

# Hartowanie serca w kardiologii

## Conditioning the heart in cardiac surgery

Marek A. Deja, Marcin Malinowski

II Katedra i Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

### Streszczenie

Zabieg kardiologiczny wiąże się z uszkodzeniem niedokrwiennie-reperfuzyjnym mięśnia sercowego. Wzbudzenie mechanizmów endoprotekcyjnych, takich jak hartowanie niedokrwieniem, hartowanie reperfuzyją i hartowanie na odległość, wydaje się oczywistym kierunkiem działań zmierzających do ochrony mięśnia sercowego w trakcie operacji. Niemniej mimo niemal 20 lat, jakie minęły od pierwszej próby planowego hartowania mięśnia sercowego w kardiologii, mechanizmy te nie doczekały się powszechnego zastosowania klinicznego. Wyniki uzyskiwane przez różnych autorów są dość rozbieżne, a czasem wręcz sprzeczne. W niniejszej pracy streszczono próby klinicznego wykorzystania hartowania w kardiologii, w tym próby farmakologicznego wzbudzenia oporności na szkodę niedokrwiennie-reperfuzyjną.

**Słowa kluczowe:** kardiologia, niedokrwienie/reperfuzyja, hartowanie niedokrwieniem, hartowanie reperfuzyją, hartowanie na odległość, hartowanie farmakologiczne

### Abstract

Cardiac surgery is associated with ischaemic and reperfusion injury to the myocardium. It seems natural to seek a possibility of inducing the natural endoprotective mechanisms known as myocardial conditioning, including preconditioning, postconditioning, and remote conditioning. Still, in spite of almost 20 years of research in the field, we are far from routine widespread usage of these methods, with published reports describing quite various, and often contradictory results. Current review summarises the trials of using the conditioning in cardiac surgical practice including pharmacological manipulations to induce resistance to ischaemia-reperfusion.

**Key words:** cardiac surgery, ischaemia/reperfusion, ischaemic preconditioning, ischaemic postconditioning, remote preconditioning, pharmacological preconditioning

Kardiol Pol 2011; 69, supl. III: 80–84

### WSTĘP

W ciągu ostatnich 20 lat poznano liczne mechanizmy endoprotekcyjne zwane hartowaniem (*conditioning*), czyli metody wzbudzania naturalnej odporności na szkodę niedokrwienie-reperfuzyjną w mięśniu sercowym [1]. Są to kolejno: hartowanie niedokrwieniem (*ischaemic preconditioning*), zarówno ostre, jak i opóźnione (SWOP, *second window of preconditioning*), hartowanie reperfuzyją (*ischaemic postconditioning*) oraz hartowanie na odległość (*remote ischaemic preconditioning*). Są to mechanizmy ogólnoustrojowe, dotyczące nie tylko serca, ale również wielu innych narządów (mózgu, nerek, wątroby, jelit itp.).

Chociaż hartowanie jest podstawowym zjawiskiem fizjologicznym i daje się je wywołać eksperymentalnie u człowieka, jak dotąd nie znalazło ono powszechnego zastosowania w warunkach klinicznych. W wypadku zawału serca oczywista trudność polega na tym, że pacjent może zostać poddany interwencji dopiero po zróżnicowanie długim okresie trwania niedokrwienia. Zastosowanie mogą mieć więc jedynie strategie oparte na hartowaniu przez reperfuzyję i ewentualnie hartowaniu przez reperfuzyję na odległość.

Wydaje się natomiast, że interwencje, w trakcie których wywołuje się planowo okres niedokrwienia i reperfuzyji, takie jak przezskórna plastyka wieńcowa, a przede wszystkim za-

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marek A. Deja, II Katedra i Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Ziołowa 47, 40–635 Katowice, tel: +48 32 252 60 93, e-mail: mdeja@sum.edu.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

bieg kardiologiczny, mogą być bardzo dobrym celem działań ochronnych opartych na zjawiskach hartowania — mechanicznego czy farmakologicznego. Trzeba jednak pamiętać, że uszkodzenie mięśnia sercowego w trakcie operacji kardiologicznych wiąże się nie tylko ze szkodą niedokrwienno-reperfuzyjną, ale również z innymi czynnikami, jak embolizacja naczyń wieńcowych czy uszkodzenie mechaniczne związane z manipulacjami w trakcie operacji. W praktyce kardiologicznej obecnie stosuje się metody ochronne oparte głównie na stosowaniu kardioplegii. Należałoby więc wykazać, że zastosowanie działań ochronnych opartych na hartowaniu doprowadzi do dalszego zmniejszenia uszkodzenia w porównaniu z dotychczas używanymi technikami.

### HARTOWANIE NIEDOKRWIENIEM

W 1993 r. Yellon i wsp. [2] po raz pierwszy wykazali możliwość hartowania niedokrwieniem w operacjach kardiologicznych. Spośród 14 pacjentów poddanych pomostowaniu naczyń wieńcowych u 7 wywoływali hartowanie za pomocą dwóch 3-minutowych okresów niedokrwienia (zaklepowania aorty) z 2-minutową reperfuzyją. W grupie kontrolnej temu okresowi odpowiadało 10 min krążenia pozaustrojowego bez klemowania aorty. Następnie wykonywano zespolenie wieńcowe w trakcie 10-minutowego okresu zaklepowania aorty z wywołanym elektrycznie migotaniem komór. U wszystkich pacjentów 3-krotnie wykonywano biopsję ściany przedniej mięśnia sercowego: na początku, po okresie hartowania oraz po zaklepowaniu. Zawartość ATP w mięśniu sercowym po 10 min zaklepowania była 2-krotnie wyższa w grupie poddanej hartowaniu [2].

W tej samej grupie wykazano, że taki sam protokół hartowania skutkowało także obniżeniem stężenia troponiny T w surowicy, w okresie pooperacyjnym u pacjentów poddanych rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (różnica była statystycznie dopiero 72 h po operacji) [3].

Również inni autorzy wykazali, że hartowanie przez niedokrwienie prowadzi do zmniejszenia uwalniania troponiny przez mięsień sercowy w następstwie operacji rewaskularyzacji naczyń wieńcowych z zastosowaniem techniki przerywanego zaklepowania, z migotaniem komór, i to zarówno w normotermii, jak i umiarkowanej hipotermii [4].

Teoh i wsp. [5] wykazali również przewagę hartowania przez niedokrwienie nad kardioplegią krystaliczną typu St Thomas 2, gdy chodzi o uwalnianie troponiny T. Nie dokonano jednak takich porównań z kardioplegią krwistą.

W piśmiennictwie można znaleźć rozbieżne wyniki dotyczące korzyści z zastosowania hartowania przez niedokrwienie jako dodatkowej ochrony mięśnia sercowego opartej na kardioplegii. Liczne doniesienia na temat korzyści z zastosowania hartowania niedokrwieniem w postaci 2 cykli 2 min niedokrwienia z 3-minutową reperfuzyją przed pomostowaniem naczyń wieńcowych, z zastosowaniem zimnej, krwistej, przerywanej kardioplegii pochodzą z Uniwersytetu Tam-

pere w Finlandii. Wu i wsp. [6] wykazali, że hartowanie poprawia czynność prawej i lewej komory [7] po zabiegu operacyjnym, a także zmniejsza częstość występowania komorowych zaburzeń rytmu (VT/VF) [8] oraz migotania przedsionków [9], i to zarówno bezpośrednio po operacji, jak również 24 h później, co może sugerować indukcję drugiego okna kardioprotekcji. Hartowanie nie prowadziło jednak do zmniejszenia uwalniania troponiny I czy CK-MB.

Wielokierunkowe działanie ochronne hartowania niedokrwieniem (2 × 2 min niedokrwienia/3 min reperfuzyji) opisała również grupa z Chin [10]. Prace tych badaczy są o tyle ciekawe, że dotyczą pacjentów poddawanych operacjom wielozastawkowym, ze zdecydowanie dłuższym (śr. 110 min) czasem niedokrwienia niż w wypadku rewaskularyzacji serca. Badacze ci wykazali, że 2 cykle 2-minutowego niedokrwienia i 3-minutowej reperfuzyji przed zaklepowaniem aorty z zastosowaniem zimnej kardioplegii krystalicznej poprawiają kurczliwość mięśnia sercowego, zwiększają zawartość ATP w mięśniówce i zmniejszają uwalnianie CK-MB w okresie pooperacyjnym.

W piśmiennictwie można znaleźć również prace wskazujące na brak jakichkolwiek pozytywnych efektów hartowania niedokrwieniem w trakcie zabiegów kardiologicznych, a nawet ostrzegające przed możliwymi negatywnymi skutkami hartowania. Na przykład, brak korzyści ze stosowania hartowania (3 min niedokrwienia/2 min reperfuzyji oraz 5 min niedokrwienia/5 min reperfuzyji) obserwowały grupy z Francji [11] i Finlandii [12]. W obu wypadkach stwierdzono wręcz tendencję do wyższych stężeń enzymów sercowych (CK-MB, troponina T) w surowicy krwi w okresie pooperacyjnym w wyniku hartowania. Charakterystyczne jest, że w obu tych doniesieniach stosowano ciągłą, krwistą, ciepłą kardioplegię jako metodę ochrony mięśnia sercowego, co może oznaczać, że uraz niedokrwienno-reperfuzyjny, związany z zaklepowaniem aorty, w obu badaniach był dość niewielki.

Niewątpliwie rozbieżności w obserwowanych (lub nieobserwowanych) efektach hartowania przez niedokrwienie w trakcie zabiegów kardiologicznych w różnych doniesieniach mogą wynikać z różnorodności stosowanych metod ochrony mięśnia sercowego (przerywane zaklepowanie v. kardioplegia) oraz odmiennych protokołów samej kardioplegii (ciepła v. zimna, krwista v. krystaliczna, ciągła v. przerywana), jak i z faktu, że stosowane protokoły hartowania różnią się między badaniami. Ponadto istnieją doniesienia, że samo zastosowanie krążenia pozaustrojowego może wzbudzić ochronę opartą na mechanizmach typowych dla hartowania [13]. Dlatego też dalsze hartowanie serca, na krążeniu pozaustrojowym, może nie być możliwe.

Ochronny efekt hartowania niedokrwieniem w zabiegach pomostowania naczyń wieńcowych bez krążenia pozaustrojowego wykazała grupa z Uniwersytetu Tampere w Finlandii. Hartowanie obejmowało 2 cykle zamknięcia tętnicy zstępującej przedniej na 2 min z 3-minutową reperfuzyją [14]. Grupa ta wielokrotnie badała hartowanie niedokrwieniem, również

w zabiegach w krążeniu pozaustrojowym z użyciem zimnej, przerywanej, krwistej kardioplegii [6–9], ale jedynie w zabiegach bez krążenia autorzy wykazali — oprócz poprawy kurczliwości — istotny spadek stężenia uwolnionej po operacji troponiny I i tendencję do niższych stężeń CK-MB.

W 2008 r. opublikowano metaanalizę badań dotyczących hartowania niedokrwieniem w kardiologii [15]. Wszystkie randomizowane badania dostępne w piśmiennictwie, dotyczące hartowania, skupiały się na udowodnieniu słuszności koncepcji i jako główne punkty końcowe wybierano w nich głównie parametry biochemiczne lub czynnościowe. W metaanalizie skupiono się na klinicznych punktach końcowych. W następstwie analizy wyników 22 badań obejmujących 933 pacjentów stwierdzono, że hartowanie niedokrwieniem prowadzi do znaczącego zmniejszenia liczby arytmii komorowych (OR: 0,11; 95% CI: 0,04–0,29), zapotrzebowania na leki inotropowe (OR: 0,34, 95% CI: 0,17–0,68) i skrócenia pobytu na oddziale intensywnej terapii pooperacyjnej (o średnio 3 h; 95% CI: 4,6–1,5 h). Efekty dotyczyły pacjentów operowanych z zastosowaniem kardioplegii, ale nie chorych operowanych z użyciem przerywanego zaklemowania aorty z migotaniem komór.

Warto też zwrócić uwagę, że technika przerywanego zaklemowania aorty z migotaniem komór najpewniej sama w jakimś stopniu wykorzystuje zjawisko hartowania niedokrwieniem. Pierwsze zaklemowanie aorty prowadzi do znacznego spadku wewnątrzkomórkowego stężenia ATP, ale przy kolejnych zaklemowaniach stężenie ATP spada tylko nieznacznie i nie występuje ogłuszenie. Można również wykazać na modelu zwierzęcym, że efekt ochronny przerywanego zaklemowania aorty daje się zablokować inhibitorami kinazy białkowej C i antagonistami mitochondrialnego kanału  $K_{ATP}$ , które są typowymi pośrednikami procesu hartowania [16].

Brak powszechniejszego zastosowania hartowania niedokrwieniem w praktyce klinicznej można tłumaczyć wieloma czynnikami. Po pierwsze, chirurdzy niechętnie stosują protokół formalnego hartowania przez niedokrwienie, gdyż przedłuża on operację i krążenie pozaustrojowe. Po drugie, inwazyjne hartowanie przez klemowanie i odklemowywanie aorty wywołuje dodatkowe ryzyko powikłań zatorowych. Po trzecie, na podstawie dotychczasowych doniesień trudno ustalić jednoznacznie właściwy protokół hartowania (długość okresu niedokrwienia i reperfuzji, liczba powtórzeń), a zarówno zbyt łagodny, jak i za bardzo nasilony bodziec hartujący mogą nie skutkować dodatkową ochroną. W końcu, „dodatkowa korzyść” może nie być łatwo osiągalna przy zastosowaniu współczesnych metod ochrony mięśnia sercowego. Ponadto wziewne anestetyki mogą same wywierać działanie hartujące, uniemożliwiając jego dalsze nasilenie. Warto też pamiętać, że istnieje wiele wątpliwości co do możliwości hartowania mięśnia sercowego w starszym wieku czy u osób płci żeńskiej, co budzi liczne zastrzeżenia dotyczące sensowności stosowania hartowania śródoperacyjnie.

## HARTOWANIE FARMAKOLOGICZNE

Zastrzeżenia dotyczące inwazyjnej natury śródoperacyjnego „mechanicznego” hartowania niedokrwieniem skutkowało poszukiwaniem innych możliwości hartowania mięśnia sercowego. Jedną z nich jest hartowanie farmakologiczne. Polega ono na stosowaniu środków, o których wiadomo, że stymulują poszczególne ogniwa szlaków sygnałowych związanych z hartowaniem niedokrwieniem, a ich stosowanie *in-vitro* czy na modelach zwierzęcych wywołuje stan odporności na szkodę niedokrwienno-reperfuzyjną, naśladujący skutki klasycznego hartowania.

Jednym z pierwszych środków badanych pod kątem możliwości wywołania hartowania farmakologicznego w trakcie operacji kardiologicznej była adenozyzna. W 1995 r. przeprowadzono małe randomizowane badanie w grupie 14 pacjentów z frakcją wyrzutową ok. 30%, poddanych pomostowaniu naczyń wieńcowych w trójnaczyńniowej chorobie wieńcowej [17]. Siedmiu pacjentów otrzymało wlew adenozyzny 250–350  $\mu\text{g}/\text{kg}$  przez 10 min, poprzedzających krążenie pozaustrojowe; wszyscy otrzymali zimną, przerywaną, krwistą kardioplegię. Pacjenci hartowani wletem adenozyzny po operacji charakteryzowali się lepszym wskaźnikiem sercowym i uwolniło się u nich znacznie mniej CPK w ciągu pierwszych 24 h po operacji. Efekty te zostały następnie potwierdzone przez innych badaczy. Mentzer i wsp. [18] przeprowadzili badanie, w którym zrandomizowali 253 osób do 3 grup: otrzymującej zimną, krwistą kardioplegię bez dodatków, z dodatkiem 500  $\mu\text{M}$  adenozyzny i wzbogaconą 2 mM adenozyzny. Pacjentom otrzymującym wzbogaconą kardioplegię podano dodatkowo wlew adenozyzny 200  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  10 min przed zaklemowaniem aorty i 15 min po jej odklemowaniu. Autorzy wykazali, że wysoka dawka adenozyzny była związana z mniejszą liczbą złożonego punktu końcowego (zgon lub zawał albo IABP bądź użycie adrenaliny lub użycie wysokiej dawki dopaminy w okresie pooperacyjnym) [18]. Niestety, podawanie wysokich stężeń adenozyzny wiązało się z dużymi spadkami ciśnienia tętniczego, co utrudniało jej stosowanie.

W celu uniknięcia zaburzeń hemodynamicznych próbowano zastąpić adenozyznę agonistą receptora adenozyzny A1, jednak nie wykazano korzyści z jego zastosowania [19]. W dużym badaniu klinicznym Mangano i wsp. [20] zrandomizowali 2698 osób poddanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu w 54 ośrodkach, między placebo a wletem akadezyzny (modulator endogennej adenozyzny) przez 7 h, wraz z jej dodaniem do kardioplegii. Pacjenci, którzy otrzymali akadezyznę, odnieśli korzyść tylko wówczas, jeżeli wystąpił u nich zawał okołoperacyjny. Akadezyzna zmniejszyła śmiertelność w tej podgrupie z 27,8% do 6,5%.

Innym autakoidem, który jest mimetykiem hartowania, a usiłowano go zastosować w praktyce, jest bradykinina. Grupa z Uniwersytetu Tampere w Finlandii [21] w badaniach, w których pacjentom przed krążeniem pozaustrojowym podawa-

no 7-minutowy wlew bradykininy (25  $\mu\text{g}$ ), wykazała, że obniżała ona pooperacyjne stężenie CK-MB (ale nie troponiny I), nie wpływając równocześnie na poprawę czynności serca po operacji. Na podstawie zmniejszenia stosunku stężeń IL-8 do IL-10 autorzy wywnioskowali, że bradykinina obniżała reakcję zapalną po operacji. Równocześnie zaobserwowano znaczące spadki ciśnienia tętniczego, które były związane z podawaniem bradykininy.

Ta sama grupa zastosowała również diazoksyd (domniemany aktywator mitochondrialnego kanału  $K_{\text{ATP}}$ ) w dawce 1,5 mg/kg w ciągu 5 min z 5-minutowym okresem wypłukania dożylnie przed krążeniem pozaustrojowym, wykazując poprawę czynności serca w okresie pooperacyjnym, bez obniżenia stężenia CK-MB [22] oraz efekt przeciwzapalny (obniżenie stosunku IL-6 do IL-10 oraz IL-8 do IL-10).

Również grupa autorów niniejszej pracy badała możliwość zastosowania diazoksydu w ochronie mięśnia sercowego w trakcie operacji kardiologicznych. Pierwotnie ustalono optymalne stężenie ochronne diazoksydu przeciw uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnej w ludzkiej mięśniówce serca *in vitro* [23] i wykazano, że działanie protekcyjne diazoksydu jest największe, gdy stosuje się go w trakcie niedokrwienia [24]. Działanie to, jak się wydaje, zależy nie tylko od aktywacji mitochondrialnych kanałów  $K_{\text{ATP}}$  [24]. Następnie przeprowadzono randomizowaną próbę kliniczną w grupie 40 chorych, stosując w niej diazoksyd jako dodatek do ciepłej, przerywanej, krwistej kardioplegii w stężeniu 100  $\mu\text{M}$  [25]. Takie zastosowanie diazoksydu nie wywoływało zaburzeń hemodynamicznych. W grupie leczonej diazoksydem zaobserwowano szybszy powrót metabolizmu tlenowego mięśnia sercowego do normy w okresie reperfuzji. Stwierdzono również lepszą czynność mięśnia sercowego w okresie pooperacyjnym oraz obniżenie stężenia NT-proBNP, bez wpływu diazoksydu na niskie w obu grupach pooperacyjne stężenia CK-MB i troponiny I. W materiale biopsyjnym wykazano, że diazoksyd zapobiega obrzękowi mitochondriów, który obserwowano w grupie kontrolnej.

Lekami o szczególnej pozycji wśród mediatorów hartowania farmakologicznego są anestetyki. O ile działanie ochronne wziewnych anestetyków na mięsień sercowy — i to zarówno zapobiegające ogłuszeniu, jak i zmniejszające obszar martwicy — opisano dość dawno, o tyle dowody na to, że te efekty są związane ze szlakami typowymi dla hartowania pojawiły się znacznie później. W warunkach eksperymentalnych wykazano, że leki te mogą aktywować szlaki odpowiedzialne za hartowanie, w tym wywoływać fosforylację Akt, translokację kinazy białkowej C, zahamowanie mPTP, a w ich działaniu ochronnym rolę odgrywają wolne rodniki tlenowe. Wyniki wielu prac dostępnych w piśmiennictwie są sprzeczne. W części z nich wskazano na zmniejszanie uwalniania markerów martwicy mięśnia sercowego, a w innych — tylko na poprawę czynności mięśnia sercowego w okresie

pooperacyjnym [26]. Metaanaliza 32 badań klinicznych (2841 pacjentów) potwierdziła, że sewofluran i desfluran obniżają stężenie troponiny I po zabiegach pomostowania aortalno-wieńcowego w porównaniu ze znieczuleniem dożylnym. Jednak nie udało się wykazać statystycznie istotnego spadku śmiertelności czy liczby zawałów okołoperacyjnych, jak również poprawy w zakresie innych, klinicznie istotnych punktów końcowych [27].

## HARTOWANIE NA ODLEGŁOŚĆ

Jeszcze inną metodą, która pozwala uniknąć hartowania jako inwazyjnej procedury związanej z klemowaniem i odklepowaniem aorty, jest hartowanie na odległość. Zjawisko to pozwala na wywołanie odporności na uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne wskutek przejściowego niedokrwienia odległego narządu, takiego jak nerka, jelito czy kończyna. Chociaż mechanizm, w którym dochodzi do hartowania odległego narządu, nie jest jasny, wiadomo, że uczestniczą w nim te same przekaźniki co w klasycznym hartowaniu niedokrwieniem. Również nie ma pewności co do sposobu przekazywania informacji z niedokrwionego narządu do odległego narządu (np. serca), który podlega hartowaniu. Postulowano obecność zarówno nerwowych, jak i humoralnych dróg przekaźnictwa.

Pierwsze zastosowanie tej metody w trakcie kardiologii miało miejsce u dzieci poddawanych zabiegom korekcyjnym [28]. Siedemnaścioro dzieci poddano hartowaniu poprzez 4 cykle po 5 min niedokrwienia kończyny dolnej (nadmuchany mankiet do pomiaru ciśnienia). Grupę kontrolną stanowiło 20 dzieci. Po operacji stwierdzono niższe stężenia troponiny I, mniejsze zapotrzebowanie na leki inotropowe i niższe opory oddechowe u dzieci poddanych hartowaniu.

Hausenloy i wsp. [29] opublikowali następnie 2 badania potwierdzające pozytywne efekty hartowania na odległość w kardiologii dorosłych. Badacze stosowali 3 cykle 5-minutowego niedokrwienia kończyny górnej u 27 pacjentów (30 stanowiło grupę kontrolną) poddanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu z zastosowaniem przerywanego zaklepowania aorty lub kardioplegii, wykazując ponad 40-procentowy spadek stężenia troponiny I w 72 h po zabiegu w grupie leczonej. Ta sama grupa [30] powtórzyła badanie u 45 chorych poddanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu z zastosowaniem zimnej, przerywanej, krwistej kardioplegii, ponownie wykazując, że hartowanie na odległość obniża stężenie troponiny w okresie pooperacyjnym.

Niedawno opublikowano wyniki większego badania randomizowanego (284 pacjentów), porównującego efekty hartowania na odległość za pomocą 3 okresów 5-minutowego niedokrwienia kończyny górnej ze standardową kardioplegią. W przeciwieństwie do wcześniejszych, mniejszych badań, nie wykazano ani mniejszego uwalniania troponiny T, ani poprawy hemodynamiki, ani lepszej funkcji nerek czy płuc pod wpływem hartowania na odległość [31].

## HARTOWANIE REPERFUZJA

Jeszcze jedną metodą hartowania, którą można zastosować w trakcie zabiegu kardiologicznego, jest hartowanie reperfuzyj. W 2007 r. Luo i wsp. [32] opisali badanie u 24 dzieci operowanych z powodu tetralogii Fallota. Dzieci, u których w okresie reperfuzyj 2-krotnie zaklemowano i odklemowano aortę na okres 30 s, charakteryzowało mniejsze uszkodzenie mięśnia sercowego po operacji, potwierdzone niższym stężeniem troponiny T i CK-MB oraz mniejszym zapotrzebowaniem na leki inotropowe. Ta sama grupa badaczy [33] w 2 innych badaniach wykazała mniejsze zapotrzebowanie na leki inotropowe i niższe uwalnianie enzymów sercowych u dzieci poddanych operacji wad wrodzonych z użyciem zimnej, krwistej kardioplegii oraz u dorosłych poddanych operacjom wad zastawkowych z użyciem takiej samej protekcji [34].

## PODSUMOWANIE

W wielu badaniach wykazano możliwość zastosowania różnych form hartowania w trakcie zabiegów kardiologicznych. Jednocześnie części badaczy nie udało się potwierdzić klinicznie istotnego efektu hartowania. Jeden z problemów może polegać na tym, że badania zazwyczaj są prowadzone u pacjentów z grup niskiego ryzyka, gdzie obecnie stosowane metody kardioprotekcji zapewniają bardzo dobre wyniki kliniczne. Możliwe, że grupą, która może odnieść największe korzyści z zabiegów hartowania, są pacjenci poddawani bardziej złożonym i długotrwałym zabiegom, a także chorzy z podwyższonym ryzykiem oraz operowani w ostrym zespole wieńcowym czy poddawani reperfuzji. Należy więc przeprowadzić duże badania randomizowane u pacjentów z grup podwyższonego ryzyka, jeśli hartowanie w zabiegach kardiologicznych ma znaleźć swoje miejsce w praktyce klinicznej jako wartościowa metoda postępowania, a nie tylko ciekawostka znamienne przedłużająca i komplikująca zabieg, nieznacznie wpływająca na wymierne efekty operacji.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Piśmiennictwo

- Beręsewicz A. Endogenne mechanizmy kardioprotekcyjne — co to takiego i jak to działa? *Kardiologia Polska*, 2011; 69 (supl. III): 59–66.
- Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet*, 1993; 342: 276–277.
- Jenkins DP, Pugsley WB, Alkhulaifi AM et al. Ischaemic preconditioning reduces troponin T release in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Heart*, 1997; 77: 314–318.
- Szmagala P, Morawski W, Krejca M et al. Evaluation of perioperative myocardial tissue damage in ischemically preconditioned human heart during aorto coronary bypass surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 1998; 39: 791–795.
- Teoh LK, Grant R, Hulf JA et al. A comparison between ischemic preconditioning, intermittent cross-clamp fibrillation and cold crystalloid cardioplegia for myocardial protection during coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovasc Surg*, 2002; 53: 251–255.
- Wu ZK, Pehkonen E, Laurikka J et al. Ischemic preconditioning protects right ventricular function in coronary artery bypass grafting patients experiencing angina within 48–72 hours. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2002; 43: 319–326.
- Wu ZK, Tarkka MR, Pehkonen E et al. Ischaemic preconditioning has a beneficial effect on left ventricular haemodynamic function after a coro-

- nary artery bypass grafting operation. *Scand Cardiovasc J*, 2000; 34: 247–253.
- Wu ZK, Iivainen T, Pehkonen E et al. Ischemic preconditioning suppresses ventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularization. *Circulation*, 2002; 106: 3091–3096.
- Wu ZK, Iivainen T, Pehkonen E et al. Fibrillation in patients subjected to coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003; 126: 1477–1482.
- Lu EX, Chen SX, Yuan MD et al. Preconditioning improves myocardial preservation in patients undergoing open heart operations. *Ann Thorac Surg*, 1997; 64: 1320–1324.
- Perrault LP, Menasche P, Bel A et al. Ischemic preconditioning in cardiac surgery: a word of caution. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 112: 1378–1386.
- Kaukoranta PK, Lepojarvi MP, Ylitalo KV et al. Normothermic retrograde blood cardioplegia with or without preceding ischemic preconditioning. *Ann Thorac Surg*, 1997; 63: 1268–1274.
- Burns PG, Krukenkamp IB, Caldaroni CA et al. Does cardiopulmonary bypass alone elicit myoprotective preconditioning? *Circulation*, 1995; 92: II447–II451.
- Laurikka J, Wu ZK, Iisalo P et al. Regional ischemic preconditioning enhances myocardial performance in off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest*, 2002; 121: 1183–1189.
- Walsh SR, Tang TY, Kullar P et al. Ischaemic preconditioning during cardiac surgery: systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes in randomised clinical trials. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008; 34: 985–994.
- Fujii M, Chambers DJ. Myocardial protection with intermittent cross-clamp fibrillation: does preconditioning play a role? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005; 28: 821–831.
- Lee HT, LaFaro RJ, Reed GE. Pretreatment of human myocardium with adenosine during open heart surgery. *J Card Surg*, 1995; 10: 665–676.
- Mentzer RM, Jr., Birjiniuk V, Khuri S et al. Adenosine myocardial protection: preliminary results of a phase II clinical trial. *Ann Surg*, 1999; 229: 643–649.
- Teoh LK, Grant R, Hulf JA et al. The effect of preconditioning (ischemic and pharmacological) on myocardial necrosis following coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovasc Res*, 2002; 53: 175–180.
- Mangano DT, Miao Y, Tudor IC et al. Post-reperfusion myocardial infarction: long-term survival improvement using adenosine regulation with acadesine. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 206–214.
- Wei M, Wang X, Kuukasjarvi P et al. Bradykinin preconditioning in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 2004; 78: 492–497.
- Wang X, Wei M, Kuukasjarvi P et al. Novel pharmacological preconditioning with diazoxide attenuates myocardial stunning in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003; 24: 967–973.
- Deja MA, Golba KS, Kolowca M et al. Diazoxide provides protection to human myocardium in vitro that is concentration dependent. *Ann Thorac Surg*, 2004; 77: 226–232.
- Deja MA, Golba KS, Malinowski M et al. Diazoxide provides maximal KATP channels independent protection if present throughout hypoxia. *Ann Thorac Surg*, 2006; 81: 1408–1416.
- Deja MA, Malinowski M, Golba KS et al. Diazoxide protects myocardial mitochondria, metabolism, and function during cardiac surgery: a double-blind randomized feasibility study of diazoxide-supplemented cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009; 137: 997–1004.
- Venugopal V, Ludman A, Yellon DM et al. "Conditioning" the heart during surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009; 35: 977–987.
- Yu CH, Beattie WS. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can J Anaesth*, 2006; 53: 906–918.
- Cheung MM, Kharbada RK, Konstantinov IE et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 2277–2282.
- Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V et al. Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007; 370: 575–579.
- Venugopal V, Hausenloy DJ, Ludman A et al. Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery with cold-blood cardioplegia: a randomised controlled trial. *Heart*, 2009; 95: 1567–1571.
- Rahman IA, Mascaro JG, Steeds RP et al. Remote ischemic preconditioning in human coronary artery bypass surgery: from promise to disappointment? *Circulation*, 2010; 122: S53–S59.
- Luo W, Li B, Lin G et al. Postconditioning in cardiac surgery for tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007; 133: 1373–1374.
- Luo W, Li B, Lin G et al. Does cardioplegia leave room for postconditioning in paediatric cardiac surgery? *Cardiol Young*, 2008; 18: 282–287.
- Luo W, Li B, Chen R et al. Effect of ischemic postconditioning in adult valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008; 33: 203–208.