

A szívizomvédelem lehetőségei a szívsebészeti gyakorlatban

Techniques of myocardial protection in cardiac surgical practice

Németh Balázs Tamás¹, Hidi László¹, Tóth Richárd¹, Radovits Tamás¹, Szabó
Gábor², Merkely Béla¹, Horkay Ferenc¹, Veres Gábor^{1,2}

¹Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

²Ruprecht-Karls Egyetem, Szívsebészeti Klinika, Heidelberg, Németország

Levelezési cím:

Dr. Veres Gábor

Klinik für Herzchirurgie

Universitätsklinikum Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 110.

69120 Heidelberg

Németország

Email: gaborveres@yahoo.com

Összefoglalás

A szívmegállást igénylő szívműtétek során a szív iszkémiás károsodásának kivédése érdekében számos módszert fejlesztettek ki a szívsebészet történelmének alig több mint fél évszázada során. Ezek legtöbbször alapvető mozzanata egy ún. kardioplégiás oldat koszorúér-rendszerbe juttatása a szív védelmének biztosítása céljából. Jelen közlemény célja e rendkívül szerteágazó terület történeti áttekintése, illetve a szívsebészeti gyakorlatban leggyakrabban alkalmazott kardioprotekciós lehetőségek rövid összefoglalása. A Magyarországon leginkább elterjedt hideg krisztalloid oldatokat alkalmazó módszer külön hangsúlyt kap, és a háttérben húzódó molekuláris mechanizmusok részletesebb tárgyalására is sor kerül.

Kulcsszavak: szervkonzerválás, szívsebészet, szívtranszplantáció, kardioplégia

Abstract

In the little more than half a century long history of cardiac surgery many methods have been developed in order to avoid ischemic damage of the heart during cardiac surgical procedures that require cardiac arrest. The common principle behind most of these methods is the administration of a solution named cardioplegic solution into the coronary arterial system, thus ensuring cardiac protection. The aim of this article is to give a historical overview of the excessively diverse field of organ preservation from the beginnings to the high-tech devices of present day, and to shortly summarize the current methods of organ preservation in cardiac surgery. The method of cold cristalloid cardioplegia and the molecular mechanisms in its background is given special attention, as it is the most widely used means technique of organ preservation in Hungary.

Key words: organ preservation, cardiac surgery, heart transplantation, cardioplegia

A szívizomvédelem lehetőségei a szívsebészeti gyakorlatban

A szívsebészeti beavatkozások során az egyik legnagyobb problémát kezdetektől fogva a szív iszkémiás károsodásának kivédése jelentette. A múlt század közepén, 1952-ben hajtották végre emberen az első sikeres, extrakorporális keringés felhasználásával végzett szívműtétet. Nem sokkal később, párhuzamosan a klinikai tapasztalatok növekedésével, intenzív kutatómunka indult a kardioprotekció tökéletessé fejlesztésének érdekében. Az extrakorporális keringést és a szív leállítását igénylő szívműtétek során a miokardium védelme, valamint a szívtranszplantációk kapcsán a donor szív leállítása, konzerválása és tárolása céljából számos eljárást dolgoztak ki. Ezen erőfeszítések következménye az a meglehetősen nagyfokú diverzitás, amely a ma alkalmazott módszerekben megfigyelhető. A tökéletes megoldás hiányát jól jellemzi, hogy egyértelmű bizonyíték hiányában a mai napig nincs teljes egyetértés a szívsebészek között a leghatékonyabb kardioprotektív módszer mibenlétét illetően.

A szívizomsejtek iszkémiával szembeni érzékenysége miatt működésük minél gyorsabb és tökéletesebb leállítása és anyagcseréjük minimalizálása az egyik megfelelő stratégia az ideális védelem elérésére. Ugyanakkor megoldást jelent a teljes beavatkozás alatt a szívizom számára megfelelő mennyiségű tápanyag-, illetve oxigénellátás biztosítása is. A jelenlegi klinikai gyakorlatban szívcentrumtól függően mindkét végletet, valamint ezek kombinációit is alkalmazzák. A következőkben, rövid történeti áttekintés után a főbb módszereket tömören ismertetjük, kifejezett hangsúlyt fektetve a hazánkban leggyakrabban alkalmazott hideg krisztalloid kardioplégia módszerére.

A szívizomvédelem fejlődése, a ma ismert módszerek kialakulása

Az évek folyamán számos szempontot vettek figyelembe a különböző módszerek kidolgozása során. Ezek közé tartozik a hőmérséklet (hideg, vagy meleg), a közvetítő közeg (krisztalloid oldat, vagy vér) és annak ionerőssége, az oldat koszorúér-rendszerbe juttatásának iránya (anterográd és retrográd) és folytonossága (folyamatos, vagy megszakított), de még a költségek is. Bár a felsoroltak szinte valamennyi kombinációban előfordulnak, a legszélesebb körben elterjedt módszer mégis a hideg véres kardioplégia és a hideg krisztalloid kardioplégia.

A szívizomsejtek megóvásának első megközelítése a hűtés alkalmazása volt, minthogy a hőmérséklet csökkentésével csökken a sejtek alapanyagcseréje is (1). Azóta számos egyéb

módszert dolgoztak ki, de ez az alapelv legtöbbször közös. Létezik ugyanakkor a szív védelmét testhőmérsékletű vér felhasználásával biztosító koncepció is (1. ábra).

A szív megállítását követően a súlyos agykárosodás elkerülésére – a szisztémás keringést biztosítani képes kardiopulmonális bypass (CPB) 1952-es kifejlesztése előtt (2) – 10 percnél is rövidebb időtartam állt a szívsebészek rendelkezésére, hogy a tervezett műtétet sikeresen végrehajtsák (3). A CPB bevezetése bonyolultabb beavatkozásokat is lehetővé tett a sebészek számára. Az asystoliás időtartam megnyúlásával párhuzamosan felmerült azonban egy addig ismeretlen szövődmény: az iszkémia-reperfúzió okozta károsodás, valamint annak szélsőséges formája, az ún. „stone heart”, kőszív jelenség is (4), mely a szívizom iszkémiás, irreverzibilis kontraktúráját jelenti. Hatékony protektív módszer kifejlesztésére volt ezért szükség a szív iszkémiás károsodásának minimálisra csökkentése érdekében.

A jelenlegi klinikai gyakorlatban alkalmazott valamennyi módszer közül elsőként a hideg krisztalloid kardioplégiát fejlesztették ki (5,6). A szív kémiai úton történő megállításának ötlete – melyet ma kardioplégiának nevezünk – 1955-ben jelent meg először, amikor a szív leállítására egy 77 mmol/l koncentrációjú kálium-citrátot tartalmazó oldatot alkalmaztak (7,8). Ez az oldat a sejtmembrán depolarizálása révén megakadályozta az akciós potenciál tovaterjedését a szívizomsejtek felszínén. A magas citrát-koncentráció azonban fokális szívizomelhalást, és emiatt nagyszámú halálesetet okozott, mely szomorú esemény a hiperkalémiás kardioplégia alkalmazásának közel 20 éves mellőzéséhez vezetett. A hetvenes években alternatív kardioplégiás oldatokat vezettek be a sebészi gyakorlatba (ilyen a St. Thomas' Hospital kardioplégia (STH) (9), vagy a Bretschneider-féle hisztidin-triptofán-ketoglutarát (HTK) oldat is (10)), mely oldatok kálium-kloridot tartalmaztak, 10-30 mmol/l közé eső kálium koncentrációval. A kálium koncentrációjának csökkentésével és különböző adalékanyagok hozzáadásával a membránpotenciál depolarizáció, és a következményes kalcium-túlterhelés nélkül is stabilizálható; így fejlődtek ki a nem depolarizáló (vagy más néven polarizáló), illetve a hiperpolarizáló oldatok a káliumos kardioplégia nyomán.

Kifejlesztésük óta csak minimálisan változtattak az első kardioplégiás oldatok összetételén. Azóta számos új kardioplégiás oldatot, mint a Stanford-ot és a Celsior-t, valamint más szervek transzplantációs sebészetében elért kiváló eredményeik alapján egyéb oldatokat is (ilyen a University of Wisconsin, vagy UW (11), és a EuroCollins (12)) bevontak a szívsebészeti gyakorlatba.

A hideg krisztalloid módszerekkel párhuzamosan véres kardioplégiás módszereket is kifejlesztettek. A korai módszerek esetében a beteg testhőmérsékletét saját, lehűtött vérével csökkentették le 10-15°C körülire (13,14). Ilyen alacsony hőmérsékleten relatíve biztonságos

volt akár 60 perces teljes keringésleállást is fenntartani, mely lényegesen bonyolultabb műtétek végzéséhez is elegendő időt biztosított. Később, a hetvenes évek végén, a többdózisú krisztalloid kardioplégia (15) alapján a hideg véres kardioplégia módszereit is kidolgozták, és alkalmazták sikerrel (16). Ezek a módszerek a beteg saját vérébe kevert krisztalloid oldat alkalmazásán alapultak; a véres kardioplégia alapját ma is ez az eljárás képezi.

Normotermiás perfúzió

A szívizomvédelem legújabb módszere voltaképp igen egyszerű: semmi mást nem használ, mint a szív élettani működését egyébként is biztosító vért. A szívsebészeti műtétek során gyakran alkalmazzák az ún. off-pump technikát (OPCAB: off pump coronary artery bypass), mely az éppen operált koszorúér keringésből történő kirekesztését és így csak az általa ellátott miokardium regionális iszkémiáját jelenti, természetesen a szívizomsejtek életképességét még nem veszélyeztető, maximum 20 percig. Shunt alkalmazásával még e rövid iszkémia hatásai is csökkenthetőek. Ezzel a technikával elkerülhető számos, a szívűtétek során a beteg számára nagy megterhelést vagy kockázatot jelentő tényező. Ilyen az extrakorporális keringés indukálta gyulladásos reakció és posztoperatív vérzékenység (17), az aorta kanülálása során annak okkult atheromatózis plakkjaiból származó agyi embolizáció (18) és a következményes neurológiai deficit, de a CPB alatt a szívet érő globális iszkémia is.

A TransMedics nevű cég a közelmúltban fejlesztette ki az első hordozható, meleg vér folyamatos keringetésével működő rendszert, mely eszköz segítségével az élő szerves transzplantáció is megoldható. Az 'Organ Care System' (OCS) nevű berendezést kiváló eredményekkel alkalmazták 20 betegen egy többcentrumos klinikai tanulmányban. Az érintett betegekbe beültetendő szíveket folyamatosan perfundálták az OCS-sel átlagosan 3,7 órán át, így ezek a szervek élettani viszonyok között, működő állapotban voltak tarthatók (19;20).

Belátható, hogy az élettani viszonyok lehetőség szerinti fenntartása – így a hőmérséklet, véráramlás, artériás nyomás és a tápanyagok folyamatos biztosítása – a graft magasabb szintű védelmét jelenti. Ugyanakkor a csúcstechnológiás készülék alkalmazása jelentős anyagi terheket róhat az azt alkalmazó egészségügyi rendszerre. Logisztikai problémák forrása lehet a relatíve nagyméretű gép szállítása – amelyhez egyéb kiegészítő berendezések, így gázpalackok is társulnak –, valamint a működtetéséhez szükséges személyzet biztosítása, mivel annak létszáma is meghaladja a jelenleg bevetett transzplantációs team-ek létszámát.

Véres kardioplégia

Ugyan a vért felhasználó kardioplégiás módszerek a rendelkezésünkre álló lehetőségek teljes spektrumának csak egy szeletét képezik, mégis terebélyes irodalom, és több mint 30 évre visszatekintő klinikai tapasztalat áll mögöttük (21). Manapság a klinikai gyakorlatban leginkább alkalmazott módszerek az intermittáló, meleg véres kardioplégia és az intermittáló, hideg véres kardioplégia, de az egyéb módszerek hatékonyságát, így alkalmazhatóságát is illető szakmai vita korántsem tekinthető lezártnak.

A véres kardioplégiás oldat maga ezen módszerek esetén egy rész krisztalloid kardioplégiás oldatból (mely 20 mmol/l KCl-ot tartalmaz) és négy rész oxigenizált vérből áll. Az oldat hőmérsékletét egy hőcserélőn történő átáramoltatással lehet beállítani. Alkalmazása során a legtöbb centrumban a véres kardioplégiás oldatot anterográd áramoltatással juttatják a koszorúér-rendszerbe. Egyes vélemények szerint ugyanakkor retrográd áramoltatásra is szükség van, hiszen anterográd bejuttatás esetén egyrészt a potenciális koszorúér-szűkülettől disztálisan található területre nem jut megfelelő mennyiségű véres kardioplégiás oldat; másrészt a retrográd kardioplégia alkalmazásával a jobb kamrát eredményesebben lehet perfundálni, így a védelem is nagyobb mértékű (6). Ezt az álláspontot azonban kísérletes (22) és klinikai tanulmányok (23) is megcáfolták. Kiderült ugyanis, hogy a sinus coronariusba juttatott véres kardioplégiás oldat szinte teljes egészében a balkamrai miokardiumba áramlik, elkerülve éppen a célt jelentő jobb kamrát. Az az elképzelés is megdőlt (23), miszerint a szűkült koszorúsérben a szűkülettől disztális területre nem jut elegendő véres kardioplégiás oldat, ha azt csupán anterográd irányból adják. A retrográd kardioplégiát ezért a legtöbb centrumban korlátozottan alkalmazzák.

Amennyiben az aortabillentyű működése megfelelő, az anterográd perfúziót az aortalefogástól proximálisan bevezetett tűn keresztül végzik, így a beadott oldat a koszorúér-keringésbe kerül. Aortabillentyű-elégtelenség esetén a kardioplégiás oldatot tartalmazó vért közvetlenül a koszorúserek szájadékába kell adni, máskülönben a koszorúsér-rendszer helyett egyszerűen a bal kamrát töltjük fel. Ha sor kerül rá, a kardioplégia retrográd bejuttatása a sinus coronarius jobb pitvari szájadékán keresztül történik.

Intermittáló, hideg véres kardioplégia

Schlensak és mtsai. szerint az intermittáló, hideg véres kardioplégia folyamata három fázisra osztható (21). Először a hideg indukciót végzik, melynek során a szívet 800 ml 8-10°C

hőmérsékletű, véres kardioplégiás oldattal perfundálják kb. 200 ml/perces sebességgel, 4 percen át. A szívizom így kellő mértékben védett állapotba kerül.

Ezt követően azért, hogy a szív lassú, konstans felmelegedését kivédjük, minden 20 percben 2 percen át reperfúzió szükséges 200 ml/perces sebességgel anterográd irányból adva. Így az iszkémiás idő tetszés szerint meghosszabbítható (maximum 4 óráig) a károsodás felléptének lényeges veszélye nélkül, miközben a műtéti terület megfelelően látható marad.

Az utolsó – és egyben opcionális – fázis a végső, meleg vérrel történő reperfúzió, más néven 'hot shot', melyet közvetlenül az aorta felengedése előtt végeznek. Ebben az esetben 37°C hőmérsékletű véres oldatot juttatnak az aortába, vagy ha vannak, valamennyi vénás graftba is, 150 ml/perces sebességgel, 3 percen át. Ez lehetőséget teremt a nagy energiájú foszfátok újratermelődésére még a kontrakciók visszatérése előtt (24).

Intermittáló, meleg véres kardioplégia

A hiperkalémiás, testhőmérsékletű vérrel megállított szív oxigénfogyasztása 90%-kal alacsonyabb, mint a kiindulási érték; a hipotermia alkalmazása ezt már csak kis mértékben csökkenti: példaként említve, 10°C-ra lehűtött szív esetén ez az érték mindössze 5%-kal csökken (25,26). Hovatovább, in vitro kísérletek (27) bizonyították, hogy 20°C-on a szövetek számára a véres kardioplégia teljes oxigéntartalmának csak 50%-a elérhető, mely 10°C-ra lehűtve tovább csökken, alig 20%-ra. Ennek a jelentős csökkenésnek a hátterében a hemoglobin oxigén-szaturációs görbéjének jobbra tolódása áll; a szívet hipotermiás károsodásnak kitenni ezért felesleges kockázatot jelenthet. E tény felismerése vezetett a folyamatosan adott, meleg véres kardioplégia kifejlesztéséhez, mely testhőmérsékletű vér perfúzióját alkalmazta, mint védő kardioprotektív módszert (28). Kivitelezését illetően ez a módszer megegyezik a már ismertetett intermittáló, hideg véres kardioplégiával, ugyanakkor az egyes reperfúziók között eltelt idő rövidebb kell, hogy legyen. Így biztosítva van ugyan a vérmentes műtéti terület – mely megkönnyíti a műtéteket, és a sebészi pontosságot is javítja –, de csak korlátozott ideig, maximum 15 percig lehet egyszerre dolgozni (29). A normotermiás vér áramlásának megszakítása ugyanis magától értetődően normotermiás iszkémiát eredményez, melynek bizonyítottan káros hatásai vannak.

Hideg, krisztalloid kardioplégia

A hideg krisztalloid kardioplégia volt az első, klinikai gyakorlatban is alkalmazott kardioplégiás eljárás. Azóta ugyan számos más módszert is bevezettek a gyakorlatba,

megjegyzendő, hogy összemérhetően jó védőhatása, egyszerű alkalmazhatósága és alacsony költségei folytán ez a módszer máig megőrizte fontosságát a klinikai gyakorlatban.

Technikai kivitelezését tekintve megegyezik a hideg, véres kardioplégiánál leírtakkal. Különbség azonban, hogy az alkalmazott krisztalloid kardioplégiás oldatot 4°C-ra hűtik, és az oldatot egyszerre adják be, nem részletekre osztva. A beadott mennyiség az alkalmazott krisztalloid oldattól függ; például a HTK-oldat (**1. táblázat**) esetében ez általában 1 l (körülbelül 5-7 perc alatt), mely EKG-aktivitás fennmaradása esetén további 0,5-1 l-rel kiegészíthető.

A krisztalloid kardioplégiás oldatok összetételének különbözősége folytán számos alternatíva létezik a szív diasztolében történő megállásának elérésére. Az alkalmazott oldatok lehetnek depolarizálók, nem-depolarizálók (más néven polarizálók) és hiperpolarizálók. Bármely lehetőséget válasszuk is, célunk az akciós potenciál szívizomsejten történő tovaterjedésének megakadályozása, melyet a membránpotenciál meghatározott értéken történő stabilizálásával tudunk elérni. Nem közömbös ugyanakkor, hogy a fiziológiás ionegyensúly megbontása okoz-e károsodást a sejtekben vagy sem, és ha igen, akkor az milyen mértékű. Az alábbiakban felvázoljuk a krisztalloid kardioplégiás oldatok csoportosítási lehetőségeit, ezek között elsőként a membránpotenciálra gyakorolt hatásuk szerint.

A szívsebészetben a szív gyors, diasztolés megállítására kezdetben gyakran alkalmazott módszer volt valamely hiperkalémiás oldat beadása. Ahogy emelkedik a sejten kívüli kálium-koncentráció, úgy emelkedik a nyugalmi membránpotenciál (E_m) is (30). Amint a nyugalmi E_m hozzávetőleg -65 mV-ra emelkedik (ez megközelítőleg 10 mmol/l-es kálium-koncentráció esetén következik be), a gyors, feszültségfüggő nátriumcsatornák működése leáll (31), így nem alakul ki az akciós potenciál kezdeti fázisában megfigyelhető, nátriumáram indukálta „túllövés” (spike); ebből következőleg maga az akciós potenciál sem jön létre, és a szív diasztolében megáll. A kálium koncentrációjának további emelése tovább növeli a nyugalmi E_m -t; ha ennek értéke -40 mV körüli szintre emelkedik (az extracelluláris kálium koncentráció ilyenkor legalább 30 mmol/l), a lassú kalciumcsatornák működésbe lépnek (31), és kalcium-túlterhelést okoznak, annak a sejtpusztulásra és más folyamatokra kifejtett minden jól ismert következményével együtt. Ezáltal a biztonsággal alkalmazható, relatíve keskeny kálium-koncentráció tartomány 10-30 mmol/l közé esik.

A szív megállításában a depolarizáció alternatívái a sejtmembrán polarizációjának rögzítése, vagy akár a nyugalmi E_m polarizáltságának növelése. Ezekben az esetekben az ionmozgások – főképp a kalcium és nátrium mozgása – korlátozottak maradnak, tekintettel az érintett ionok feszültségfüggő csatornáinak folyamatosan zárt állapotára. A polarizált (és hiperpolarizált)

szívmegállást számos módon el lehet érni. (I) Nátriumcsatorna-blokád alkalmazása valamely helyi érzéstelenítő, mint a lidocain vagy a procain segítségével hatékonyan képes megállítani a szívet az akciós potenciál gyors, nátriumindukált depolarizációjának megakadályozása révén (32). A procain például alkotóeleme is a St. Thomas' Hospital-2 (STH-2) oldatnak. (II) Az ATP-függő káliumcsatorna (K_{ATP}) nyitóinak szintén van kardioplégiás hatásuk, mert a sejtmembrán nyugalmi kálium, illetve nátrium konduktanciájának egyensúlyát az előbbi javára tolják el, de csak magas – millimólos – koncentrációban. A K_{ATP} -csatornanyitók (mint például a pinacidil) ugyanakkor önmagukban nem képesek az asystoliát fenntartani (33); nátriumcsatorna-blokkolókkal (például procainnal) együtt adva azonban már kielégítő hatást biztosítanak (34). E szerek mellékhatása a poszt-iszkémiás aritmiák előfordulási valószínűségének növekedése (35). Sőt, mivel szisztémás kiürülési idejük meglehetősen hosszú (36), a műtét után visszamaradó, vérnyomást csökkentő hatásukkal is számolni kell. Ezek a káros hatások valószínűtlenné teszik, hogy a jövőben K_{ATP} -csatornanyitók fő összetevői lehessenek egy klinikai gyakorlatban alkalmazható kardioplégiás oldatnak. (III) Az adenozin is képes, legfőképp a szív konduktív rendszerében, hiperpolarizáció létrehozására. Az adenozinról kimutatták, hogy csökkenti a káliumindukált kalcium-túlterhelést izolált izomsejtekben (37), mely érdekes megfigyelés felveti az adenozin hiperkalémiás oldatokban adalékanyagként való felhasználását (mint például a UW oldat, melyben az adenozint alkalmazzák is).

A kardioplégiás oldatok csoportosításának egy másik lehetséges módja az oldatok nátrium- és kálium-koncentrációjának aránya szerinti: léteznek extracelluláris típusú, valamint intracelluláris típusú oldatok. Az előbbi csoport tagjainak ionkoncentrációit a sejten kívüli térhez hasonló értékek jellemzik: magas nátrium- (több mint 70 mmol/l), és alacsony (kevesebb, mint 30 mmol/l, de a fiziológiás 5 mmol/l-nél magasabb) kálium-koncentráció. Az intracelluláris típusú oldatok ezzel szemben a sejtek folyadéktartalmának viszonyait modellezzik 70 mmol/l-nél kisebb nátrium, és 30, valamint 125 mmol/l közé eső kálium-koncentrációval (1. táblázat, 38). A fentebb említett oldatok közül intracelluláris típusú a UW, a HTK, a Stanford és a EuroCollins oldat, míg extracelluláris típusú a Celsior és a STH-2 oldat.

A hipotermia hatására aktiválódó folyamatok a konzervált szerv károsodását okozzák. A károsodás megfigyelhető következménye, de egyben oka is a sejtduzzadás, az ödéma, celluláris acidózis és a kalcium-túlterhelés megjelenése. Ezen károsító folyamatok kivédése végett az elektrolitok mellett egyéb összetevők is kerülnek az oldatokba. Ezek lehetnek impermeábilis anyagok az ozmotikus viszonyok megőrzése (HTK, Stanford, Celsior),

antioxidánsok az oxidatív stressz kivédése (UW, Celsior, HTK), membrán-stabilizátorok a membránok épségének biztosítása (HTK, UW), pufferek – ezek valamennyi konzerváló oldatban megtalálható, alapvető fontosságú összetevők – a pH megőrzése végett, valamint aminosavak (HTK, Celsior) és sok egyéb anyag is a hatékonyabb protektív hatás elérésének reményében. Voltaképp éppen ez az oka a ma megfigyelhető diverzitásnak: minden kutatócsoport más és más kiegészítő összetevőt, más és más koncentrációban adott a saját oldatához, így próbálván növelni az új oldat védőhatását (1. táblázat). Ezért az összetételükben sokszor nagyon különböző, máskor nagyon hasonló oldatok hatékonyságának felmérése során sokkal kevésbé koncentrálnak azok pontos összetételére, mint a szívét (I) iszkémiás, (II) hipotermiás, (III) reperfüziós károsodásoktól védő hatásukra – ennek alapja pedig az egyes összetevők optimális kombinációjának megtalálása. A mostanáig rendelkezésre álló adatok alapján (39) minden próbálkozás ellenére nincs jelentős differencia az egyes oldatok hatékonysága között.

Összefoglalás

A jelenlegi szívsebészeti gyakorlatban különböző elképzelések alapján megalkotott, nagyszámú kardioplégiás oldatot alkalmaznak a szív védelmére az egyes műtéti beavatkozások során. E módszereket hasonlóan nagyszámú klinikai és experimentális tanulmányban vetették össze, ám egyértelmű előnyt egyik eljárás javára sem lehetett kimutatni.

A kardioprotekció aktualitását elsősorban az egyre növekvő szívtranszplantációs igény hangsúlyozza. A jelenlegi kardioprotekciós, szervkonzerválási eljárások (kardioplégiás-szervkonzerváló oldatok) rövid (max. 4 órás) iszkémiás időt tesznek lehetővé, ami erősen limitálja a megfelelő donor szívek hozzáférhetőségét. A szükséglet és a rendelkezésre álló donorok között nyíló olló bezárásához új, tökéletesebb kardioprotektív eljárásra lenne szükség, mely a jelenleginél nagyobb időablakot biztosít a szívsebészek számára.

Irodalomjegyzék

1. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia. Its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperature. *Ann Surg* 1950;132:849-66
2. Gibbon Jh Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954;37:171-85; passim
3. Lewis FJ, Taufic M. Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia; experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery* 1953;33:52-9
4. Katz AM, Tada M. The 'stone heart': a challenge to the biochemist. *Am J Cardiol* 1972;29:578-80
5. Fallouh HB, Kentish JC, Chambers DJ. Targeting for cardioplegia: arresting agents and their safety. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:220-6
6. Buckberg GD. Update on current techniques of myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1995;60:805-14
7. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, et al. Elective cardiac arrest. *Lancet* 1955;269:21-2
8. Lam CR, Gahagan T, Sergeant C, et al. Clinical experiences with induced cardiac arrest during intracardiac surgical procedures. *Ann Surg* 1957;146:439-49
9. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Hypothermic arrest and potassium arrest: metabolic and myocardial protection during elective cardiac arrest. *Circ Res* 1975;36:481-9
10. Bretschneider HJ. Survival time and recuperative time of the heart in normothermia and hypothermia. *Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch* 1964;30:11-34
11. Jamieson NV, Sundberg R, Lindell S, et al. Preservation of the canine liver for 24–48 hours using simple cold storage with UW solution. *Transplantation* 1988;46:517–22
12. Collins GM, Wicomb WN. Present status of kidney preservation for transplantation. *Heart Transplant* 1983;2:94–103
13. Kirklin JW, Dawson B, Devloo RA, et al. Open intracardiac operations: use of circulatory arrest during hypothermia induced by blood cooling. *Ann Surg* 1961;154:769-76
14. Wright MP, Higgins G. Biochemical changes during circulatory arrest under deep hypothermia. *Thorax* 1962;17:334-7
15. Nelson RL, Fey KH, Follette DM, et al. Intermittent infusion of cardioplegic solution during aortic cross-clamping. *Surg Forum* 1976;27:241-3

16. Follette DM, Steed DL, Foglia R, et al. Advantages of intermittent blood cardioplegia over intermittent ischemia during prolonged hypothermic aortic clamping. *Circulation* 1978;58:1200-9.
17. Ascione R, Williams S, Lloyd CT, et al. Reduced postoperative blood loss and transfusion requirement after beating-heart coronary operations: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:689-96.
18. Lund C, Hol PK, Lundblad R, et al. Comparison of cerebral embolization during off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery. (Discussion 770). *Ann Thorac Surg* 2003;76:765-770.
19. Kolstad D. TransMedics says trial of Organ Care System successfully perfused heart for transplantation. *Transplant News* May 2007
20. <http://www.transmedics.com/wt/home/index>
21. Schlensak C, Doenst T, Beyersdorf F. Clinical experience with blood cardioplegia. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46 Suppl 2:282-5
22. Gates RN, Laks H, Drinkwater DC, et al. The microvascular distribution of cardioplegic solution in the piglet heart: retrograde versus antegrade delivery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:845-53
23. Allen BS, Winkelmann JW, Hanafy H, et al. Retrograde cardioplegia does not adequately perfuse the right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:1116-24
24. Teoh KH, Christakis GT, Weisel RD, et al. Accelerated myocardial metabolic recovery with terminal warm blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:888-95
25. Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, et al. Studies on the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;73:87-94
26. Caputo M, Ascione R, Angelini GD, et al. The end of the cold era: from intermittent cold to intermittent warm blood cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:467-75
27. Digerness SB, Vanini V, Wideman FE. In vitro comparison of oxygen availability from asanguineous and sanguineous cardioplegic media. *Circulation* 1981;64:80-3
28. Lichtenstein SV, El Dalati H, Panos A, et al. Long cross clamp times with warm heart surgery (letter). *Lancet* 1989;1:1443
29. de Oliveira NC, Boeve TJ, Torchiana DF, et al. Ischemic intervals during warm blood cardioplegia in the canine heart evaluated by phosphorus 31-magnetic resonance spectroscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:1070-9

30. Sperelakis N, Sunagawa M, Nakamura M. Electrogenesis of the resting potential. In: Sperelakis N, Kurachi Y, Terzic A, et al., editors. *Heart physiology and pathophysiology*. San Diego: Academic Press, 2001:175–98
31. Opie LH. Channels, pumps, and exchangers. In: *The heart: physiology and metabolism*. New York: Raven Press, 1991: 67–101
32. Miller RD. Local anesthetics. In: Katzung BG, eds. *Basic and clinical pharmacology*. Stamford: Appleton and Lange, 1998: 425–33
33. Walgama OV, Shattock MJ, Chambers DJ. Efficacy of a K-ATP channel opener to induce myocardial arrest: species differences. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:A40
34. Walgama OV, Shattock MJ, Chambers DJ. Myocardial arrest and protection: dual effect of a K-channel opener and Na-channel blocker as an alternative to hyperkalemia. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:A41
35. Lawton JS, Sepic JD, Allen CT, et al. Myocardial protection with potassium-channel openers is as effective as St. Thomas' solution in the rabbit heart. *Ann Thorac Surg* 1996;62:31-8
36. Ward JW, McBurney A, Farrow PR, et al. Pharmacokinetics and hypotensive effect in healthy volunteers of pinacidil, a new potent vasodilator. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;26:603-8
37. Jovanovic A, Alekseev AE, Lopez JR, et al. Adenosine prevents hyperkalemia-induced calcium loading in cardiac cells: relevance for cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1997;63:153–61
38. Jahania MS, Sanchez JA, Narayan P, et al. Heart preservation for transplantation: principles and strategies. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1983–7
39. Michel P, Vial R, Rodriguez C, Ferrera R. A comparative study of the most widely used solutions for cardiac graft preservation during hypothermia. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:1030-9

Ábramagyarázatok

1. ábra A szívizomvédelem jelen lehetőségei a szívsebészetben

(OPCAB: szív-tüdő motor használata nélkül végzett koronária-bypass műtét, ld. szöveg; OCS: organ care system, ld. szöveg; UW, HTK, STH-2, Celsior, STF, EC: krisztalloid kardioplégias oldatok, ld. szöveg és **1. táblázat**)

Tesztkérdések

1. Kevés híján igaz, hogy ahány klinika, annyi kardioplégias oldat. Mi a magyarázata ennek a sokszínűségnek?

a) Nincs lényeges különbség az oldatok összetételében, ezért hatékonyságuk is hasonló.

b) Különböznek ugyan az egyes oldatok összetételüket illetően, lényegi különbség mégsem tapasztalható a hatékonyságukban, ezért mindenki az általa már ismert, bevált oldatot alkalmazza.

c) Van különbség az oldatok összetételében, ezért hatékonyságuk is eltérő lehet, de nincs elegendő irodalmi adat ennek alátámasztására.

2. A kardioplégia kulcsmozzanata a membránpotenciál stabilizálása. Hogyan tudjuk ezt elérni?

a) Káliumos depolarizációval.

b) Hiperpolarizációval.

c) Kalciumos depolarizációval.

d) Pinacidil egyedüli hatóanyagként való alkalmazásával.

e) Valamely helyi érzéstelenítő, pl. procain hozzáadásával.

3. A szervkonzerválás szívet érintő legsúlyosabb szövődménye(i) a:

a) fokális miokardiális nekrosis

b) poszt-iszkémiás ritmuszavarok

c) kőszív jelenség.

A szívizomvédelem lehetőségei a szívsebészeti gyakorlatban – táblázat

1. táblázat A leggyakrabban alkalmazott kardioplégiás oldatok összetétele

Összetevők	HTK	UW	STF	STH-2	EC	Celsior
Na ⁺	15	30	20	120	10	100
K ⁺	9	125	27	16	115	15
Ca ²⁺	0.015	-	-	1.2	-	0.25
Mg ²⁺	4	5	-	16	-	13
Cl ⁻	50	-	27	160	15	41.5
HCO ₃ ⁻	-	-	20	10	10	-
HPO ₄ ²⁻	-	-	-	-	42	-
H ₂ PO ₄ ⁻	-	25	-	-	15	-
SO ₄ ²⁻	-	5	-	-	-	-
Glükóz	-	-	250	-	194	-
α-ketoglutarát	1	-	-	-	-	-
Triptofán	2	-	-	-	-	-
Glutamát	-	-	-	-	-	20
Adenozin	-	5	-	-	-	-
Mannitol	30	-	60	-	-	60
Laktobionát	-	100	-	-	-	80
Raffinóz	-	30	-	-	-	-
HES (g/liter)	-	50	-	-	-	-
Hisztidin	198	-	-	-	-	30
Procain-HCl	-	-	-	1	-	-
Allopurinol	-	1	-	-	-	-
Redukált glutation	-	3	-	-	-	3
Dexametason (mg/liter)	-	16	-	-	-	-
Penicillin (U/liter)	-	200.000	-	-	-	-
Inzulin (U/liter)	-	40	-	-	-	-

A koncentrációk, amennyiben másként nem jelöltük, mM (mmol/liter) mértékegységben vannak megadva. HTK, hisztidin-triptofán-ketoglutarát oldat; UW, University of Wisconsin oldat; STF, Stanford oldat; STH-2, St. Thomas' Hospital 2 oldat; és EC, EuroCollins oldat; HES, hidroxietil-keményítő.

Kardioprotekció

*Normotermiás
perfúzió*
(OPCAB, OCS)

Kardioplégia

Krisztalloid

UW
HTK
STH-2
Celsior
STF
EC

Véres

Intermittáló
(hideg, meleg)

Folyamatos
(hideg, meleg)