

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Kamila Poloka

Promotor: prof. dr hab. Wojciech Szczeklik

Temat pracy doktorskiej: „*Analysis of activity of coagulation and fibrinolysis in the perioperative period in the context of perioperative complications in patients undergoing vascular surgery*”
– cykl publikacji

(„Analiza aktywności układów krzepnięcia i fibrynolizy w okresie okołozabiegowym w kontekście powikłań okołoperacyjnych u pacjentów poddawanych zabiegom naczyniowym”)

Wstęp: Szacuje się, że na świecie rocznie wykonywanych jest 10-20 milionów zabiegów naczyniowych. Są one obciążone szczególnie wysokim ryzykiem występowania okołozabiegowych powikłań sercowo-naczyniowych. W ostatnich latach uwagę badaczy i klinicystów, poza poważnymi komplikacjami sercowo-naczyniowymi, takimi jak okołozabiegowy zawał mięśnia sercowego i udar mózgu, zwróciły nieme klinicznie powikłania, charakteryzujące się istotnym wpływem na rokowanie pacjentów m.in. uszkodzenie mięśnia sercowego po zabiegu niekardiochirurgicznym (ang. myocardial injury after non-cardiac surgery, MINS). Na chwilę obecną nie istnieją przekonujące dowody naukowe na temat patogenetyki okołozabiegowego zawału mięśnia sercowego i MINS, jednak dostępne dane wskazują na potencjalną rolę układów krzepnięcia i fibrynolizy. Uważa się, że pacjenci poddawani zabiegom naczyniowym z powodu miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych (ang. peripheral artery disease, PAD) oraz tętniaka aorty brzusznej (ang. abdominal aortic aneurysm, AAA) charakteryzują się nadmierną aktywnością wspomnianych układów już przed zabiegiem, co może zwiększać ryzyko występowania okołozabiegowych powikłań sercowo-naczyniowych w tej populacji. W dostępnej literaturze brakuje jednak publikacji bezpośrednio porównujących te grupy pacjentów pod kątem aktywności układów krzepnięcia i fibrynolizy w kontekście występowania poważnych powikłań okołozabiegowych. Co więcej, dotychczas nie zdołano jednoznacznie określić zmian zachodzących w tych układach w okresie okołoperacyjnym u pacjentów operowanych z powodu PAD oraz AAA. Wyjaśnienia wymaga również określenie związku pomiędzy aktywnością układów krzepnięcia i fibrynolizy, a występowaniem MINS w chirurgii naczyniowej.

Metodologia badania: Badanie miało charakter obserwacyjny i prospektywny, a pracę prowadzono w II Katedrze Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego oraz w Wojewódzkim Oddziale Chirurgii Naczyń i Angiologii z Pododdziałem Terapii Wewnętrzno-naczyniowej Szpitala Zakonu Bonifratrów im. św. Jana Grandego w Krakowie. Do badania włączano pacjentów w wieku ≥ 45 lat, poddawanych zabiegom naczyniowym z powodu PAD lub AAA w znieczuleniu ogólnym lub regionalnym, którzy przebywali w szpitalu przez ≥ 2 dni. Kryteria wyłączenia z badania obejmowały zabiegi naczyniowe z powodu zwężenia tętnic szyjnych, niewydolność nerek z szacunkowym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego wynoszącym $<30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$, epizod żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ciągu 3 miesięcy poprzedzających zabieg oraz ostre zakażenie. U każdego z pacjentów pobierano próbki krwi w dniu operacji bezpośrednio przed zabiegiem oraz w ciągu 6-12 godzin po zabiegu, jak również w pierwszej, drugiej i trzeciej dobie po zabiegu celem oznaczenia poziomu wysokoczułej troponiny T. Ponadto, u wybranych chorych próbki krwi pobrane w dniu operacji bezpośrednio przed zabiegiem oraz w ciągu 6-12 godzin po zabiegu zabezpieczano celem oznaczenia stężenia i aktywności wybranych markerów aktywacji układów krzepnięcia i fibrynolizy (fibrynogen, aktywność czynnika VIII [F VIII], czynnik von Willebranda [aktywność kofaktora ristocetyny, vWF:CoR; poziom antygeny, vWF:Ag], antytrombina III [AT III], dimer D, kompleksy plazmina-antyplazmina [PAP], tkankowy aktywator plazminogenu [tPA]). Uczestnicy badania byli obserwowani pod kątem wystąpienia poważnych powikłań sercowo-naczyniowych (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zgon) podczas hospitalizacji oraz w obserwacji 30-dniowej i rocznej. Spośród 475 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania, u 47 chorych rozpoznano MINS zgodnie z przyjętymi kryteriami diagnostycznymi. Do tej grupy dopasowano według wieku, płci, wskazania do zabiegu, czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz przedoperacyjnej podaży heparyny 84 pacjentów bez rozpoznania MINS. Ostatecznie, pomiar stężenia i aktywności wybranych

markerów aktywacji układów krzepnięcia i fibrynolizy wykonano przedzabiegowo u 131 pacjentów. Pomiarów pozabiegowych wykonano u 38 pacjentów.

Wyniki: Grupa badana składała się w większości z mężczyzn (100/131, 76,3%), a średnia wieku wynosiła 68,3 lat. Wskazaniem do zabiegu było PAD u 77 pacjentów (58,8%) oraz AAA u 54 pacjentów (41,2%). W grupie pacjentów, u których pomiary poziomów markerów aktywności układów krzepnięcia i fibrynolizy wykonano przed i po zabiegu, również przeważali mężczyźni (31/38, 81,6%), a średnia wieku wynosiła 66,7 lat.

W pierwszej publikacji, porównującej aktywność układów krzepnięcia i fibrynolizy oraz częstość występowania poważnych powikłań sercowo-naczyniowych w obserwacji 30-dniowej pomiędzy pacjentami operowanymi z powodu PAD i AAA, stwierdzono wyższy poziom fibrynogenu (5,4 vs 4,1 [g/l], $p < 0,001$), aktywności F VIII (176,9 vs 141,9 [%], $p < 0,001$) oraz vWF:CoR (188,9 vs 152,3 [%], $p = 0,009$), jak również niższy poziom dimeru D (808,0 vs 2590,5 [ng/ml], $p < 0,001$) w grupie pacjentów z PAD w porównaniu do uczestników badania operowanych z powodu AAA. Nie udało się wykazać istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania złożonego punktu końcowego, obejmującego zawał mięśnia sercowego, udar mózgu oraz zgon w obserwacji 30-dniowej (39,0% vs 29,6%, $p = 0,271$), jak również analizowanego osobno zawału mięśnia sercowego w obserwacji 30-dniowej (35,1% vs 29,6%, $p = 0,233$) oraz zgonu w obserwacji 30-dniowej (5,2% vs 3,7%, $p = 0,519$).

W drugiej publikacji, porównującej aktywność układów krzepnięcia i fibrynolizy przed i po zabiegu naczyniowym u 38 pacjentów, stwierdzono istotny okołooperacyjny spadek poziomu aktywności F VIII (158,0 vs 103,3 [%], $p < 0,001$) oraz AT III (92,1 vs 74,8 [%], $p < 0,001$), jak również wzrost poziomu dimeru D (938,0 vs 2406,0 [ng/ml], $p = 0,005$) oraz tPA (10,1 vs 12,8 [ng/ml], $p = 0,002$). Analiza podgrup ujawniła wzrost poziomu dimeru D (768,5 vs 1539,5 [ng/ml], $p = 0,02$) w grupie chorych z PAD, przy braku podobnej zależności w grupie AAA (3004,0 vs 4164,0 [ng/ml], $p = 0,14$) oraz wzrost vWF:CoR (133,2 vs 200,0 [%], $p = 0,001$) wśród pacjentów z AAA, nieobserwowany u chorych operowanych z powodu PAD (143,1 vs 138,0 [%], $p = 0,13$).

Trzecia publikacja ujawniła, że pacjenci z MINS charakteryzują się wyższymi przedoperacyjnymi poziomami fibrynogenu (5,6 vs. 4,2 [g/l], $p = 0,03$), aktywności F VIII (185,5 vs 155,2 [%], $p = 0,006$), vWF:CoR (223,3 vs 160,4 [%], $p < 0,001$), vWF:Ag (316,9 vs 236,9 [%], $p = 0,02$), dimeru D (1680,0 vs 1093,0 [ng/ml], $p = 0,04$) oraz PAP (747,3 vs 510,0 [ng/ml], $p = 0,002$) w porównaniu do pacjentów bez rozpoznania MINS.

Wnioski:

- 1) Pacjenci poddawani zabiegom naczyniowym z powodu PAD charakteryzują się wyższą przedoperacyjną aktywnością układu krzepnięcia oraz niższą aktywnością układu fibrynolizy w porównaniu do pacjentów operowanych z powodu AAA.
- 2) Nie udało się wykazać istotnych różnic pomiędzy pacjentami operowanymi z powodu PAD oraz AAA w zakresie częstości występowania poważnych powikłań sercowo-naczyniowych w obserwacji 30-dniowej.
- 3) Zabiegi naczyniowe mają istotny wpływ na aktywność układów krzepnięcia i fibrynolizy, a profil zachodzących w nich zmian różni się pomiędzy pacjentami operowanymi z powodu PAD oraz AAA.
- 4) Operacje naczyniowe z powodu PAD wiążą się z wyraźniejszą aktywacją układu fibrynolizy, podczas gdy u pacjentów operowanych z powodu AAA obserwuje się istotniejszą aktywację układu krzepnięcia.
- 5) Istnieje związek pomiędzy zwiększoną przedoperacyjną aktywnością układów krzepnięcia i fibrynolizy, a częstością występowania MINS.

Słowa kluczowe: tętniak aorty brzusznej, miażdżycza zarostowa tętnic kończyn dolnych, chirurgia naczyniowa, medycyna okołooperacyjna, krzepnięcie i fibrynoliza

Summary

Introduction: It is estimated that every year 10-20 million vascular surgeries are performed worldwide. Patients undergoing these procedures are particularly prone to developing perioperative cardiovascular complications. Aside from major cardiovascular complications including perioperative myocardial infarction and stroke, the attention of researchers and clinicians has been drawn in the recent years to clinically silent complications affecting patients' outcomes such as myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS). At the moment there is no conclusive evidence about pathogenesis of perioperative myocardial infarction and MINS, however available data suggests potential role of coagulation and fibrinolysis. Patients undergoing vascular surgery due to peripheral artery disease (PAD) and abdominal aortic aneurysm (AAA) are characterized by increased preoperative activity of these systems, potentially increasing their risk of developing perioperative cardiovascular complications. Studies directly comparing activity of coagulation and fibrinolysis between these groups in the context of incidence of perioperative cardiovascular complications are lacking. Moreover, data concerning changes occurring in these systems in the perioperative period among patients undergoing vascular surgery is ambiguous. Another issue requiring clarification is an association between preoperative activity of coagulation and fibrinolysis and incidence of MINS in this population.

Methodology: It was a prospective observational study performed in the 2nd Department of Internal Medicine, Jagiellonian University Medical College and the Regional Unit of Vascular Surgery and Angiology with Endovascular Therapy Subunit of St John Grande's Hospital in Kraków. We enrolled patients aged ≥ 45 years, undergoing vascular surgery due to PAD or AAA in general or regional anesthesia who were hospitalized ≥ 2 days. Patients undergoing vascular surgery due to carotid artery disease, with history of renal failure with estimated glomerular filtration rate $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, venous thromboembolism within 3 months prior to index surgery and with acute infection were excluded from the study. Blood samples were collected on the day of surgery before the procedure and 6 to 12 hours after the procedure as well as on the first, the second and the third postoperative day in order to measure the concentration of high-sensitivity troponin T. Additionally, in selected patients, blood samples collected on the day of surgery before the procedure and 6 to 12 hours after the procedure were used to measure level of selected markers of coagulation and fibrinolysis activity (fibrinogen, activity of factor VIII [F VIII], Willebrand factor [ristocetin cofactor activity, vWF:CoR; antigen level, vWF:Ag], antithrombin III [AT III], dimer D, plasmin-antiplasmin complexes [PAP], tissue plasminogen activator [tPA]). Study participants were observed for development of major cardiovascular complications (myocardial injury, stroke, death) during hospitalisation and in 30-day and 1-year follow-up. Among 475 patients meeting eligibility criteria, MINS was diagnosed in 47 patients according to predefined diagnostic criteria. A group of patients without MINS, consisting of 84 patients, was matched based on age, sex, indication for surgery, cardiovascular risk factors and preoperative heparin administration. Finally, levels of markers of coagulation and fibrinolysis activity were measured preoperatively in 131 patients. Additionally, postoperative measurements were performed in 38 patients.

Results: Study group consisted predominantly of males (100/131, 76.3%) and the mean age accounted to 68.3 years. The indication for surgery was PAD in 77 patients (58.8%) and AAA in 54 patients (41.2%). Majority of patients with both preoperative and postoperative measurements of coagulation and fibrinolysis activity markers were males (30/38, 81.6%) and the mean age was 66.7 years.

In the first article, by comparing the activity of coagulation and fibrinolysis as well as the incidence of major perioperative cardiovascular complications between patients undergoing vascular surgery due to PAD and AAA in the 30-day follow-up, we observed higher level of fibrinogen (5.4 vs 4.1 [g/l], $p < 0.001$), activity of F VIII (176.9 vs 141.9 [%], $p < 0.001$) vWF:CoR (188.9 vs 152.3 [%], $p = 0.009$) and lower level of dimer D (808.0 vs 2590.5 [ng/ml], $p < 0.001$) among patients with PAD compared to AAA group. There were no statistically significant differences in incidence of composite endpoint, including myocardial infarction, stroke and death in the 30-day follow-up (39.0% vs 29.6%, $p = 0.271$),

as well as 30-day myocardial infarction (35.1% vs 29.6%, $p=0.233$) and 30-day mortality (5.2% vs 3.7%, $p=0.519$) analysed separately.

In the second article, encompassing the comparison of coagulation and fibrinolysis activity before and after vascular procedure in 38 patients, there was a significant decrease in the activity of F VIII (158.0 vs 103.3 [%], $p<0.001$) and AT III (92.1 vs 74.8 [%], $p<0.001$), as well as an increase in concentrations of dimer D (938.0 vs 2406.0 [ng/ml], $p=0.005$) and tPA (10.1 vs 12.8 [ng/ml], $p=0.002$). Subgroup analysis revealed increase in dimer D level (768.5 vs 1539.5 [ng/ml], $p=0.02$) in PAD group, which was not present in patients undergoing surgery for AAA (3004.0 vs 4164.0 [ng/ml], $p=0.14$) as well as increase in vWF:CoR (133.2 vs 200.0 [%], $p=0.001$) in the AAA group, which was not observed in patients with PAD (143.1 vs 138.0 [%], $p=0.13$).

The third article proved that patients who suffered MINS are characterized by higher preoperative level of fibrinogen (5.6 vs 4.2 [g/l], $p=0.03$), activity of F VIII (185.5 vs 155.2 [%], $p=0.006$), vWF:CoR (223.3 vs 160.4 [%], $p<0.001$), vWF:Ag (316.9 vs 236.9 [%], $p=0.02$), dimer D (1680.0 vs 1093.0 [ng/ml], $p=0.04$) and PAP (747.3 vs 510.0 [ng/ml], $p=0.002$) compared to patients who did not develop MINS.

Conclusions:

- 1) Patients undergoing vascular surgery due to PAD are characterized by higher preoperative activity of coagulation and lower activity of fibrinolysis compared to patients in the AAA group.
- 2) There are no significant differences between patients with PAD and AAA in terms of incidence of major cardiovascular complications in the 30-day follow-up.
- 3) Vascular surgery has significant impact on activity of coagulation and fibrinolysis however the pattern of observed changes is different in patients undergoing vascular procedure for PAD and AAA.
- 4) Vascular surgeries for PAD are associated with more pronounced activation of fibrinolysis, while among patients undergoing surgery for AAA there is a stronger activation of coagulation.
- 5) Preoperative activity of coagulation and fibrinolysis is associated with the incidence of MINS.

Keywords: Abdominal aortic aneurysm, peripheral artery disease, vascular surgery, perioperative medicine, coagulation and fibrinolysis