgiczne, a około 1 milion pacjentów umiera w ciągu 30 dni po zabiegu, najczęściej z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. Tradycyjnie uważano, że najpowszechniejszym i najpoważniejszym powikłaniem w okresie okołozabiegowym jest żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Współczesne badania pokazują jednak, że okołooperacyjne uszkodzenie mięśnia sercowego po zabiegu pozasercowym (MINS, myocardial injury after noncardiac surgery) jest najczęstszym powikłaniem i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zgonu w ciągu 30 dni po zabiegu oraz wydłużeniem czasu hospitalizacji. Podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe związane z chirurgią naczyniową ma wieloczynnikową etiologię i wynika z charakterystyki klinicznej tej populacji, a częściowo również z charakteru samego zabiegu.

Obecnie brakuje jednak badań wyjaśniających jednoznacznie patogenezę okołooperacyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego.

Materiał i metody

Badanie miało charakter prospektywny, składało się z dwóch etapów i przeprowadzono je w Wojewódzkim Oddziale Chirurgii Naczyń i Angiologii z Pododdziałem Terapii Wewnętrzno-naczyniowej Szpitala Zakonu Bonifratrów w Krakowie oraz w Zakładzie Intensywnej Terapii i Medycyny Okołooperacyjnej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum.

W pierwszym etapie spośród pacjentów włączonych do międzynarodowego, obserwacyjnego badania VISION (Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study) wyselekcjonowano kolejnych 475 pacjentów, u których oceniono częstość okołooperacyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego. U pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu naczyniowego oznaczono stężenie wysokoczułej troponiny T przed operacją oraz po zabiegu w czterech punktach czasowych (6-12h, 1. doba, 2. doba, 3. doba). Ustalone kryteria MINS spełniło 47 pacjentów (9,9%). Następnie, na podstawie danych demograficznych, czynników ryzyka i chorób współistniejących dobrano grupę kontrolną składającą się z 84 chorych, u których nie wystąpiło MINS. W tak dobranej grupie badawczej oznaczono wybrane biomarkery nadmiernej aktywacji układu krzepnięcia i fibrynolizy oraz markery stanu zapalnego.

W drugiej części badania spośród chorych zrekrutowanych w I etapie wyselekcjonowano grupę kolejnych 164 pacjentów, u których prospektywnie oceniono częstość występowania okołooperacyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego oraz częstość występowania zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych i ich wpływ na rok od zabiegu operacyjnego. W tym celu, oprócz oznaczeń stężenia wysokoczułej troponiny T w okresie okołooperacyjnym, wykonano badanie ultrasonograficzne żył głębokich kończyn dolnych z 6-punktowym testem uciskowym – przed operacją oraz w 3. i 7. dobie po zabiegu. Całość grupy badawczej poddano telefonicznemu follow-up po 30 dniach i po roku od zabiegu operacyjnego w celu oceny występowania wybranych powikłań sercowo-naczyniowych.

Wyniki

W pierwszym etapie, zgodnie z założonymi kryteriami badania MINS zdiagnozowano u 47 pacjentów (47/475; 9,9%), a 84 pacjentów wybrano jako grupę kontrolną (nieMINS). Pomiędzy grupami pacjentów z MINS i nie-MINS nie było różnic pod względem wieku, płci, wskazań do operacji, stosowania statyn, leków przeciwplatekothkowych i heparyny lub liczby płytek krwi przed zabiegiem. Obie grupy były również podobne pod względem chorób towarzyszących oprócz udaru mózgu lub przemijającego ataku niedokrwiennego w wywiadzie, które występowały częściej w grupie MINS. Przedoperacyjne stężenie i aktywność czynnika von Willebranda, aktywność czynnika VIII, stężenie fibrynogenu, oraz stężenie kompleksów plazmina-antypłazmina (PAP) i dimeru D, ale nie antytrombiny III lub tkankowego aktywatora plazminogenu, były znamienne wyższe u chorych z MINS. Ponadto pacjenci z okołoperacyjnym uszkodzeniem mięśnia sercowego cechowali się wyższym wyjściowym stężeniem białka C-reaktywnego, natomiast nie stwierdzono różnic w poziomie rozpuszczalnego ligandu CD40 (sCD40L). W drugim etapie badania porównano częstość występowania okołoperacyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego i zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych w podgrupie 164 pacjentów poddawanych zabiegom naczyniowym oraz oceniono ich związek z rokowaniem długoterminowym (12 miesięcy po zabiegu). W analizowanej grupie stwierdzono 39 przypadków MINS (39/164, 23,8%) oraz 4 przypadki zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych (4/164, 2,4%). Śmiertelność w grupie pacjentów z MINS była znacznie wyższa (MINS vs nie-MINS; 23,1% vs 7,2%). Nie obserwowano zgonów w trakcie follow-up pacjentów z zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych.

Wnioski

Okołoperacyjne uszkodzenie mięśnia sercowego (MINS) jest istotnym powikłaniem po operacji naczyniowej. Występuje częściej niż zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych i wiąże się z wyższą śmiertelnością w trakcie rocznej obserwacji. Patogeneza MINS po zabiegu angiochirurgicznym pozostaje nieznana, jednak podwyższony przedoperacyjny poziom markerów aktywacji układu krzepnięcia i fibrynolizy u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgii naczyniowej wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia MINS..

Słowa kluczowe: okołoperacyjne uszkodzenie mięśnia sercowego, MINS, hemostaza, układ krzepnięcia, zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych, powikłania sercowo-naczyniowe po zabiegu operacyjnym

Summary

Introduction Every year around 200 million people worldwide undergo noncardiac surgery, and about 1 million patients die within 30 days after the procedure, most often due to cardiovascular complications. Traditionally, venous thromboembolism was considered the most common and serious complication during the perioperative period. However, modern research shows that myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS) is the most common complication after non-cardiac surgery and is associated with an increased risk of death within 30 days after surgery and prolonged hospitalization. The increased cardiovascular risk associated with vascular surgery has a multifactorial etiology, with patient characteristics and vascular surgery itself both contributing to the development of postoperative cardiovascular complications. Research investigating the pathogenesis of myocardial injury after noncardiac surgery is lacking. To the best of our knowledge, there are no available studies actively and prospectively assessing the incidence of different perioperative vascular complications in this population.

Material and methods

This was a prospective study, consisting of two stages and carried out in the Department of Vascular Surgery at St. John Grande Hospital in Krakow and in the Department of Intensive Care and Perioperative Medicine, Jagiellonian University Medical College. In the first stage, a group of 475 consecutive patients enrolled in the international observational VISION (Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study) study which assessed the incidence of myocardial injury after noncardiac surgery was selected. In patients undergoing vascular surgery, the level of high-sensitive troponin T was determined before surgery and at four time points after surgery (6-12h, 1, 2, 3 days). The established MINS criteria were met by 47 patients (9.9%). Then, based on demographic data, risk factors and comorbidities, a control group of 84 patients without MINS was matched. Selected biomarkers of activation of the coagulation and fibrinolysis systems as well as inflammation markers were obtained in this group. In the second part of the study, a group of another 164 patients was selected from patients recruited in the first stage, in whom the incidence of perioperative myocardial injury and the incidence of deep vein thrombosis as well as their association with prognosis after one year after surgery were prospectively assessed. For this purpose, in addition to the level of high-sensitive troponin T in the perioperative period, lower extremities' deep veins ultrasound with compression test was performed - before the surgery and on 3th and 7th postoperative day. The whole research group was subjected to telephone follow-up after 30 days and a year following the surgery to assess the incidence of selected cardiovascular complications.

Results

In the first stage, according to the assumed criteria, MINS was diagnosed in 47 patients (47/475; 9.9%), and 84 patients were selected as the control group (non-MINS). There were no statistically significant differences between the MINS and non-MINS groups in age, sex, indications for surgery, statin use, antiplatelet therapy, heparin use or platelet count prior to surgery. Both groups were also similar according to concomitant diseases except for history of stroke and transient ischemic attack, which were more common in the MINS group. Preoperative concentration and activity of von Willebrand factor, factor VIII activity, fibrinogen concentration, and plasma concentration of plasmin-antiplasmin complexes (PAP) and D-dimer, but not antithrombin III or tissue plasminogen activator, were significantly higher in patients with MINS. In addition, patients with myocardial injury after noncardiac surgery had higher preoperative C-reactive protein concentration, while there were no differences in the level of soluble CD40 receptor ligand (sCD40L). In the second stage of the study, the incidence of MINS and deep vein thrombosis was compared in a subgroup of 164 patients undergoing vascular surgery, and their impact on long-term (12 months post-operative) prognosis was assessed. In the analyzed group, 39 cases of MINS (39/164, 23.8%) and 4 cases of deep vein thrombosis (4/164, 2.4%) were diagnosed. Mortality in the MINS group was significantly higher (MINS vs. non-MINS; 23.1% vs. 7.2%). No deaths were observed during the follow-up of patients with deep vein thrombosis.

Conclusions

Myocardial injury after noncardiac surgery is a significant complication after vascular surgery. It occurs more often than deep vein thrombosis and is associated with higher mortality during the annual observation. The pathogenesis of MINS after vascular surgery remains uncertain, however, elevated preoperative levels of coagulation and fibrinolysis activation markers in patients undergoing vascular surgery are associated with increased incidence of MINS.

Key words: myocardial injury after noncardiac surgery, MINS, hemostasis, coagulation system, deep vein thrombosis, cardiovascular complications after noncardiac surgery