

MIOKARDO PAŽEIDIMAS KARDIOCHIRURGINIŲ OPERACIJŲ METU IR GALIMI APSAUGOS BŪDAI

Aida Kinderytė¹, Edmundas Širvinskas², Andrius Macas¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Centrinė anesteziologijos klinika,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Širdies, kraujagyslių ir
krūtinės chirurgijos anesteziologijos klinika

Raktažodžiai: išeminis/reperfuzinis pažeidimas, išankstinis išeminis pripratimas, kardioprotekcija.

Santrauka

Vainikinių širdies kraujagyslių kraujotakos atstatymas yra būtinas norint išsaugoti miokardo gyvybingumą. Tačiau dažnai išeminės zonos reperfuzija gali sukelti kardiomiocitų disfunkciją ir šis fenomenas vadinamas reperfuziniu pažeidimu. Reperfuzija gali sukelti priblokšto miokardo sindromą, mikrovaskulinį ir endotelinį pažeidimą, taip pat ląstelių mirtį apoptozės ar nekrozės būdu. Išeminis/reperfuzinis pažeidimas yra kompleksas molekulinis ir ląstelių procesų, kurių metu susipina skirtingi biologiniai mechanizmai. Paskelbta nemažai tyrimų, kad po išeminio/reperfuzinio periodo būna reikšmingai padidėję miokardo pažeidimo žymenys, sutrikusi kontrakcinė funkcija, blogesni klinikiniai rodikliai. Tyrimuose su gyvūnais vis daugėja įrodymų, kad išeminio/reperfuzinio pažeidimo metu pagrindinį vaidmenį vaidina širdies mitochondrijų funkcijos sutrikimas. Kardioplegija operacijos metu yra vienas iš apsaugos nuo išeminio pažeidimo metodų. Kardioplegija sumažina miokardo metabolinį aktyvumą ir deguonies trūkumą išemijos metu. Kitas būdas, lemiantis mažesnę išeminį/reperfuzinį pažeidimą, yra išankstinis išeminis miokardo pripratimas. Pastebėta, kad širdies funkciją nuo pažeidimo apsaugoti galima ne tik išankstiniu išeminiu pripratimu, bet ir farmakologinėmis priemonėmis. Tyrimai skelbia, kad viena iš šį efektą sukeliančių medžiagų yra inhaliaciniai anestetikai.

Įvadas

Perioperacinis miokardo pažeidimas yra viena iš priežasčių, lemiančių sergamumą ir mirštamumą po kardiochi-

rurginių operacijų dirbtinės kraujo apytakos sąlygomis. Su operacija susijusių pažeidimo mechanizmų nustatymas ir apsauginių kelių suradimas yra vienas iš svarbiausių uždavinių šiandienos kardiouchirurgijoje ir kardiologijoje.

Darbo tikslas - apžvelgti esminius miokardo pažeidimo aspektus kardiouchirurginių operacijų metu ir galimas apsaugos kryptis.

Darbo medžiaga ir metodai

Atlikta fundamentalių ir klinikinių mokslinių straipsnių apžvalga ir analizė. paieška buvo vykdoma PubMed, Cohrane, Medline, European Society of Cardiology duomenų bazėse. Iš viso apžvelgti 95 moksliniai darbai, atrinktos 29 aktualiausias mokslinės publikacijos.

Išeminis/reperfuzinis miokardo pažeidimas. Miokardo disfunkcija po kardiouchirurginių operacijų yra daugiaveiksmė, bet dažniausiai susijusi su perioperacine miokardo išemija. Miokardo pažeidimas gali būti skirstomas į tris fazes: 1) pirminė išemija (iki operacijos) esanti iki kardioplegijos (neapsaugota išemija). Ji gali būti dėl vainikinių arterijų ligos, hipotenzijos ar skilvelių virpėjimo; 2) apsaugota išemija-prasideda kardioplegijos metu. Ji gali įvykti tarp kardiopleginio tirpalo infuzijų arba jei kardioplegija atliekama nekokybiškai dėl vainikinių arterijų pažeidimo iki revaskuliarizacijos; 3) reperfuzinis pažeidimas, aptinkamas pertraukiamų kardiopleginio tirpalo infuzijų metu, po aortos atspaudimo ar po dirbtinės kraujo apytakos pabaigos [1]. Reperfuzijos metu gali įvykti išeminis pažeidimas dėl suformuotos jungties užsilenkimo, embolizacijos (oru ar audinių mikrodalelėmis).

Vainikinių širdies kraujagyslių kraujotakos atstatymas yra būtinas norint išsaugoti miokardo gyvybingumą. Tačiau dažnai išeminės zonos reperfuzija gali sukelti kardiomiocitų disfunkciją ir šis fenomenas vadinamas reperfuziniu pažeidimu. Kuo ilgiau trunka išeminis periodas, tuo sunkesnis miokardo pažeidimas gali vystytis dėl reperfuzijos.

Reperfuzinis pažeidimas gali sukelti priblokšto miokardo sindromą, mikrovaskulinį ir endotelinį pažeidimą, taip pat ląstelių mirtį apoptozės ar nekrozės būdu [2]. Išeminio miokardo reperfuzija sukelia miokardo metabolizmo pokyčius, kurie gali atitolinti funkcinį atsistatymą po operacijos [3]. Išemijos metu vykstant glikolizei anaerobinėmis sąlygomis susidariusi pieno rūgštis keičia ląstelės energetinį metabolizmą. Pieno rūgštis kaupiasi todėl, kad glikolizės metu susidaręs piruvatas anaerobinėmis sąlygomis negali būti oksiduojamas mitochondrijose, todėl laktato dehidrogenazės citozolyje verčiamas į pieno rūgštį. Pieno rūgštis lemia viduląstelinį pH mažėjimą, t.y. acidozę, sąlygojantį kontrakcinės funkcijos sutrikimą. Pieno rūgšties koncentracija kraujyje atspindi anaerobinio metabolizmo proceso dydį. Tyrimais nustatyta, kad kuo didesnė pieno rūgšties koncentracija kraujyje ir metabolinės acidozės gylis, tuo blogesnė baigtis ir didesnė mirštamumo rizika [28,29].

Miokardo pažeidimas, kuomet po išemijos einanti reperfuzija pažeidžia širdies ląsteles, buvo pastebėtas Jennings ir kol. 1960 m. Jie atliko eksperimentus su šunų širdimis, kur perrišus vainikines kraujagysles ir po to atstačius kraujotaką pastebėtas žymiai spartesnis nekrozės vystymasis [4]. Autoriai nurodė, kad histologiniai pokyčiai po 30-60 min. išeminio/reperfuzinio periodo buvo tokie pat, kaip po 24 val. vainikinių kraujagyslių okliuzijos [5]. Panašūs eksperimentai buvo pakartoti daugelio kitų tyrėjų su įvairiomis gyvūnų rūšimis. Išeminis/reperfuzinis pažeidimas yra kompleksas molekulinis ir ląstelinis procesas, kurių metu susipina skirtingi biologiniai mechanizmai [6]. Kurio iš šių mechanizmų dalyvavimas yra didesnis žmogaus ligų vystymesi neaišku, kadangi modeliai su gyvūnais ne visada atitinka išeminio/reperfuzinio pažeidimo procesus žmogaus miokarde. Galimai skiriasi signalo perdavimo kelio komponentai pažeidimo metu. Dar viena ypatybė, dėl kurios negalima tiksliai vertinti duomenų, yra ta, kad žmogaus miokarde yra skirtingas kolateralų tinklas, kurio plotas yra lemiantis veiksnys miokardo išemijos sunkumui vainikinių kraujagyslių okliuzijos metu. Todėl kartais neįmanoma tiksliai to įvertinti. Tikslūs laboratorinius protokolus pritaikyti klinikinėje praktikoje nėra paprasta dėl praktinių ir etinių priežasčių. Todėl vertinant pažeidimo mechanizmus žmogaus miokardui dažniausiai taikomi netiesioginiai tyrimo metodai, tokie kaip miokardo pažeidimo žymenų koncentracija (troponino T ir I, kreatino fosfokinazės), kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, pokyčiai elektrokardiogramoje ir kt. Taip pat vertinami netiesiogiai širdies funkciją atspindintys rodikliai ankstyvuojant pooperaciniu periodu: inotropinių medžiagų naudojimas pakankamai hemodinamai užtikrinti, dirbtinės plaučių ventilacijos trukmė, gulėjimo intensyvios terapijos skyriuje trukmė. Daugelis

tyrėjų atlikę tyrimus nustatė, kad po išeminio/reperfuzinio periodo būna reikšmingai padidėję miokardo pažeidimo žymenys, sutrikusi kontrakcinė funkcija, blogesni klinikiniai rodikliai. Mes su bendraautoriais, atlikę tyrimą, taip pat nustatėme, kad miokardo pažeidimo žymens troponino I koncentracija kraujyje po operacijos padidėja 40-70 kartų virš normos. Nors troponino I koncentracija buvo reikšmingai padidėjusi, bet pieno rūgšties koncentracija visiems tirtiems pacientams po operacijos buvo normos ribose. Tai reiškia, kad išemija/reperfuzija mūsų tirtiems pacientams ženkliai metabolizmo sutrikimo nesukėlė. Tačiau visi šie netiesioginiai rodikliai neatsako į klausimą apie pažeidimą inicijuojančius ir palaikančius veiksnius. Tyrimuose su gyvūnais vis daugėja įrodymų, kad išeminio/reperfuzinio pažeidimo metu pagrindinį vaidmenį vaidina širdies mitochondrijų funkcijos sutrikimas. Mitochondrijos užima didelę dalį kardiomiocitų tūrio. Normaliai mitochondrijose oksidacinio fosforilinimo būdu gaminama ATP užtikrina nepertraukiamą energijos tiekimą, reikalingą kontrakcinei funkcijai per visą širdies darbo laiką. Funkcinis ir ultrastruktūrinis mitochondrijų pažeidimas vyksta net esant trumpalaikiai išemijai ir pažeidimo progresavimas priklauso nuo išemijos trukmės [7]. Mitochondrijų oksidacinės funkcijos sutrikimas gali būti grįžtamas arba negrįžtamas. Nustatyta, kad vienas iš ankstyviausių miokardo išemijos sukeltų pažeidimų yra mitochondrijų kvėpavimo grandinės komponento – citochromo c – išėjimas iš mitochondrijų į citozolį [8]. Citochromas c, gerai žinomas kaip nedidelis (~12 kDa) mitochondrijų baltymas, lokalizuotas tarpmembraninėje erdvėje ir silpnai elektrostatiškai jungtami prisijungęs prie vidinės mitochondrijų membranos išorinio bisluoksnio. Šis baltymas yra mitochondrijų kvėpavimo grandinės dalis ir perneša elektronus nuo citochromo c oksidazės iki citochromo c oksidazės. Citochromas c taip pat laikomas specifiniu apoptozės aktyvatoriumi [9]. Nepažeista išorinė mitochondrijų membrana yra nepralaidi citochromui c, todėl citochromo c išėjimas iš mitochondrijų išemijos metu siejamas su išorinės membranos pažeidimais. Miokardo išemijos metu dėl suaktyvėjusių mitochondrijų fosfolipidų intensyviai vyksta hidrolizė, tuomet susidaro fosfolipidų skilimo produktai, kurie veikia kaip skyrikliai ir padidina mitochondrijų membranos laidumą bei citochromo c išėjimą. Dėl to ne tik mažėja oksidacinio fosforilinimo efektyvumas, bet ir inicijuojama apoptozinė ląstelių mirtis. Oksidacinio fosforilinimo efektyvumo sumažėjimą gali lemti mitochondrijų kvėpavimo grandinės, Krebso ciklo fermentų aktyvumo sumažėjimas, ATP-sintazės, adenino nukleotidų nešiklio bei išorinės ir vidinės mitochondrijų membranos pažeidimas [10]. Atliekant tyrimus *in vitro* nustatyta, kad citochromas c iš mitochondrijų išeiti gali dėl

mitochondrijų membranos nespecifinio laidumo poros susiformavimo, kuomet vyksta mitochondrijų depolarizacija ir mitochondrijų brinkimas [11]. Kai išorinė mitochondrijų membrana pažeidžiama išemijos metu, citochromas c gali difunduoti iš mitochondrijų, o egzogeninis citochromas c gali patekti į vidų prie vidinės membranos, asocijuoti su jame esančiais kitais citochromais ir stimuliuoti mitochondrijų kvėpavimą. Tyrimų nagrinėjančių mitochondrijų kvėpavimo greitį po išeminio/reperfuzinio periodo žmogaus miokarde beveik nėra. Todėl mes su kolegomis atlikome tyrimą *in situ*, kurio metu tirtos žmogaus prieširdžio skaidulos, gautos aortovainikinių jungčių suformavimo operacijos metu (prieš kardioplegiją ir po išemijos/reperfuzijos) ir vertintas mitochondrijų kvėpavimo greitis [12]. Tyrime nustatėme, kad mitochondrijų išorinės membranos pralaidumo padidėjimas prieširdžio raumens skaidulose buvo jau iki išeminio/reperfuzinio periodo tikriausiai dėl to, kad pacientai, kuriems atliekama aortovainikinių jungčių suformavimo operacija, jau serga išemine širdies liga, pažeidžiančia miokardą. Po reperfuzijos citochromo c stimuliuotas mitochondrijų kvėpavimas buvo dar didesnis, tai gali rodyti dar didesnę mitochondrijų išorinės membranos pažeidimą [12]. Toleikis ir kt. 1989 m. spektrofotometriškai nustatė, kad po 30 min. totalinės išemijos citochromo c kiekis širdies mitochondrijose sumažėja 25 proc., o po 60 min. – apie 60 proc. Mes minėtame savo tyrime nustatėme, kad kardioplegijos ir reperfuzijos poveikyje citochromo c netekimas siekė 18-25 proc.

Jau kelis dešimtmečius ieškoma būdų, kaip apsaugoti miokardą nuo pažeidimo kardiouchirurginių operacijų metu dirbtinės kraujo apytakos sąlygomis.

Apsaugos nuo išeminio/reperfuzinio pažeidimo būdai. Išeminis/reperfuzinis pažeidimas po kardiouchirurginių operacijų skiriasi nuo spontaneo miokardo infarkto. Išemija sukeliama dirbtinai užspaudžiant aortą ir viso išeminio periodo metu yra taikoma miokardo apsauga. Kardioplegija yra vienas iš apsaugos nuo išeminio pažeidimo metodų. Kardioplegija sumažina miokardo metabolinį aktyvumą ir deguonies trūkumą išemijos metu. Kardiopleginis tirpalas yra kertinis akmuo kardioprotekcijoje kardiouchirurginių operacijų metu. Paprastai tirpalo sudėtyje būna kalio, manitolio, gliukozės ir tirpalas būna + 4^o C temperatūros. Sustabdant ir šaldant širdį, sumažinamas miokardo metabolinis poreikis ir susilpninamas išeminis pažeidimas. Nepaisant, kad kardioplegija naudojama dešimtis metų, tačiau didesnio poveikio šioje srityje nepasiekta. Iki šiol kardioplegijos priedangoje išeminis/reperfuzinis pažeidimas vis tiek įvyksta. Atlikta nemažai tyrimų, kur lyginta kristaloidinė ir kraujo kardioplegija [13, 14]. Duomenys prieštarīgi, vieni autoriai teigia, kad skirtumo tarp šių dviejų

metodų nėra, kiti gi sako, kad išeminis/reperfuzinis pažeidimas mažesnis kraujo kardioplegijos [15] metu. Analizuojant visus rezultatus manoma, kad skirtumą labiau lemia ne kraujo ar kristaloidinės kardioplegijos pasirinkimas, o labiau reikšminga yra kardioplegijos tirpalo temperatūra [16]. Paskelbtos kelios nedidelės studijos, kurios nustatė, kad kardioplegijos metu tiekiant kai kuriuos metabolinius substratus, kaip piruvatą ir gliutamata/aspartatą, galima sumažinti išeminį/reperfuzinį pažeidimą. Tačiau duomenys nėra pakankamai įtikinantys ir norint tai įdiegti į klinikinę praktiką reikalingi platesni ir detalesni tyrimai.

Kitas būdas, lemiantis mažesnę išeminį/reperfuzinį pažeidimą, yra išankstinis išeminis miokardo pripratimas (*ischemic preconditioning*). Pirmas pranešimas apie šį fenomeną buvo paskelbtas 1986 m., kuomet grupė tyrėjų, tyrinėdami viduląstelinis glikolizės produktų pokyčius skirtingais miokardo išemijos laiko periodais šunų širdyse, nustatė, kad keturi ciklai išeminių reperfuzinių periodų po 5 min. prieš ilgalaikį 40 min. [17], išeminį periodą ženkliai sumažino miokardo infarktų skaičių lyginant su kontroline grupe. Vėliau šis fenomenas buvo aprašytas daugelį kartų kitų tyrėjų su įvairiais gyvūnais. Kardiouchirurgijoje taip pat taikoma išankstinio išeminio pripratimo metodika. Prieš pradėdant dirbtinę kraujo apytaką, aorta kelioms minutėms yra užspaudžiama, po to atleidžiama ir po kelių minučių vėl užspaudžiama kardioplegijai. Pastebėta, kad naudojant šią techniką rezultatai buvo geresni. Išeminio pripratimo efektyvumo vertinimo auksinis standartas yra infarkto dydžio, letalių aritmijų skaičiaus sumažėjimas ir po išeminio pažeidimo geresnis kairiojo skilvelio atsistatymas. Walsh ir kolegų 2008 m. atlikta metaanalizė parodė, kad šis pripratimo būdas sumažina pooperacinių skilvelinių aritmijų skaičių, inotropinių medžiagų vartojimą ir lemia trumpesnį gulėjimo laiką intensyvios terapijos skyriuje [18]. Galimybė atlikti pripratimo veiksmus po išemijos epizodo susilaukė didelio dėmesio, ypač tarp intervencinių kardiologų, kurių darbo metu ūminiai koronariniai sindromai nepalieka laiko prieš tai atlikti išankstinį išeminį pripratimą. Širdies chirurgijoje atlikti tik trys klinikiniai tyrimai (tos pačios komandos), kur tyrinėtas miokardo apsaugos poišeminis pripratimas (*postconditioning*) nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo. Pirmas klinikinis tyrimas buvo atliktas su vaikais, kuriems atliktos chirurginės *Tetradą Fallot* korekcijos [19]. Poišeminis pripratimas buvo sudarytas iš dviejų aortos užspaudimo ciklų po 30 sek., po kurių sekė 30 sek. atleidimo epizodai iki dirbtinės kraujo apytakos pradžios. Rezultatai buvo teigiami – miokardo pažeidimo žymenų troponino I ir CK-MB koncentracija kraujyje ir pooperacinis inotropinių medžiagų poreikis buvo reikšmingai mažesnis poišeminio pripratimo grupėje lyginant su kontroline.

Tie patys rezultatai buvo patvirtinti su suaugusiais, kuriems atliktos vožtuvų operacijos [20]. Tačiau kylančiosios aortos užspaudimas – atspaudimas susijęs su didžiule embolinių įvykių rizika pacientams, turintiems aortoje aterosklerozinių pakitimų. Tai dalinai paaiškina šių tyrimų baimę ir mažą jų kiekį širdies chirurgijoje. Pastebėta, kad širdies funkciją nuo pažeidimo apsaugoti galima ne tik išankstiniu išeminiu pripratinimu, bet ir farmakologinėmis priemonėmis. Tyrimai skelbia, kad viena iš šių efektą sukeliančių medžiagų yra inhaliaciniai anestetikai.

Daugelis studijų parodė inhaliacinių anestetikų pripratimo poveikį širdžiai pacientams, patiriantiems širdies operacijas [21]. Kai kurios metaanalizės nustatė, kad desflurano ir sevoflurano poveikyje ženkliai sumažėjo miokardo infarktų skaičius, buvimo intensyvios terapijos skyriuje trukmė, dirbtinės plaučių ventilacijos trukmė, gulėjimo ligoninėje trukmė, hospitalinio mirštamumo dažnis. Anestetikų inicijuotas pripratinimas (*anesthetic preconditioning*) buvo aprašytas tyrimuose su žiurkėmis, triušiais ir šunimis [22-24]. Duomenys rodo, kad anestetikų inicijuotas pripratinimas varijuoja priklausomai nuo anestetiko ir nuo gyvūno rūšies. Šie rezultatai rodo, kad apsauga nuo išeminio/reperfuzinio pažeidimo remiasi inhaliacinių anestetikų poveikiu vainikinių kraujagyslių perfuzijai. Tikslūs mechanizmai, atsakingi už šių anestetikų kardioprotekcinį efektą, lieka neišaiškinti. Dauguma tyrimų, nagrinėjusių anestetikų kardioprotekcinį poveikį žmogaus miokardui, analizavo netiesioginius širdies funkcijos ir pažeidimo rodiklius, kurie paminėti aukščiau. Duomenys prieštaringi, todėl tiksliau atsakyti dėl anestetikų kardioprotekcinio poveikio galėtų tiesiogiai širdies funkciją atspindinčių rodiklių, pvz., mitochondrijų funkcijų tyrimai. Tokių tyrimų, atliktų su žmonėmis, yra nedaug dėl minėtų etinių ir praktinių priežasčių. Mūsų su bendraautorais atliktame tyrime nustatėme, kad miokardo pažeidimo žymens troponino I koncentracija buvo reikšmingai mažesnė sevoflurano nei propofolio grupėje. Tačiau klinikiniais rodikliais tai įtakos neturėjo, nes dirbtinės plaučių ventilacijos trukmė, gulėjimo intensyvios terapijos skyriuje trukmė ir nestabilios hemodinamikos atvejų skaičius buvo panašus abiejų anestetikų grupėse [12]. Nustatėme, kad mitochondrijų kvėpavimo greičiai tarp sevoflurano ir propofolio grupių pacientų iki kardioplegijos statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Mitochondrijų išorinės membranos pralaidumas prieširdžio raumens skaidulose nustatytas jau iki išeminio/reperfuzinio periodo abiejose anestetikų grupėse, tačiau reikšmingai didesnis stebėtas propofolio grupėje, kiti kvėpavimo parametrai (mitochondrijų kvėpavimo greitis nesant ADP, maksimalus ADP stimuliuotas kvėpavimo greitis nei oksiduoiant glutamatą/malatą nei sukcinatą, nesiskyrė. Išemijos/reperfuzijos po-

veikyje abiejose anestetikų grupėse buvo slopinamas mitochondrijų kvėpavimo greitis oksiduoiant glutamatą/malatą (iki 30%) ir sukcinatą (iki 13 ir 18 proc., atitinkamai), nors sukcinato oksidacijos metu sevoflurano grupėje išemija/reperfuzija mitochondrijų kvėpavimą slopino 7 proc. mažiau nei propofolio grupėje. Paskutiniu metu paskelbti tyrimai, kur pranešama apie propofolio kardioprotekcinį poveikį. Taigi, klausimų apie anestetikų kardioprotekciją nemažėja, bet daugėja. Todėl anestetikų kardioprotekcija išemijos/reperfuzijos metu išlieka aktyviu tyrimų objektu iki šiol.

Taip pat atlikti ir paskelbti tyrimai, kur nagrinėtas įvairių metabolinių substratų ir farmakologinių medžiagų apsauginis poveikis išeminio/reperfuzinio pažeidimo metu [25-27]. Tačiau dėl tyrimų trūkumo ir nepakankamai stiprių įrodymų platus šių medžiagų naudojimas klinikinėje praktikoje kol kas netaikomas.

Išeminio/reperfuzinio miokardo pažeidimo sąvoka žinoma jau ne vieną dešimtmetį, tačiau tikslūs šio pažeidimo mechanizmai iki šiol nėra visiškai aiškūs. Kadangi nėra aiškūs pažeidimo mechanizmai, todėl nėra iki galo aiškūs ir apsauginiai mechanizmai nuo išeminio/reperfuzinio pažeidimo. Šiuo metu aktyviai atliekami tyrimai genų terapijoje, kurie gali sukelti ateityje revoliucinius pokyčius apsaugant miokardą nuo išeminio/reperfuzinio pažeidimo.

Išvados

Kardiouchirurginių operacijų metu išemijos/reperfuzijos poveikyje įvyksta miokardo ląstelių ir mitochondrijų pažeidimai. Kuo ilgiau trunka išeminis periodas, tuo didesnis vystosi pažeidimas. Operacijos metu taikomi įvairūs miokardo apsaugos metodai gali susilpninti išeminį/reperfuzinį pažeidimą.

Literatūra

1. Wechsler AS, Abd-Elfattah A. Myocardial protection: what the surgeon does. *J Card Surg* 1990; 5(3 Suppl): 251-5.
2. Yellon DM, Baxter GF. Protecting the ischaemic and reperfused myocardium in acute myocardial infarction: distant dream or near reality? *Heart* 2000; 83(4): 381-7.
3. Verma S. et al. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105(20): 2332-6.
4. Jennings RB. et al. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol* 1960; 70: 68-78.
5. Jovi M. et al. Mitochondrial molecular basis of sevoflurane and propofol cardioprotection in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Cell Physiol Biochem* 2012; 29(1-2): 131-42.
6. Turer AT, Hill JA. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2010; 106(3): 360-8.

7. Di Lisa F, Bernardi P. Mitochondria and ischemia/reperfusion injury of the heart: fixing a hole. *Cardiovasc Res* 2006; 70(2): 191-9.
8. Borutaite V, Toleikis A, Brown GC. In the eye of the storm: mitochondrial damage during heart and brain ischaemia. *FEBS J* 2013; 280(20): 4999-5014.
9. Borutaite V. et al. Release of mitochondrial cytochrome c and activation of cytosolic caspases induced by myocardial ischaemia. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1537(2): 101-9.
10. Kalogeris T, Bao Y, Korthuis RJ. Mitochondrial reactive oxygen species: a double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning. *Redox Biol* 2014; 2: 702-14.
11. Tsuchida A. et al. Role of adenosine receptor activation in myocardial infarct size limitation by ischaemic preconditioning. *Cardiovasc Res* 1992; 26(5): 456-61.
12. Sirvinskas E. et al. Effects of sevoflurane vs. propofol on mitochondrial functional activity after ischemia-reperfusion injury and the influence on clinical parameters in patients undergoing CABG surgery with cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2015.
13. Guru V. et al. Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Circulation* 2006; 114: I331-8.
14. Martin TD. et al. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994; 57(2): 298-302; discussion 302-4.
15. Sirvinskas E. et al. Myocardial protective effect of warm blood, tepid blood, and cold crystalloid cardioplegia in coronary artery bypass grafting surgery. *Croat Med J* 2005; 46(6): 879-88.
16. Lajos TZ. et al. Comparison of cold versus warm cardioplegia. Crystalloid antegrade or retrograde blood? *Circulation* 1993; 88(5 Pt 2): 344-9.
17. Murr CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74(5): 1124-36.
18. Walsh SR. 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(5): 985-94.
19. Luo W. et al. Postconditioning in cardiac surgery for tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133(5): 1373-4.
20. Luo W. et al. Effect of ischemic postconditioning in adult valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33(2): 203-8.
21. Frassdorf J, De Hert S, Schlack W. Anaesthesia and myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Br J Anaesth* 2009; 103(1): 89-98.
22. Stowe DF, Kevin LG. Cardiac preconditioning by volatile anesthetic agents: a defining role for altered mitochondrial bioenergetics. *Antioxid Redox Signal* 2004; 6(2): 439-48.
23. Cason BA. et al. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology* 1997; 87(5): 1182-90.
24. Ludwig LM. et al. Morphine enhances pharmacological preconditioning by isoflurane: role of mitochondrial K(ATP) channels and opioid receptors. *Anesthesiology* 2003; 98(3): 705-11.
25. Rees PS. et al. The mitochondrial permeability transition pore as a target for cardioprotection in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013; 27(3): 235-7.
26. Shernan SK. Perioperative myocardial ischemia reperfusion injury. *Anesthesiol Clin North America* 2003; 21(3): 465-85.
27. Kloner RA. et al. Reduction of ischemia/reperfusion injury with bendavia, a mitochondria-targeting cytoprotective Peptide. *J Am Heart Assoc* 2012; 1(3): e001644.
28. Stacpoole PW. Lactic acidosis and other mitochondrial disorders. *Metabolism* 1997; 46(3): 306-21.
29. Donnino MW, Andersen LW, Giberson T, Gaieski DF, Abella BS, Peberdy MA, et al. Initial lactate and lactate change in post-cardiac arrest: a multicenter validation study. *Crit Care Med.* 2014; 42(8): 1804-11.

THE MYOCARDIAL DAMAGE DURING CARDIAC SURGERY AND POSSIBLE PROTECTIVE WAYS

A. Kinderytė, E. Širvinskas, A. Macas

Key words: ischemia/reperfusion injury, ischemic preconditioning, cardioprotection.

Summary

Coronary artery blood flow restoration is necessary in order to preserve the myocardial viability. Often reperfusion of ischemic area can cause cardiomyocytes dysfunction and the phenomenon known as reperfusion injury. Reperfusion can induced myocardial stunning, microvascular and endothelial injury, and cell death of apoptosis and necrosis. Ischemia/reperfusion injury is a complex of molecular and cellular processes in which interlaced different biological mechanisms. Number of studies published that after ischemia/reperfusion period are significantly elevated myocardial damage markers, impaired myocardial contractility, worse clinical parameters. In animal studies, there is increasing evidence, that during ischemia/reperfusion injury the dysfunction of heart mitochondria plays a critical role. Cardioplegia during surgery is one of the prevention methods of ischemic injury. Cardioplegia reduces myocardial metabolic activity and oxygen demand during ischemia. Another way of determining a lower ischemic / reperfusion injury is ischemic preconditioning. It is noted that cardiac function from ischemic damage can preserve not only ischemic preconditioning, but also pharmacologic agents. The studies showed that volatile anesthetics may exert profound cardioprotection against myocardial ischemia and reperfusion injury.

Correspondence to: kinderyteaida@gmail.com

Gauta 2015-05-26