

UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI

Artur Bartoszcze

**Wpływ rodzaju śródoperacyjnej ochrony serca pacjentów
poddanych operacji pomostowania tętnic wieńcowych**

PRACA DOKTORSKA

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jerzy Sadowski

Pracę wykonano w Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Sadowski

Kraków, rok 2005

Podziękowania

*Mojemu Promotorowi, Wielce Szanownemu Panu Profesorowi doktorowi habilitowanemu medycyny **Jerzemu Sadowskiemu** składam wyrazy głębokiej wdzięczności za troskliwą opiekę, cenne uwagi i umożliwienie mi wykonania niniejszej pracy.*

Dziękuję mojej Rodzinie oraz Koleżankom i Kolegom za okazaną pomoc i życzliwość.

Artur

SPIS TREŚCI

1. Wstęp	4
- Historia, rozwój, trendy	5
▪ chirurgia wieńcowa	5
▪ kardioplegina	7
▪ krążenie pozaustrojowe	10
- Fizjologia i patofizjologia	12
2. Cel pracy	22
3. Materiał kliniczny i metodyka	24
▪ opis badanych grup	25
▪ znieczulenie i technika operacyjna	25
▪ metodyka	30
4. Wyniki	33
- charakterystyka przedoperacyjna	34
- charakterystyka śródoperacyjna	44
- wczesny okres pooperacyjny	55
5. Omówienie wyników i dyskusja	68
6. Wnioski	92
7. Wykaz skrótów	94
8. Piśmiennictwo	96
9. Streszczenie	116
10. Summary	121

WSTEP

„Anyone who has never made a mistake has never tried anything....”

Albert Einstein

HISTORIA, ROZWÓJ, TRENDY

A - chirurgia wieńcowa:

Leonardo da Vinci (1452-1519) naszkicował naczynia wieńcowe odpowiadające rzeczywistości. Jego rysunek przedstawiał naczynia serca wołu. Gabriel Fallopio (1523-1562) po raz pierwszy pokazał ludzkie naczynia wieńcowe podczas sekcji. Pomysł na chirurgiczne metody i działania na tętnicach wieńcowych pojawił się w 1880 roku, kiedy Langer opisał istnienie komunikacji pomiędzy krążeniem wieńcowym, a krążeniem w strukturach pozasercowych, takich jak przepona, oskrzela i worek osierdziowy [1]. Od tego czasu zaczęły pojawiać się różne pomysły i teorie na temat chirurgicznego leczenia choroby wieńcowej [2].

Alexis Carrel zastosował praktycznie teorie i doświadczenia naukowe. Pracując nad pomostami tętniczymi i żylnymi, stworzył podstawy chirurgii wieńcowej [3, 4]. Oprócz doświadczeń przeprowadzonych przez Carrela, następnym krokiem w chirurgicznym leczeniu choroby wieńcowej była pośrednia metoda rewaskularyzacji mięśnia sercowego zapoczątkowana przez Clauda S. Becka. Na podstawie dokonanych obserwacji doprowadzał do „sterylnego” zapalenia osierdza, co powodowało powstanie zrostów z nasierdziem. W wyniku tego miały powstawać nowe naczynia, które z kolei miały łączyć się z naczyniami serca. Procedurę tę nazwał „*cardiopericardiopexy*”, czyli łączenie osierdza z sercem lub „*pericardial poudrage* – pudrowanie osierdza” [5].

W 1937 roku O'Shaughnessy zmodyfikował procedurę Becka – „*cardiomyopexy*” używając unaczynionych organów, np. sieci, płuc, jelita cienkiego, uszypułowanej skóry, żołądka, śledziony, żeby połączyć je z nasierdziem [6].

Innym sposobem poprawy ukrwienia mięśnia sercowego zaproponowanym również przez Becka i współpracowników, była „arterializacja” zatoki wieńcowej. Polegała ona na wytworzeniu przetoki tętniczo-żylną między zatoką wieńcową a aortą.

Także w Polsce pracowano nad sposobami chirurgicznego leczenia choroby wieńcowej. Wykorzystując doświadczenia Becka, J. Moll zmodyfikował jego operację. Podwiązując spływ żyły wielkiej serca przy zatoce wieńcowej, zamknął przetokę tętniczo-żylną do prawego przedsionka. Ten sposób arterializacji zatoki wieńcowej nazwano operacją Beck – Moll [7]. Pierwsze bezpośrednie wszczepienie naczynia w mięsień sercowy opisali w 1938 roku Griffith i Bates. Poprzedziło one na wiele lat, zaprezentowaną przez Arthura Vineberga w 1946 roku tzw. operację Vineberga, czyli wszczepienie tętnicy piersiowej wewnętrznej bezpośrednio w mięsień sercowy [8]. W 1950 roku po raz pierwszy wykonano ją u człowieka. Operacje Vineberga wykonywano jeszcze na początku lat ‘70.

Od 1954 roku dzięki eksperymentalnym pracom Murraya powrócono do pionierskich prac Carrela. Murray wprowadził tętnicę piersiową wewnętrzną do bezpośredniego pomostowania tętnic wieńcowych. Od tego czasu do początku lat ‘60 trwa nieustanne poszukiwanie najlepszego materiału, sposobu wszczepiania pomostów do tętnic wieńcowych. W tym okresie są wykonywane pierwsze endarterektomie. Mimo wprowadzenia maszyny płuco-serce w 1953 roku dopiero w 1959 roku Dubost i współpracownicy przeprowadzają pierwszą operację wieńcową z jej użyciem. Polegała ona na rekonstrukcji ujścia tętnicy wieńcowej u pacjenta z rozpoznaną kiłą aorty [9].

4 kwietnia 1962 roku David Sabiston Jr przeprowadza pierwszą operację wszczepienia żyły odpiszczelowej jako pomostu aortalno-wieńcowego z użyciem krążenia pozaustrojowego u człowieka. Niecałe dwa lata później, 25 lutego 1964 roku w Leningradzie, Wasilij I. Kolesov wszczepił lewą tętnicę

piersiową wewnętrzną do gałęzi zstępującej przedniej u 44-letniego mężczyzny, bez użycia krążenia pozustrojowego [10]. Kolejnego skutecznego wszczepienia, lecz żylnego pomostu dokonali Garret, Dennis i DeBakey 23 listopada 1964 roku. Ale to Rene Favaloro w Cleveland Clinic 9 maja 1967 roku rozpoczął kliniczne, rutynowe stosowanie pomostów żylnych do chirurgicznego leczenia choroby wieńcowej. Według innych autorów, początek dzisiejszej chirurgii wieńcowej dali W. Dudley Johnson i współpracownicy w 1969 roku, prezentując pracę, w której opisali 301 pacjentów poddanych różnym operacjom z powodu choroby wieńcowej serca [11]. Prawie w tym samym okresie, bo w 1970 roku pierwszą operację pomostowania tętnic wieńcowych w Polsce wykonał Jan Moll [12, 13].

B - kardioplegina:

Wpływ jonów na pracę serca opisywał już Sydney Ringer w XIX wieku. W 1935 roku Zwikster i Boyd przedstawili doświadczalnie, że używając roztworu potasu akcja serca może być odwracalnie zatrzymywana. Jednak doświadczenia te zostały wdrożone do praktyki klinicznej dopiero w 1955 roku przez Melrose w Anglii. Utrzymywano wówczas, że otwarcie bijącego serca prowadzi do fatalnego w skutkach zatoru powietrznego, którego można uniknąć przez zatrzymanie akcji serca [14]. Melrose zatrzymywał bijące serce i przywracał jego pracę z powrotem [15]. W eksperymentalnych pracach na zwierzętach używał on roztworu cytrynianu potasu. Niestety, zbyt duże stężenie potasu lub zbyt duża hiperosmolarność używanego roztworu do unieruchomienia serca powodowało lokalną martwicę mięśnia sercowego. Było to bezpośrednią przyczyną zaniechania tej metody zatrzymywania akcji serca na około 10 lat.

W połowie lat '50 Sealy, Young wraz z zespołem pracowali nad lekami mającymi na celu zabezpieczyć serce przed migotaniem komór. Opracowali roztwór zawierający potas, magnez i neostygminę. Prawdopodobnie podczas tych badań po raz pierwszy został użyty termin „kardioplegina” [16].

Wszystkie techniki protekcji mięśnia sercowego próbują porównywać zapotrzebowanie z utylizacją tlenu. Najbardziej popularną metodą zmniejszającą zapotrzebowanie na tlen jest ograniczenie elektromechanicznej aktywności mięśnia sercowego i redukcja metabolizmu tkanek przez obniżenie temperatury. Problemem tym i jego klinicznym zastosowaniem zajmowali się Bigelow w Kanadzie, Lewis w Chicago, Swan w Denver, Brock i Ross w Londynie [17, 18, 19, 20]. Warto podkreślić, iż pierwotnie hipotermia była stosowana jako ochrona przed uszkodzeniem mózgu, a nie serca. W latach '60 popularyzował ją Shumway [21]. Cross ze współpracownikami stosował hipotermię powierzchowną serca [22]. Uzyskiwali ją okładając serce lodem. Niestety, metoda ta jest obciążona powikłaniami pod postacią porażenia przepony i komplikacji płucnych. Ponadto ostatnie prace nie potwierdzają, żeby powierzchowna hipotermia była korzystna i zwiększała ochronę mięśnia sercowego [23].

Do początku lat '70 operacje na otwartym sercu w większości przeprowadzano na bijącym lub migocącym i odbarczonym sercu. Niedokrwienie mięśnia sercowego, które występowało podczas operacji kardiologicznych, wiązano z chorobą podstawową.

W okresie rozwoju chirurgii wieńcowej, który przypada na lata '70, chirurdzy i kardiologzy zwrócili uwagę na wysoki odsetek pacjentów, u których rozwinął się pełnościenny zawał w okresie okołoperacyjnym [24]. Najbardziej skrajną formę uszkodzenia mięśnia sercowego Cooley określił jako „*stone hart* - kamienne serce” [25, 26].

Niektórzy badacze do krystalicznej kardiopleginy dodawali tlen, próbując w ten sposób ją „utlenować” [27,28].

W Polsce kardiopleginę do zatrzymania i ochrony serca podczas operacji wieńcowej z powodzeniem zastosował Lorkiewicz ze współpracownikami w 1974 roku [29]. Wprowadzano również własne modyfikacje celem skuteczniejszej protekcji mięśnia sercowego [30, 31].

W 1977 roku ponownie zaczęto stosować krwistą kardiopleginę [32, 33]. Początkowo krew była rozcieńczana w stosunku: dwie objętości krwi i jedna objętość roztworu krystalicznego [34]. Dopiero na początku lat ‘90, Menasche wprowadza pełną krew jako nośnik dla kardiopleginy, zwiększając w ten sposób jej hematokryt [35].

Warto zaznaczyć, że w okresie zaawansowanych prac nad roztworami kardioplegicznymi Akins przedstawia w 1984 roku pracę, w której opisuje swoją technikę podczas operacji kardiochirurgicznych, polegającą tylko na hipotermicznym wywołaniu migotania komór serca bez kardiopleginy [36].

W 1982 roku Rosenkranz zaproponował przed podawaniem kolejnych dawek zimnej kardiopleginy infuzję cieplej krwistej kardiopleginy, tzw. „*warm induction*” [37].

W 1986 roku Teoh tuż przed odkleszczeniem aorty podawał do niej ciepłą krwistą kardiopleginę, tzw. „*hot shot*”. Metoda ta miała poprawić metabolizm tlenowy i zwiększyć podatność rozkurczową lewej komory [38]. Ciepłą kardiopleginę podawano na początku i na końcu zakleszczenia aorty. Wówczas zrodziło się pytanie, czy nie podawać jej przez cały okres zakleszczenia aorty. W wyniku tego w 1987 roku rozpoczęto kliniczne stosowanie normotermicznej, krwistej kardiopleginy (przy czym krew była rozcieńczana roztworem krystalicznym).

Pierwsza praca opisująca „ciepłą chirurgię serca” została przedstawiona przez Lichtensteina w 1989 roku, następna w 1991 [39, 40]. Trzeba zaznaczyć, że termin „ciepła chirurgia serca” określa temperaturę podawanej kardiopleginy i prowadzenia krążenia pozaustrojowego.

Następnym problemem związanym z ochroną mięśnia sercowego jest „droga” podawania roztworu kardiopleginy. Początkowo kardiopleginę podawano przez opuszkę aorty, po zakleszczeniu aorty. Wówczas cały roztwór kardiopleginy, oczywiście przy domykalnych płatkach zastawki aortalnej, przedostawał się do ujść wieńcowych i dalej układem krążenia wieńcowego do wszystkich warstw serca. Odminną metodą, była bezpośrednia infuzja za pomocą specjalnych kaniul do ujść wieńcowych. W badaniach eksperymentalnych Gott i Lillehei wykorzystali do podania kardiopleginy zatokę wieńcową, która przyjęła się w praktyce klinicznej [41, 42]. Kolejnym sposobem podawania kardiopleginy jest wykorzystanie pomostu aortalno-wieńcowego, którego jeden z końców wcześniej był wszczepiony do tętnicy wieńcowej [43, 44].

C - krążenie pozaustrojowe:

Zastosowanie maszyny płuco-serce niewątpliwie wpłynęło na dynamiczny rozwój kardiologii. 6 maja 1953 roku doktor John H. Gibbon przeprowadza pierwszą udaną operację kardiologiczną z użyciem tej maszyny. Pacjentką była osiemnastoletnia dziewczyna z rozpoznaniem ubytkiem w przegrodzie międzyprzedsionkowej.

Pierwszą operację z użyciem krążenia pozaustrojowego (ECC) w Polsce wykonał Manteufel w 1959 roku [12].

Poza korzyściami jej zastosowanie powoduje skutki uboczne. Są one głównie związane z odpowiedzią zapalną organizmu, która wynika z kontaktu

krwi z pozbawionymi śródbłonka sztucznymi powierzchniami układu drenów, oksygenatora oraz filtrów. Jej najcięższą postacią jest tzw. „*systemic inflammatory response syndrome (SIRS)* – syndrom układowej odpowiedzi zapalnej” [45, 46, 47, 48].

W połowie lat ‘90 wprowadzono nowe metody rewaskularyzacji tętnic wieńcowych, które miały na celu zmniejszenie urazu operacyjnego związanego z rozległością operacji i stosowaniem krążenia pozaustrojowego. Jedną z nich to operacje, w których wykorzystywano obwodowe naczynia do podłączenia maszyny płuco-serce przez małe nacięcia skóry tzw. „*port access*”.

Druga z nich wykorzystywała mały dostęp do serca, ale operacje te były wykonywane na bijącym sercu, tzw. „*minimally invasive direct coronary artery bypass grafting – MIDCABG*” [49, 50]. Dużym ograniczeniem dla tych metod był brak przekonujących wyników oraz trudności techniczne w ich przeprowadzaniu. Interesujące jest, że pierwsze operacje pomostowania tętnic były wykonywane na bijącym sercu bez stosowania krążenia pozaustrojowego. Po wprowadzeniu go do praktyki kardiochirurgicznej operacje wykonywano bez stosowania roztworów kardiopleginy na migoczącym sercu lub czasowym zakleszczaniu aorty. Również w ubiegłym dziesięcioleciu dzięki rozwojowi techniki dochodzi de novo do rozwoju operacji wieńcowych bez użycia maszyny płuco-serce, tzw. „*off pump coronary artery bypass – OPCAB*” [51].

Kolejnym postępem technologicznym jest wprowadzenie na salę operacyjną robotów ZEUS™ i daVINCI® [52, 53, 54].

Niewątpliwie, operacje pomostowania tętnic wieńcowych bez krążenia pozaustrojowego z wykorzystaniem najnowszych technik są alternatywą dla operacji z użyciem ECC i kardiopleginy.

FIZJOLOGIA I PATOFIZJOLGIA

Pracujące serce zużywa około 10 ml O_2 /100g/min. Zapotrzebowanie na tlen jest determinowane przez napięcie ściany komory, kurczliwości mięśnia oraz częstości skurczów [55].

Zmniejszenie zużycia tlenu o 90% do około 1ml O_2 /100g/min występuje w przypadku asystolii (zatrzymane serce). Ta podstawowa ilość tlenu jest potrzebna do utrzymania homeostazy gospodarki jonowej, stabilności błony komórkowej oraz regulacji objętości komórki. Zastosowanie hipotermii zmniejsza zapotrzebowanie na tlen o dodatkowe 50% na każde 10 °C obniżonej temperatury [56, 57].

Uszkodzenie niedokrwienne mięśnia sercowego rozpoczyna się zwykle w endokardium i rozprzestrzenia się w kierunku epikardium, tzw. „*wavefront phenomenon*” [58, 59].

Komórkowe i biochemiczne zmiany, które pojawiają się podczas niedokrwienia, pogłębiają się podczas wczesnego okresu reperfuzji. Reperfuzja po zatrzymaniu akcji serca, co ma miejsce podczas operacji kardiochirurgicznych, paradoksalnie może powodować uszkodzenia typu niedokrwiennego mięśnia sercowego, tzw. niedokrwienne, poreperfuzyjne uszkodzenie mięśnia sercowego [60]. Śmiertelne uszkodzenie reperfuzyjne jest zdefiniowane jako uszkodzenie w wyniku przywrócenia przepływu krwi w tętnicach wieńcowych, po okresie niedokrwienia prowadzącym do śmierci komórek, które były tylko „odwracalnie” uszkodzone podczas poprzedzającego epizodu niedokrwienia [61].

Jednym z głównych czynników powodujących tego typu upośledzenia funkcji komórki są wolne rodniki. Największa ich produkcja przypada na początku reperfuzji. Hipotermia, uważana za jeden z ważniejszych czynników

protekcji mięśnia sercowego zwalniająca metabolizm, miała przyczyniać się do zmniejszonej produkcji wolnych rodników. Nie gwarantuje jednak skutecznej ochrony [62]. Wiadomo, że aktywność enzymów biorących udział w przemianach metabolicznych, takich np. jak glikoliza czy detoksykacja wolnych rodników, jest przyhamowana przez niską temperaturę tkanek [63, 64]. Ciepła, krwista kardioplegina zapewnia lepszy powrót metabolizmu i funkcji dla serca niedokrwionego i reperfundowanego niż zimna krwista lub krystaliczna kardioplegina. Częściowo może to być związane ze zmniejszoną ilością substancji utleniających w mięśniu sercowym [65].

Jedną z teorii uszkodzenia mięśnia sercowego w okresie reperfuzji jest tzw. „paradoks tlenowy”. To właśnie podczas tego okresu tlen cząsteczkowy zostaje poddany szeregu reakcjom, w wyniku których powstają aktywne cząstki tlenu – aktywne rodniki. Po połączeniu tych aktywnych cząstek z lipidami ściany komórkowej i białkami dochodzi do zniszczenia komórki mięśniowej, a to prowadzi do zmniejszenia funkcji mięśnia sercowego i nieodwracalnych uszkodzeń tkanki [66].

Istnieje też podobna hipoteza związana z cząsteczkami wapnia, tzw. „paradoks wapniowy”. Opiera się ona na tym, że w wyniku niedokrwienia i reperfuzji dochodzi do utraty zdolności utrzymania wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia w granicach fizjologicznych [59]. Tzw. „uszkodzenie reperfuzyjne” jest wynikiem napływu jonów wapnia do komórek, co powoduje aktywację systemu ATP-az. Wynikiem tego jest hydroliza adenozynotrójfosforanu (ATP), który nie może być szybko regenerowany z powodu zmniejszonej liczby substancji pośrednich w okresie niedokrwienia. Uszkodzenie ściany komórki jest powodowane przez powstawanie wolnych rodników oraz aktywację proteaz i lipaz przez wapń. Zmiany w ciągłości i właściwości ściany komórkowej prowadzą do jej obrzęku, czego wynikiem jest zmniejszenie podatności komory i uszkodzenie jej funkcji. Ich obrzęk,

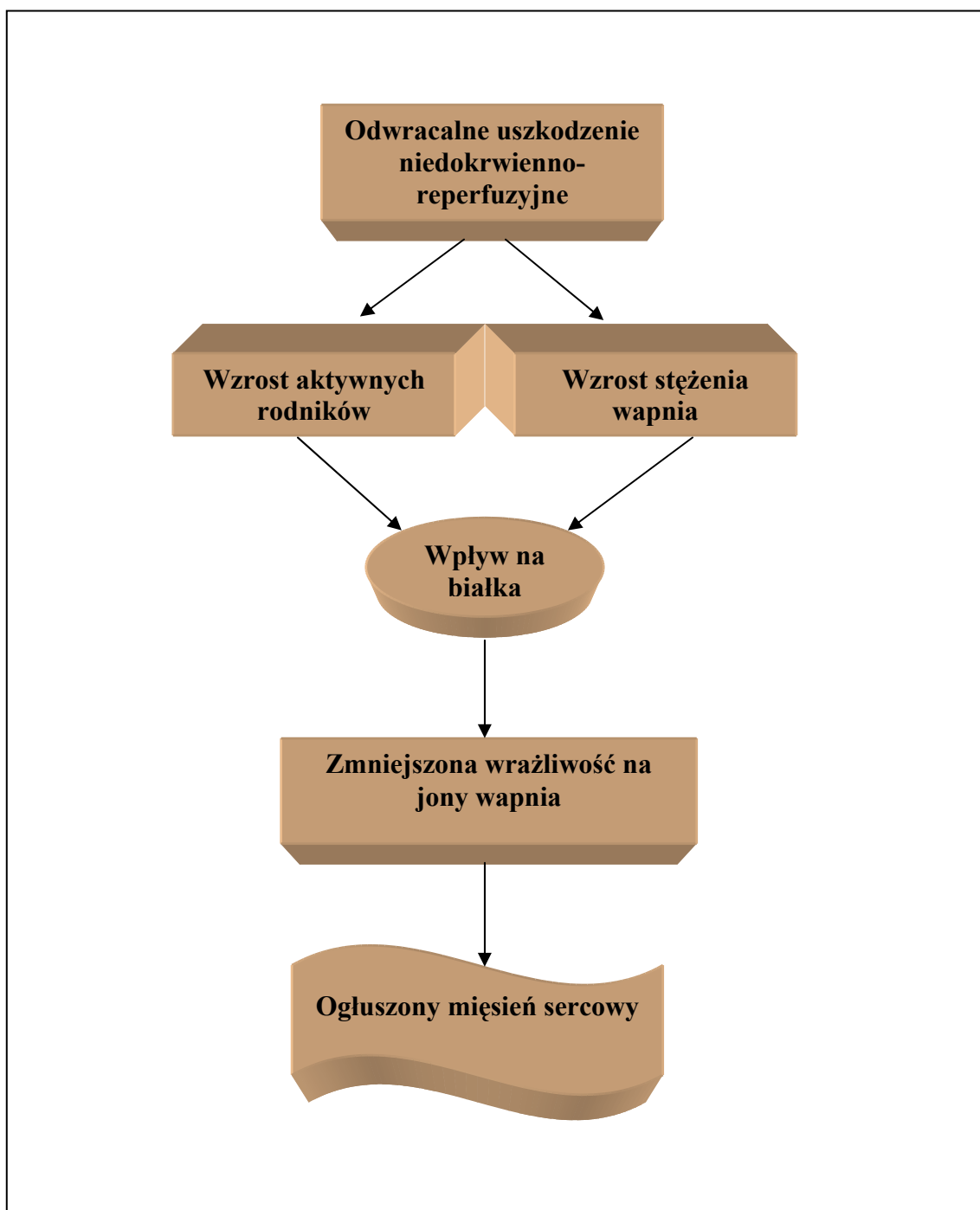
ograniczający po okresie niedokrwinnym przepływ krwi przez naczynia, tzw. „*no-reflow*” fenomen, brak zdolności komórek do skutecznego wykorzystania nadmiaru tlenu dla syntezy wysokoenergetycznego ATP, prowadzi do uszkodzenia funkcji serca (komór) po odłączeniu krążenia pozaustrojowego. Według Stepfensona dodatkowym czynnikiem powodującym obrzęk komórek podczas podawania roztworu kardiopleginy jest jego temperatura [67]. W badaniach doświadczalnych wykazał on, że obrzęk komórek sercowych jest związany z niską temperaturą kardiopleginy. Można tego uniknąć przez podawanie normotermicznego roztworu kardiopleginy. Ponadto niedokrwieniu i poreperfuzyjnemu uszkodzeniu mięśnia sercowego towarzyszy reakcja zapalna reprezentowana przez odpowiedź humoralną i komórkową [59, 66]. Głównym składnikiem w odpowiedzi komórkowej odpowiedzialnym za uszkodzenie mięśnia sercowego są neutrofile. To właśnie one po przejściu przez ścianę naczynia uwalniają wiele szkodliwych substancji, m.in. enzymy proteolityczne, wolne rodniki tlenu [68, 69]. Kalawski i współpracownicy wykazali, że kardioplegina krwista zapewnia lepszą protekcję serca na tym etapie reakcji zapalnej niż kardioplegina krystaliczna [70]. Indukcja neutropenii jak i zahamowanie adhezji neutrofilii ma wpływ ochronny na mięsień sercowy.

Podsumowując, końcowym efektem działania niedokrwienia i reperfuzji po zatrzymaniu akcji serca przez podanie roztworu kardiopleginy są [66]:

- zmiana metabolizmu komórek,
- zaburzenia homeostazy wapnia,
- pojawienie się aktywnych rodników tlenu,
- reakcja zapalna.

W 1975 roku Heyndrickx z współpracownikami przeprowadzili doświadczenie na psie. Polegało ono na zamknięciu tętnicy wieńcowej na 5-15 minut. Wykazali wówczas, że zamknięcie tętnicy nie doprowadziło do śmierci komórki sercowej. Wynikiem było zmniejszenie kurczliwości obszaru serca zaopatrywanego przez to naczynie na około 24 godziny po przywróceniu jego drożności.

Braunwald i Kloner wprowadzili termin „*stunned myocardium* – głuszony mięsień sercowy” dla określenia zmian, jakie doświadczalnie zademonstrował Heyndrickx [71]. Obserwuje się je w strukturze i metabolizmie komórki oraz kurczliwości mięśnia sercowego po przejściowym okresie niedokrwienia lub ograniczenia przepływu krwi przez naczynia wieńcowe. Do zjawiska zwanego „*stunned myocardium*” dochodzi podczas wielu procedur medycznych. Dotyczy to m.in. operacji pomostowania tętnic wieńcowych, angioplastyki czy thrombolizy (rysunek 1).



Rysunek 1. Schemat czynników prowadzących do zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego po m.in. pomostowaniu tętnic wieńcowych.

Dla zmian odwracalnego zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego, jakie pojawiają się u niektórych pacjentów w przypadku zmniejszenia regionalnego przepływu krwi w naczyniach wieńcowych w spoczynku, Rahimtoola wprowadził termin „*hibernating myocardium* – zamrożony mięsień sercowy” [72, 73]. W przypadku powyższych zmian brakuje jakichkolwiek przedmiotowych i metabolicznych dowodów na ostre niedokrwienie mięśnia sercowego, a ponadto można obserwować ten stan u pacjentów bez uprzedniego zawału mięśnia sercowego [74].

Najczęściej stosowanym sposobem w kardiochirurgii, mającym na celu szybkie zatrzymanie akcji serca w rozkurczu, jest zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia jonów potasu.

Właściwości roztworu kardiopleginy zostały określone przez Hearse’a już w latach ‘70 i z małymi wyjątkami pozostają aktualne do dziś [75]. I tak roztwór ten powinien:

- a) w sposób chemiczny zatrzymywać akcję serca,
- b) być hipotermiczny,
- c) zawierać substancje wpływające na poprawę oraz zwiększenie ochrony niedokrwionego mięśnia,
- d) ograniczać kwasicę komórek i gromadzenia toksycznych metabolitów podczas niedokrwienia i reperfuzji,
- e) wpływać na równowagę jonową, szczególnie stężenie sodu i wapnia,
- f) zmieniać i modyfikować właściwości enzymów i białek,
- g) przeciwdziałać utracie potasu i innych ważnych jonów razem z kofaktorami enzymów,
- h) ograniczać zniszczenie materiału jądrowego, szczególnie podczas reperfuzji,

- i) zmniejszać aktywację enzymów litycznych, szczególnie tych w aktywnych neutrofilach i aktywowanych w odpowiedzi zapalnej,
- j) przeciwdziałać obrzękom komórek i pękaniu błony komórkowej prowadzące do ciężkich zmian ultrastrukturalnych.

Spoczynkowy potencjał błonowy utrzymuje się dzięki dynamicznej równowadze jonowej. W komórkach mięśniowych serca stężenie jonów potasu jest duże, zaś jonów sodu małe. Natomiast odwrotnie w środowisku zewnątrzkomórkowym. Wraz ze wzrostem stężenia zewnątrzkomórkowego potasu dochodzi stopniowo do depolaryzacji spoczynkowego potencjału błonowego. Gdy ten potencjał osiągnie wartość około -65mV (przy stężeniu potasu około 10 mmol/L), kanał „napływu szybkiego jonów sodu” zostaje zablokowany. Przy większych stężeniach jonów potasowych następuje dalsze zwiększanie spoczynkowego potencjału błonowego do około -40mV (co osiąga się przy stężeniu potasu około 30 mmol/L i większym). Przy tym potencjale uaktywnia się kanał powolnego prądu wapniowego, który otwiera „drogę” do przeładowania komórek jonami wapnia. Stąd zakres bezpiecznego stężenia pozakomórkowego jonów potasu jest stosunkowo wąski – pomiędzy 10 a 30 mmol/L . Ze względu na stężenie potasu, wyróżnia się dwa rodzaje rozwtorów krystalicznych kardiopleginy: nisko- i wysokopotasowej [57, 76].

Alternatywną metodą zatrzymania akcji serca jest utrzymanie polaryzacji potencjału błonowego blisko wartości spoczynkowego potencjału błonowego. [77, 78]. Teoretycznie, ten sposób zatrzymania akcji serca powinien być bardziej korzystny, ponieważ zmniejsza wędrówkę jonów, szczególnie sodowych i potasowych. W wyniku tego powinno nastąpić zmniejszenie zużycia energii, wykorzystywanej na utrzymywanie gradientu jonowego. Istnieje kilka możliwości prowadzących do zatrzymania pracy serca powyższą metodą:

- blokada kanału sodowego. Szeroko używanymi substancjami powodującymi w powyższy sposób zatrzymanie akcji serca są Lignokaina i Prokaina. Głównie jednak wykorzystuje się je w kombinacji z innymi substancjami, np. w kardioplegicznym roztworze St Thomas' Hospital [79],
- aktywacja kanałów potasowych „wrażliwych” na ATP. W tym przypadku jedną z testowanych substancji był pinacidil [80, 81],
- stosowanie adenozyiny - substancja szeroko testowana, zarówno jako pojedynczy związek do zatrzymania serca, jak i dodatek do kardiopleginy potasowej [82, 83].

Jeszcze innym sposobem wykorzystywanym do zatrzymania akcji serca jest regulacja gospodarką wapniową w komórkach mięśnia sercowego [78]:

- hipokalcemia [84],
- stosowanie antagonistów wapnia [85],
- hypermagnezemia [84, 86, 87].

Ponadto stosowano wiele innych substancji, które miały skuteczniej chronić mięsień sercowy przed niedokrwieniem i uszkodzeniem poreperfuzyjnym, tak w badaniach eksperymentalnych, jak i klinicznych [88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97].

Mimo pewnych wad roztworów kardiopleginy zawierających dodatkowe stężenie potasu w stosunku do wielu nowych, badanych substancji mogących być wykorzystanymi do zatrzymania serca i wpływających ochronnie na kaskadę jego uszkodzeń po niedokrwieniu i reperfuzji, kardiopleginy „potasowe” są nadal stosowane od ponad 35 lat.

Wprowadzenie krwi jako nośnika do roztworów kardiopleginy zwiększyło jej wartości ochronne i wyznaczyło nowy okres w ochronie serca podczas operacji kardiochirurgicznych. Jej właściwości jako fizjologicznego nośnika

tlenu decydują o korzystnym wpływie na serce. To właśnie krew ma właściwości buforujące i decyduje o [98]:

- dostarczaniu tlenu do tkanek,
- lepszej dystrybucji kardiopleginy w łożysku kapilarnym naczyń serca,
- właściwościach antyoksydacyjnych,
- właściwościach onkotycznych,
- zmniejszeniu hemodilucji.

Kolejną metodą protekcji mięśnia sercowego, po raz pierwszy opisaną przez Murry i współpracowników, jest tzw. „*preconditioning*”, czyli hartowanie serca [99]. To jeden z najsilniejszych endogennych mechanizmów obronnych serca przed zmniejszonym przepływem krwi w naczyniach wieńcowych. Definiuje się go jako zwiększoną tolerancję mięśnia sercowego na przedłużone niedokrwienie, które poprzedza krótkie, kilkuminutowe, przemijające okresy niedokrwienia z następującą reperfuzją.

Wyróżnia się tzw.:

- „*ischemic/classic preconditioning*” - dotyczy sytuacji, kiedy hartowanie serca powoduje, że staje się ono odporne przez jakiś czas (np. 2 godziny) na powtórne zamknięcie naczyń wieńcowych [99, 100],
- „*late/delayed preconditioning*” - w tym przypadku obronne mechanizmy serca przed niedokrwieniem pojawiają się po 24 do 72 godzin. Główną rolę w tym mechanizmie odgrywają białka szoku cieplnego, będące endogennym mechanizmem obronnym [101, 100].

Na razie hartowanie serca nie ma ustalonej pozycji w ochronie mięśnia sercowego podczas operacji na otwartym sercu [100].

Głębokie zrozumienie patofizjologii zjawiska niedokrwienia i poreperfuzyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego pozwala na wdrożenie

nowych metod ochrony serca, a także naprawy już zaistniałych, niekorzystnych zmian. Być może takie możliwości przyniesie terapia genowa, nad którą prowadzone są intensywne badania [102, 103, 104].

CEL PRACY

Właściwa ochrona mięśnia sercowego, pozwala na zapewnienie optymalnych warunków dla przeprowadzenia operacji na otwartym sercu w krążeniu pozaustrojowym. Jest wiele technik protekcji serca, mniej lub bardziej skutecznych, a ich zastosowanie często zależy od doświadczenia i preferencji kardiochirurga.

Celem pracy jest ocena oraz porównanie wpływu dwóch rodzajów ochrony mięśnia sercowego na wczesny okres pooperacyjny u pacjentów poddanych operacji pomostowania tętnic wieńcowych w trybie planowym, z frakcją wyrzutową lewej komory powyżej 30% i odpowiedź na pytania:

1. Czy kardioplegina krwista i normotermia podczas operacji pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym jest metodą bezpieczną?
2. Czy zastosowanie kardiopleginy krwistej i normotermii podczas operacji pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w porównaniu z kardiopleginą krystaliczną i hipotermią ma bardziej korzystny wpływ na wczesny okres pooperacyjny?

Ocenie poddano następujące parametry:

- a) markery uszkodzenia mięśnia sercowego,
- b) zawał okołoperacyjny,
- c) zaburzenia rytmu,
- d) zaburzenia neurologiczne.

MATERIAŁ KLINICZNY I METODYKA

OPIS BADANYCH GRUP

Retrospektywnym badaniem objęto grupę 305 pacjentów operowanych od lutego 2003 roku do marca 2004 roku w Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Wszyscy oni zostali zakwalifikowani po raz pierwszy do planowej operacji pomostowania tętnic wieńcowych. Podczas rutynowych badań przedoperacyjnych nie stwierdzono u nich zmian wymagających dodatkowych procedur chirurgicznych. Dodatkowym kryterium do kwalifikacji pacjentów była frakcja wyrzutowa lewej komory (EF). EF mierzona w badaniu echokardiograficznym lub wentrykulografii serca, była większa od 30%.

Pacjentów podzielono na dwie grupy, w zależności od temperatury zastosowanej w czasie krążenia pozaustrojowego oraz rodzaju kardiopleginy:

- grupa I – składająca się ze 151 pacjentów. Byli oni operowani w normotermii, zaś do zatrzymania akcji serca zastosowano krwistą kardiopleginę o temperaturze, w jakiej prowadzono krążenie pozaustrojowe.
- grupa II - obejmująca 154 pacjentów. W tej grupie pacjenci byli operowani w hipotermii umiarkowanej, średnia temperatura ciała wynosiła 28 °C, a akcję serca zatrzymywano przy zastosowaniu krystalicznej kardiopleginy o temperaturze 4 °C.

ZNIECZULENIE I TECHNIKA OPERACYJNA

Każdy pacjent w dniu poprzedzającym operację otrzymywał premedykację. Po przewiezieniu na blok operacyjny był on przygotowany przez anestezjologa. Zakładano wkłucie do tętnicy promieniowej celem ciągłego, krwawego pomiaru ciśnienia krwi. Wybór, którą tętnicę nakłuwano, był

podyktowany tym, czy wykorzystywano ją do pomostowania tętnicy wieńcowej, czy też nie. Drugą tętnicą, w razie potrzeby, była tętnica udowa. Następnie nakłuwano wewnętrzną żyłę szyjną, celem ciągłego pomiaru ośrodkowego ciśnienia żylnego oraz podawania leków, płynów, krwi itp. Akcję serca monitorowano przy pomocy pięcioodprowadzeniowego zapisu EKG. Obejmowało ono odprowadzenie II i V5, z możliwością analizy „trendów” odcinka ST oraz zaburzeń rytmu i przewodzenia. Ponadto zakładano pulsoksymetr do pomiaru saturacji obwodowej oraz sondę żołądkową. Temperaturę ciała mierzono w nosogardzieli. Cewnik Foleya założony do pęcherza moczowego służył do dokładnej oceny diurezy.

Krażenie pozaustrojowe, w którego skład wchodziły pompy rolkowe, oksygenator membranowy, zbiornik kardiotomijny i dreny, zostało w obu grupach wypełnione płynem uzyskanym ze zmieszania:

- 500 ml roztworu Ringer,
- 500 ml roztworu Ringer Lactate,
- 500 ml 6% roztworu HAES lub Gelafundin,
- 100 ml 20% roztworu Mannitolu,
- 100 mg heparyny.

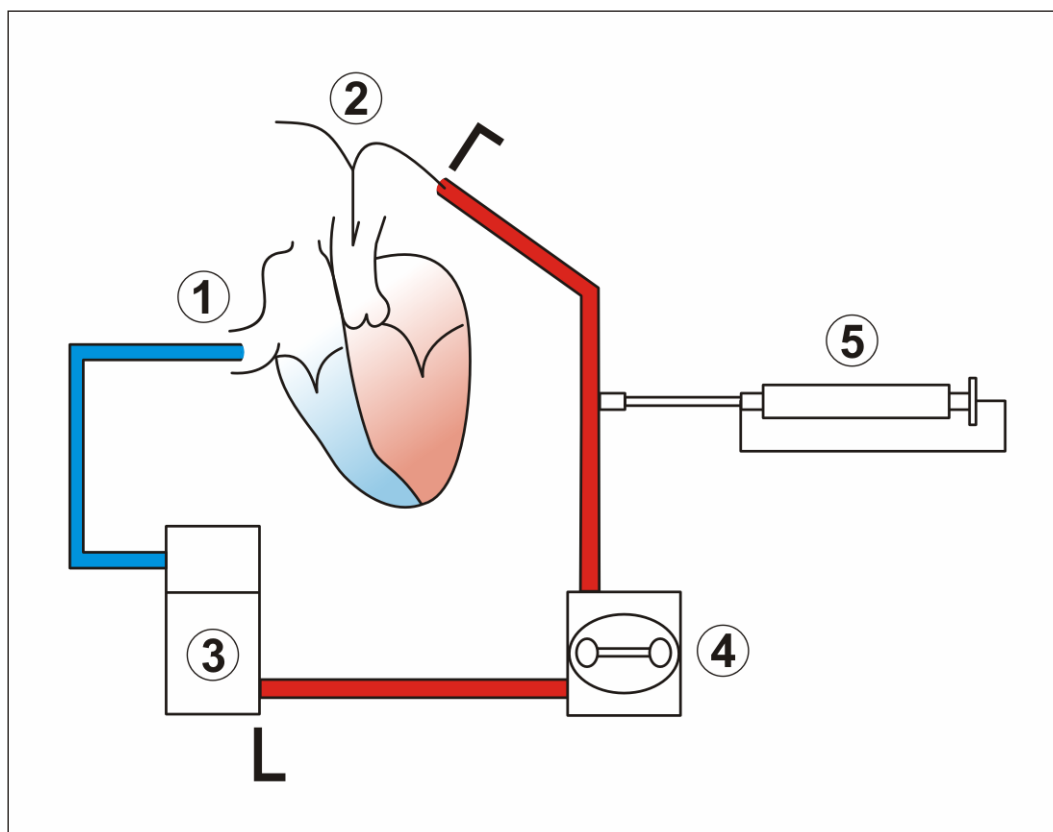
Po przygotowaniu pola operacyjnego, w jednym czasie, pobierano żyłę odpiszczelową (SV) lub lewą tętnicę promieniową (RA) i cięciem pośrodkowym, z podłużnym przecięciem mostka, otwierano klatkę piersiową. Po wykonaniu hemostazy i otwarciu worka osierdziowego pobierano uszypułowaną lewą lub prawą tętnicę piersiową wewnętrzną (LITA, RITA). Dla uzyskania pełnej heparynizacji krwi podawano heparynę w dawce 3 mg/kg masy ciała, kontrolując czas częściowo aktywowanej trombiny (ACT), który powinien być nie mniejszy od 480 s. U pacjentów, u których pobierano tętnicę promieniową, heparyna była podawana po zamknięciu rany i zabandażowaniu

przedramienia. Następnie podłączano krążenie pozaustrojowe, po uprzedniej kaniulacji aorty wstępującej i prawego przedsionka za pomocą dwustopniowej kaniuli. Prowadzenie krążenia pozaustrojowego jak i protekcja mięśnia sercowego była odmienna dla obydwu grup:

- grupa I: w tej grupie temperatura pacjenta była aktywnie utrzymywana tak, żeby podczas krążenia wynosiła około 36 °C . Po zakleszczeniu aorty podawano do jej opuszki krwistą kardioplegine - w temperaturze, również około 36 °C, według zmodyfikowanego schematu Calafiore (tabela nr 1 i rysunek nr 2). Mierzono ciśnienie podawania kardiopleginy i utrzymywano je w granicach 60 - 70 mmHg. Podawano ją po wykonaniu każdego zespolenia, ale nie rzadziej, niż co 15 minut.

Tabela nr 1. Schemat podawania krwistej kardiopleginy, zmodyfikowana metoda Calafiore.

DAWKA	<i>Pompa rolkowa (ml/min)</i>	<i>Strzykawka automatyczna (ml/h)</i>	<i>Objętość podawania (ml)</i>	<i>Stężenie potasu (K) (mEq/ml)</i>
Pierwsza	300	Bolus 3 ml, potem 180	9	18
Druga	200	150	6	12
Trzecia	200	120	4	8
Czwarta	200	120	4	8
Piąta	200	60	3	6
Szósta i następne	200	45	3	6



Rysunek 2. Schemat obwodu dla kardiopleginy krwistej.

- 1 - prawy przedsionek
- 2 - kaniula do kardiopleginy
- 3 - oksygenator membranowy
- 4 - pompa rolkowa
- 5 - strzykawka automatyczna

- grupa II: w tej grupie od momentu włączenia krążenia pozaustrojowego stosowano aktywne chłodzenie, doprowadzając temperaturę ciała pacjenta do 28 °C. Ponownie ogrzewano pacjenta w połowie wykonywania ostatniego zespolenia obwodowego, kontynuując je w czasie reperfuzji i wykonywania zespolień proksymalnych. Kardioplegina, która była podawana w ten sam sposób, jak w grupie I, różniła się składem i temperaturą.

Skład kardiopleginy krystalicznej: do 500 ml schłodzonego do 4 °C roztworu PWE (płyn wieloelektrolitowy) dodawano:

- 5ml (10 mEq) potasu,
- 2 ml 25% roztworu magnezu lub 2,5 ml 20% roztworu magnezu,
- 5,5-6 ml 20% roztworu wodorowęglanu sodu (NaHCO_3),
- 11 ml 20% roztworu Mannitolu.

Kardioplegina była podawana po wykonaniu każdego zespolenia obwodowego.

Po wykonaniu ostatniego zespolenia obwodowego, używając szwu Prolene 7/0, zwalniano zacisk na aorcie, przywracając krążenie wieńcowe. Jeżeli nie dochodziło do samoistnego powrotu akcji serca wykonywano defibrylację elektryczną. Następnie na stycznie zakleszczonej aorcie wykonywano zespolenia bliższe – szwem Prolene 6/0. Po sprawdzeniu szczelności zespołów i ustabilizowaniu stanu hemodynamicznego wyłączano maszynę płuco-serce. Usuwano kaniulę aortalną, a pozostałą ilość krwi z pojemnika kardiomotyjnego i drenów podawano kaniulą żylną do prawego przedsionka. Gdy w pojemniku było 200 ml krwi, przez żyłę obwodową rozpoczynano wlew siarczanu protaminy (*Protamine sulphate*), w dawce równoważnej do podanej ilości heparyny. Po podaniu krwi usuwano kaniulę żylną, nie dopuszczając do zapowietrzenia serca. Wykonanie skrupulatnej hemostazy, drenażu śródpiersia i jamy opłucnowej (jeżeli była ona otwierana) oraz warstwowe zamknięcie klatki piersiowej kończyło operację.

Bezpośrednio po operacji pacjent był przewożony na oddział intensywnej terapii, gdzie monitorowano parametry istotne dla jego życia.

METODYKA

Na podstawie dokumentacji, w której skład wchodziły historie chorób, protokoły operacji, protokoły znieczulenia oraz karty perfuzji, utworzono bazę danych obejmującą następujące zmienne:

BADANE ZMIENNE:

A. – przedoperacyjne:

1. wiek,
2. płeć,
3. choroby współistniejące:
 - a. – nadciśnienie tętnicze
 - b. – cukrzyca
 - c. – przebyty zawał mięśnia sercowego
 - d. – zaburzenia rytmu
4. BSA – powierzchnia ciała,
5. stężenie hemoglobiny – Hb (g/dl),
6. hematokryt – HCT (%),
7. przezskórna plastyka tętnic wieńcowych – PTCA,
8. frakcja wyrzutowa lewej komory EF (%),
9. ocena ryzyka operacji na podstawie skali EuroSCORE,
10. stosowanie leków przeciwkrzepliwych:
 - a. – aspiryna
 - b. – ticlopidyna

B. – śródoperacyjne:

1. liczba pomostów aortalno-wieńcowych,
2. czas zakleszczenia aorty,
3. czas krążenia pozaustrojowego,
4. czas operacji,

5. stężenie hemoglobiny na początku, w trakcie i na końcu krążenia pozaustrojowego,
6. hematokryt na początku i na końcu krążenia pozaustrojowego,
7. śródoperacyjna utrata krwi,
8. defibrylacja elektryczna,
9. leki antyarytmiczne,
10. elektrody nasierdziowe,
11. stosowanie amin katecholowych,
12. ilość przetoczeń preparatów krwi.

C. – wczesny przebieg pooperacyjny:

1. czas intubacji,
2. ilość krwi w drenażu pooperacyjnym,
3. ilość przetoczeń preparatów krwi,
4. stosowanie amin katecholowych,
5. ocena wskaźników niedokrwienia mięśnia sercowego (CPK, CPK/MB i cTnI),
6. zawał okołoperacyjny,
7. ocena zaburzeń rytmu serca i przewodzenia,
8. stosowania kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej (IABP),
9. ocena stanu neurologicznego – udar, zaburzenia psychologiczne,
10. czas pobytu na oddziale intensywnej terapii,
11. śmiertelność.

Statystyczną ocenę danych liczbowych, zebranych na podstawie istniejącej dokumentacji, dokonano dla obu grup. W grupie I i II dla wszystkich mierzalnych parametrów policzono:

- średnie arytmetyczne,
- odchylenie standardowe (SD).

Do porównania badanych grup został użyty w przypadku zmiennych skategoryzowanych test χ^2 , a dla małych liczebności test dokładny Fishera. W przypadku zmiennych ciągłych został zastosowany test t-studenta, a przy braku rozkładu normalnego test Manna-Whitneya. Wartość p mniejsza niż 0,05 była istotna statystycznie.

WYNIKI

CHARAKTERYSTYKA PRZEDOPERACYJNA

Wiek i płeć:

Obie grupy były podobne, jeżeli chodzi o wiek i płeć. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie (tabela nr 2).

Tabela 2. Porównanie obu grup pod względem wieku i płci.

	<i>Grupa – I</i>	<i>Grupa – II</i>	<i>p</i>
Wiek - lata (SD)	63,1 [8,5]	63 [9,14]	ns
Kobiety (%)	32 [21,19]	31 [20,13]	ns
Mężczyźni (%)	119 [78,81]	123 [79,87]	ns

Choroby współtowarzyszące:

Do najczęściej występujących chorób towarzyszących chorobie niedokrwiennej serca w analizowanych grupach należały: cukrzyca typu II, nadciśnienie tętnicze (HA), zaburzenia lipidowe oraz zaburzenia rytmu. Cukrzyca zdecydowanie częściej występowała w grupie I, zbliżając się do istotności statystycznej. Pozostałe jednostki chorobowe nie wykazały różnic znamienne statystycznie, aczkolwiek częściej występowały one w grupie II (tabela nr 3 i wykres nr 1). Ponadto w grupie I odnotowano większą liczbę pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego, a różnica ta była istotna statystycznie (tabela nr 3 i wykresy nr 2 i 3).

Tabela 3. Porównanie najczęściej występujących chorób współtowarzyszących.

	<i>Grupa – I (%)</i>	<i>Grupa – II (%)</i>	<i>p</i>
Nadciśnienie tętnicze	114 [75,5]	126 [81,81]	ns
Cukrzyca	30 [19,87]	23 [14,94]	p = 0,055
Zaburzenia lipidowe	19 [12,58]	32 [20,78]	ns
Zaburzenia rytmu w tym FA	10 [6,62] 7 [4,64]	12 [7,79] 6 [3,9]	ns
Przebyty zawał mięśnia sercowego	113 [74,83]	99 [64,29]	p = 0,045

Wykres 1. Choroby współtowarzyszące.

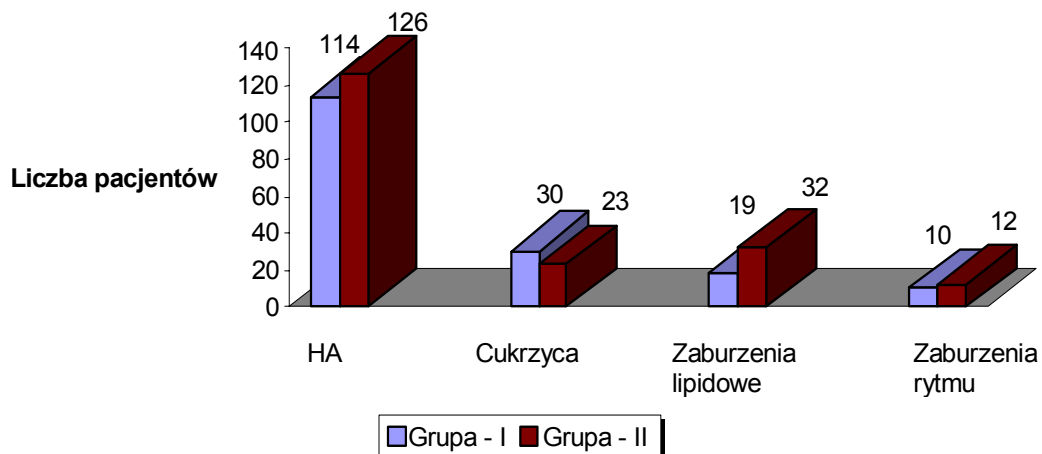
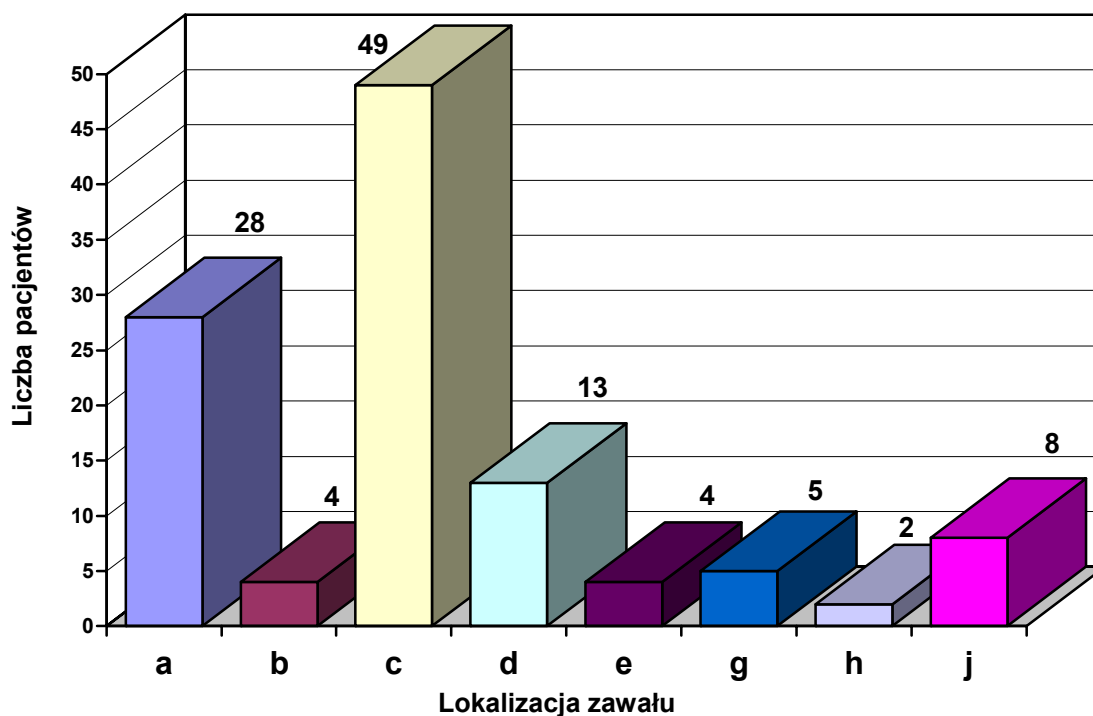
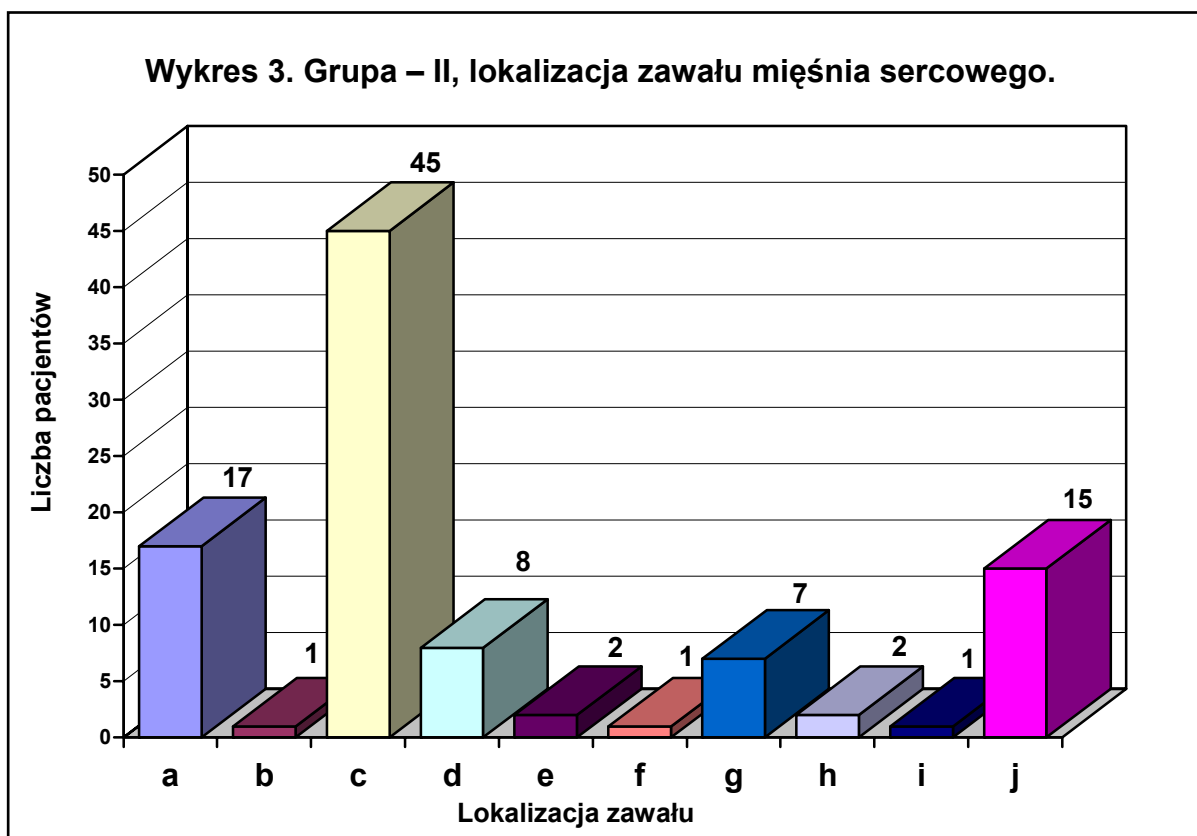


Tabela 4. Porównanie lokalizacji zawału mięśnia przed operacją.

<i>Lokalizacja zawału [ściana]</i>	<i>Grupa – I</i>	<i>Grupa – II</i>
a. Przednia	28	17
b. Boczna	4	1
c. Dolna	49	45
d. Przednio-boczna	13	8
e. Przednio-przegrodowa	4	2
f. Przednio-dolna	0	1
g. Boczno-dolna	5	7
h. Dolno-tylna	2	2
i. Prawa komora	0	1
j. Non-Q	8	15

Wykres 2. Grupa – I, lokalizacja zawału mięśnia sercowego.



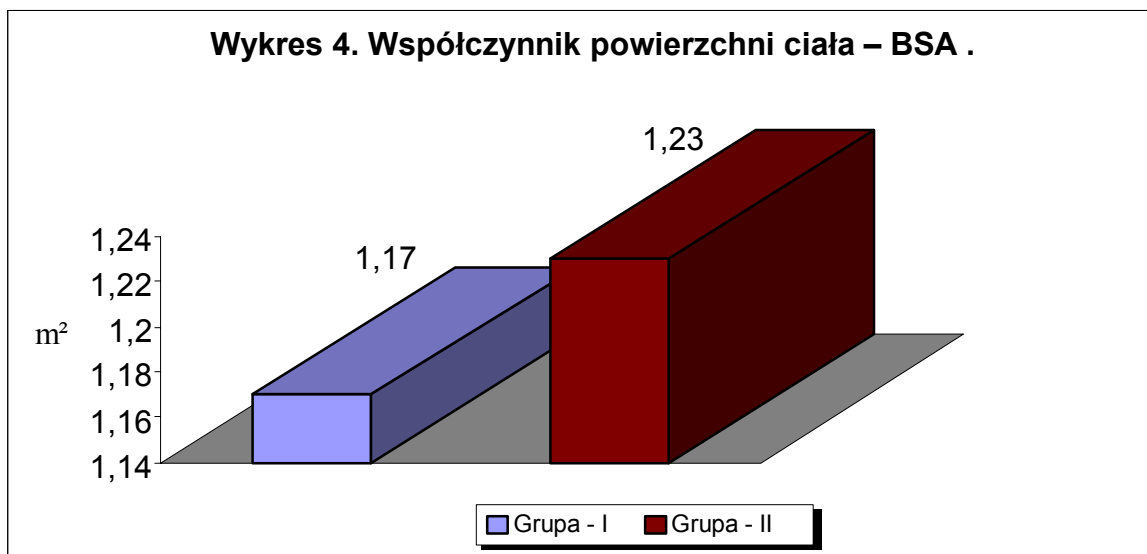


Współczynnik powierzchni ciała - BSA:

Podczas krążenia pozaustrojowego, jednym z ważnych parametrów, potrzebnym dla obliczenia należnego przepływu, jest współczynnik powierzchni ciała (BSA), wyrażony w m². Analiza matematyczna nie wykazała istotnych różnic w średnich wartościach tego parametru dla obu grup (tabela nr 5 i wykres nr 4).

Tabela 5. Porównanie średnich wartości BSA dla obu grup.

	<i>Grupa – I (SD)</i>	<i>Grupa – II (SD)</i>	<i>p</i>
BSA (m²)	1,17 [0,38]	1,23 [0,42]	ns

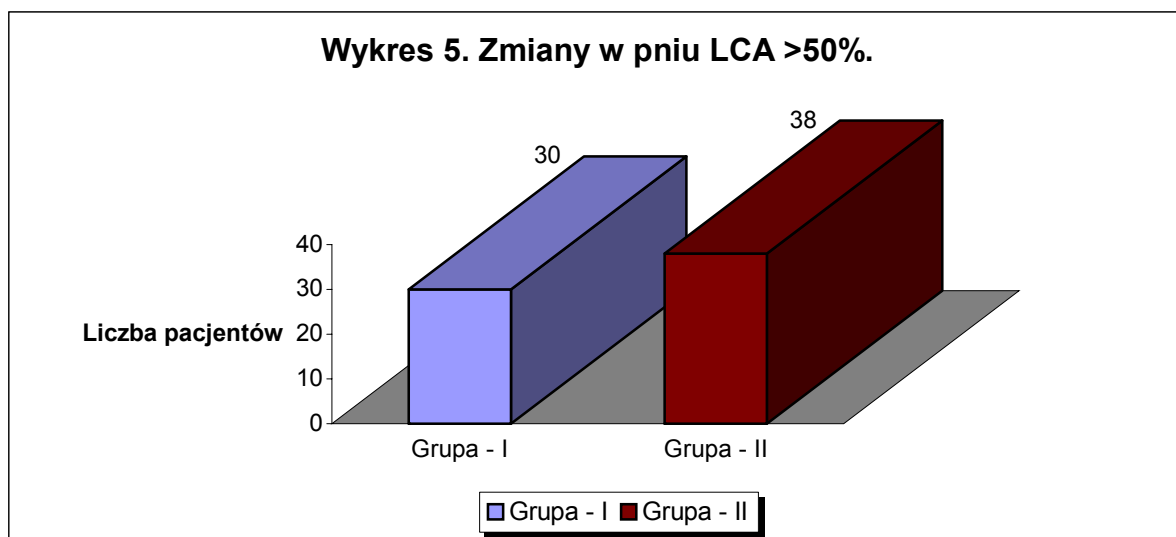


Zmiany w naczyniach wieńcowych:

W obu grupach, podczas wykonywania koronarografii, stwierdzano zmiany w pniu lewej tętnicy wieńcowej (LCA) większe od 50%. Liczba pacjentów w grupie I z takimi zmianami była podobna do pacjentów z grupy II (tabela nr 6 i wykres nr 5). Odsetek pacjentów z krytycznym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej był stosunkowo wysoki.

Tabela 6. Porównanie zmian w pniu lewej tętnicy wieńcowej w obu grupach.

	<i>Grupa – I (%)</i>	<i>Grupa – II (%)</i>	<i>p</i>
Zwężenie pnia > 50%	30 [19,87]	38 [24,68]	ns

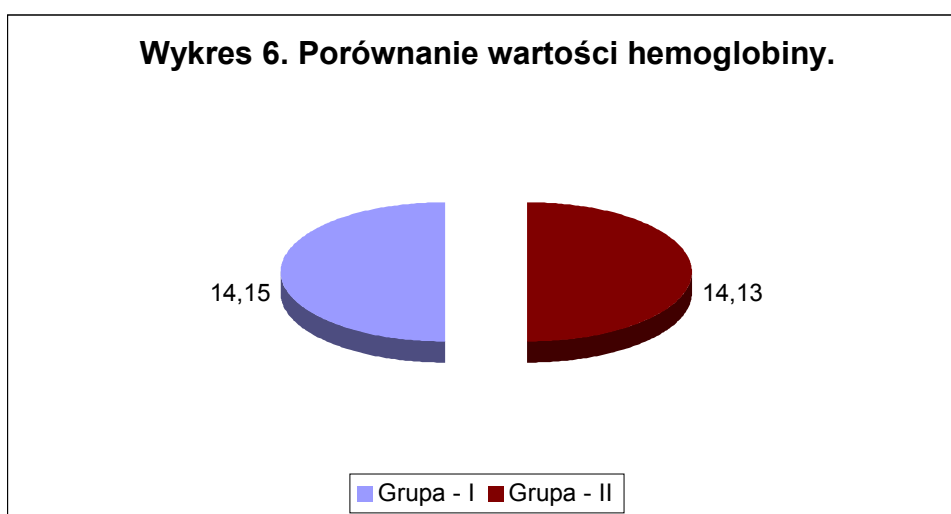


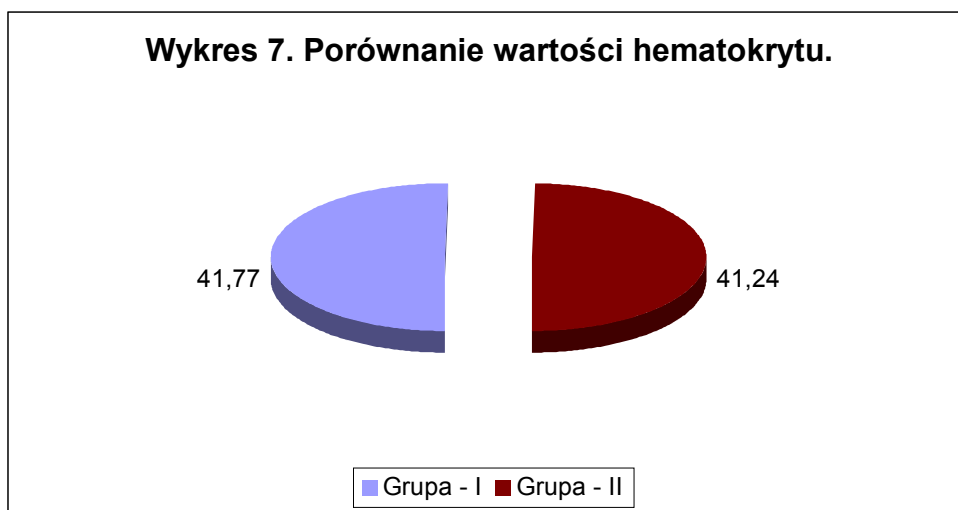
Stężenie hemoglobiny i hematokryt:

Wyjściowe wartości stężenia hemoglobiny (Hb) i hematokryt (Hct) krwi u pacjentów badane przed operacją w obu grupach były zbliżone, bez istotnej różnicy statystycznej (tabela nr 7 i wykres nr 6 i 7).

Tabela 7. Średnie wartości stężenia hemoglobiny i hematokrytu w obu grupach.

	<i>Grupa – I (SD)</i>	<i>Grupa – II (SD)</i>	<i>p</i>
Stężenie Hb (g/dl)	14,15 [1,11]	14,13 [1,26]	ns
Hct (%)	41,77 [3,23]	41,24 [3,54]	ns



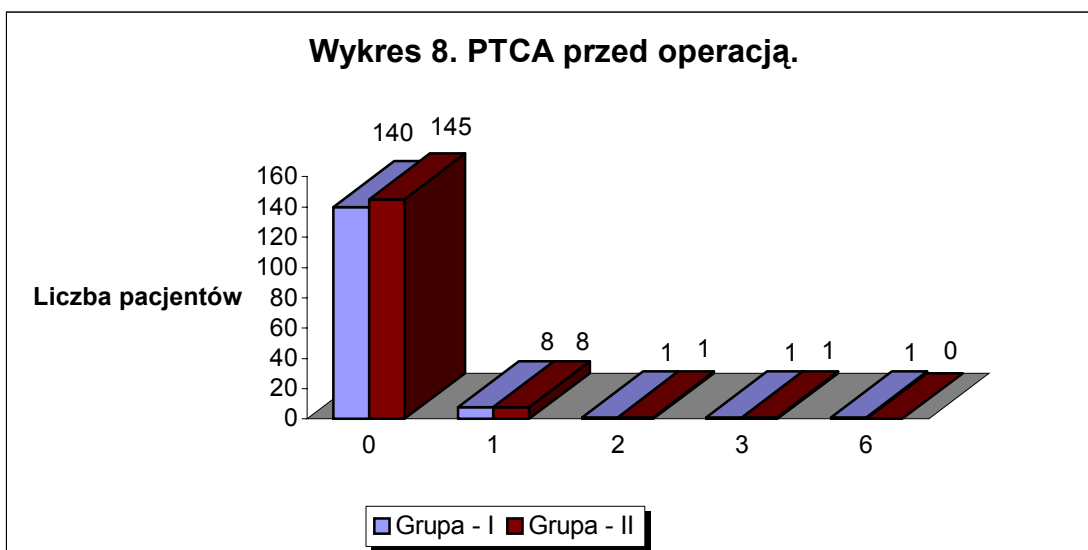


Przezskórna plastyka tętnic wieńcowych - PTCA:

Coraz większa liczba pacjentów z chorobą wieńcową, zakwalifikowanych do operacji pomostowania tętnic wieńcowych ma wcześniej wykonaną przezskórną plastykę tętnic wieńcowych (PTCA). Liczba pacjentów, u których wykonano PTCA przed operacją była zbliżona w obu grupach. Na uwagę zasługuje pacjent z grupy I, u którego wykonano sześciokrotnie razy zabieg PTCA (tabela nr 8 i wykres nr 8).

Tabela 8. Porównanie ilości procedur PTCA wykonanych przed operacją u pacjentów w obu grupach.

<i>Ilość PTCA</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>6</i>	<i>p</i>
Grupa – I (liczba pacjentów)	140	8	1	1	1	ns
Grupa – II (liczba pacjentów)	145	8	1	1	0	

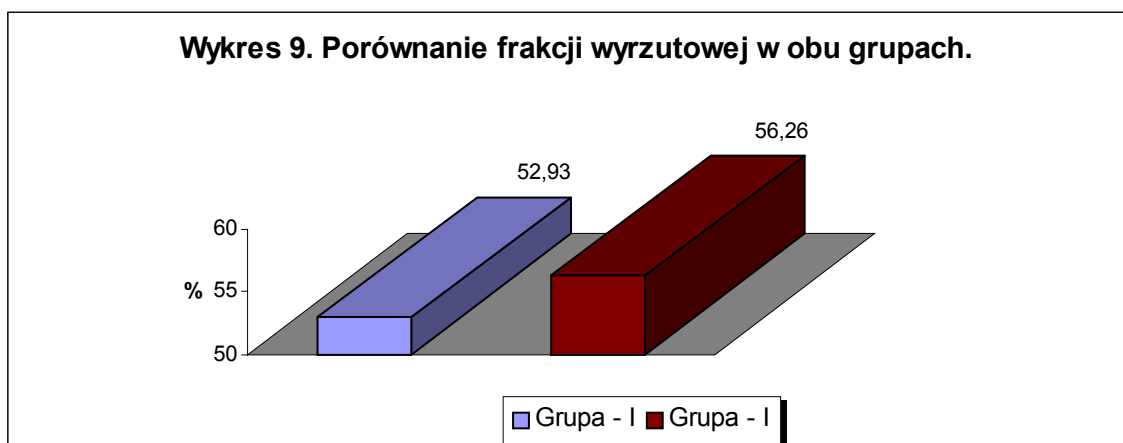


Frakcja wyrzutowa lewej komory - EF:

Jednym z kryteriów kwalifikacji pacjentów do badań była frakcja wyrzutowa lewej komory (EF) oceniana podczas badania echokardiograficznego lub wentrykulografii. Do analizy byli włączeni pacjenci z EF większą od 30 %. Średnia wartość tego parametru w obu grupach nie miała cech istotności statystycznej (tabela nr 9 i wykres nr 9).

Tabela 9. Porównanie frakcji wyrzutowej w obu grupach.

	<i>Grupa – I (SD)</i>	<i>Grupa – I (SD)</i>	<i>p</i>
EF (%)	52,93 [10,33]	56,26 [9,63]	0,0054

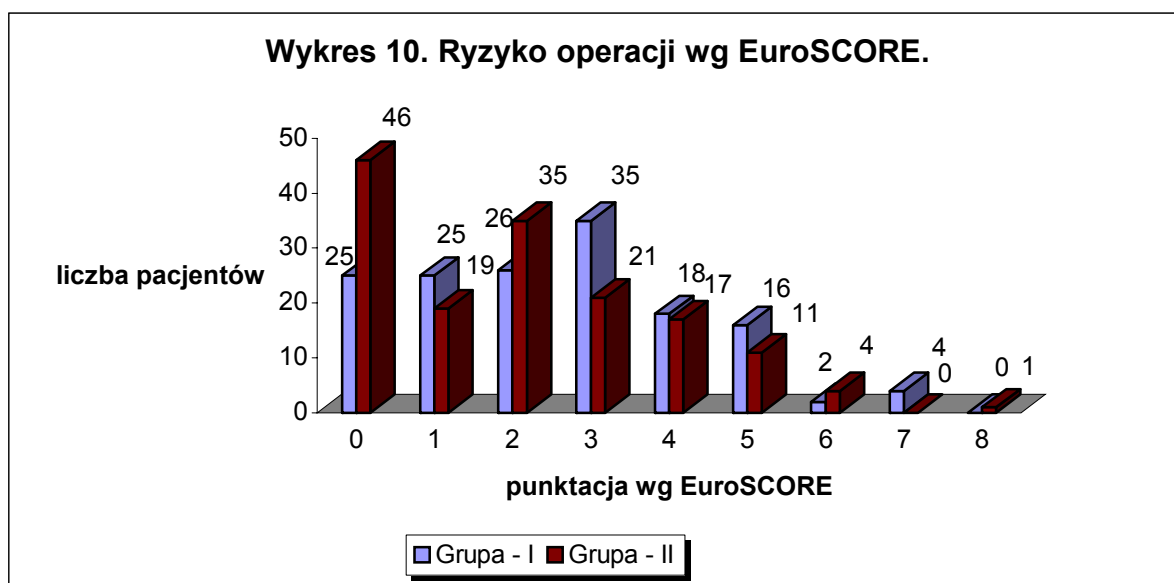


Ocena ryzyka operacji na podstawie skali EuroSCORE:

Dla oceny ryzyka operacji zastosowano skalę EuroSCORE. Średnia wartość ryzyka operacji była większa dla pacjentów z grupy I, osiągając wartość istotną statystycznie (tabela nr10 i wykres nr 10). Jednak średnia wartość ryzyka operacji była w obu grupach mała, co wynikało z założeń kwalifikacji pacjentów do badań.

Tabela 10. Średnia wartość ryzyka operacji według skali EuroSCORE.

	<i>Grupa – I (SD)</i>	<i>Grupa – I (SD)</i>	<i>p</i>
EuroSCORE	2,48 [1,78]	1,99 [1,79]	0,0127

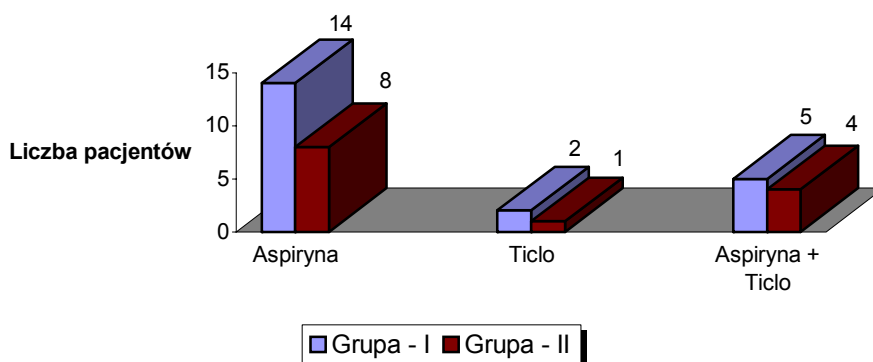
**Stosowanie leków przeciwpłytkowych:**

Niewielka liczba pacjentów przed operacją stosowała leki przeciwpłytkowe. Nieco więcej takich pacjentów było w grupie I, ale różnica ta nie była istotna (tabela nr 11 i wykres 11).

Tabela 11. Liczba pacjentów w poszczególnych grupach otrzymujących leki przeciwkrzepliwe.

	<i>Grupa – I (%)</i>	<i>Grupa – II (%)</i>	<i>p</i>
Aspiryna	14 [9,27]	8 [5,19]	ns
Ticlopidyna	2 [1,32]	1 [0,65]	ns
Aspiryna + Ticlopidyna	5 [3,31]	4 [2,6]	ns

Wykres 10. Pacjenci, którzy otrzymywali aspirynę lub/i ticlo przed operacją.



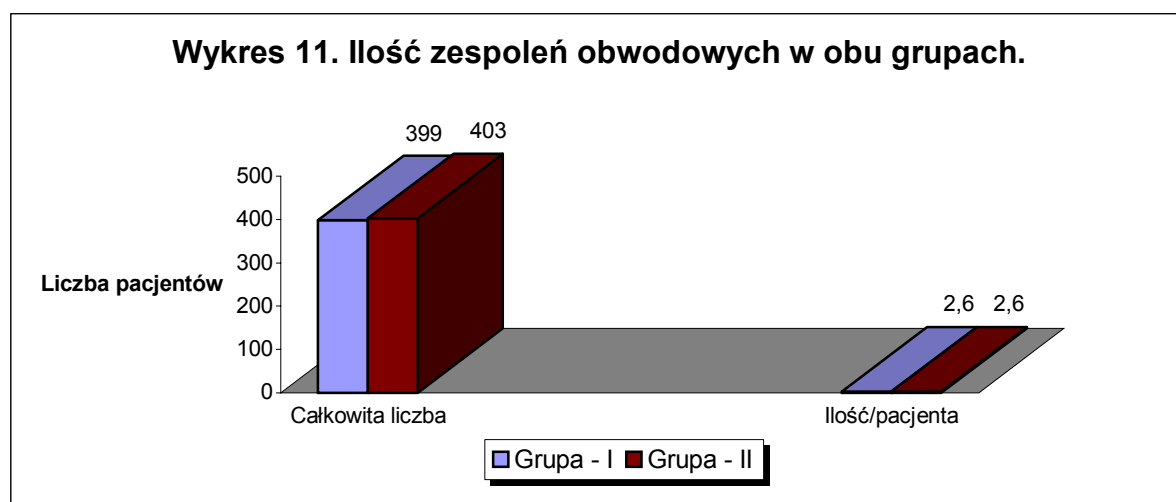
CHARAKTERYSTYKA ŚRÓDOPERACYJNA

Liczba zespołów obwodowych:

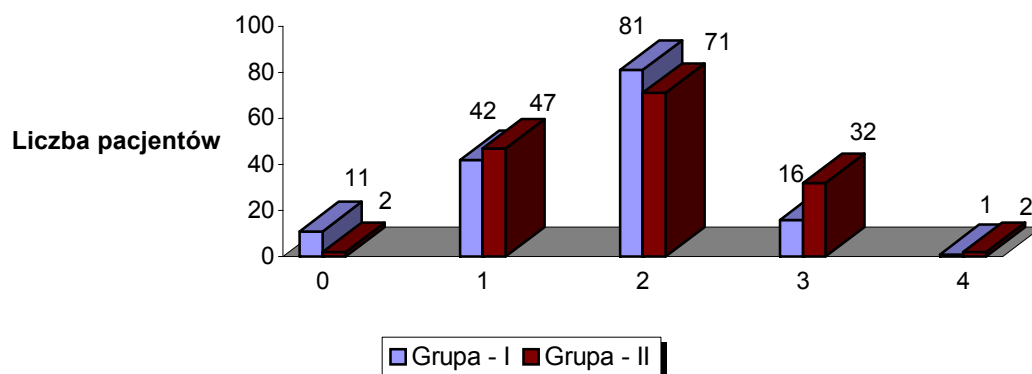
Ilość pomostów wykonana w obu grupach była zbliżona, a zatem liczba pomostów przypadająca na jednego pacjenta była podobna (tabela nr 12 i wykresy nr 11). U pacjentów w grupie I istotnie więcej do pomostowania tętnic wieńcowych używano materiału tętniczego (tabela nr 12 i wykresy nr 12 i 13). Najczęściej wykonywano 3 pomosty u jednego pacjenta (wykres nr 14).

Tabela 12. Liczba i rodzaj pomostów obu grupach.

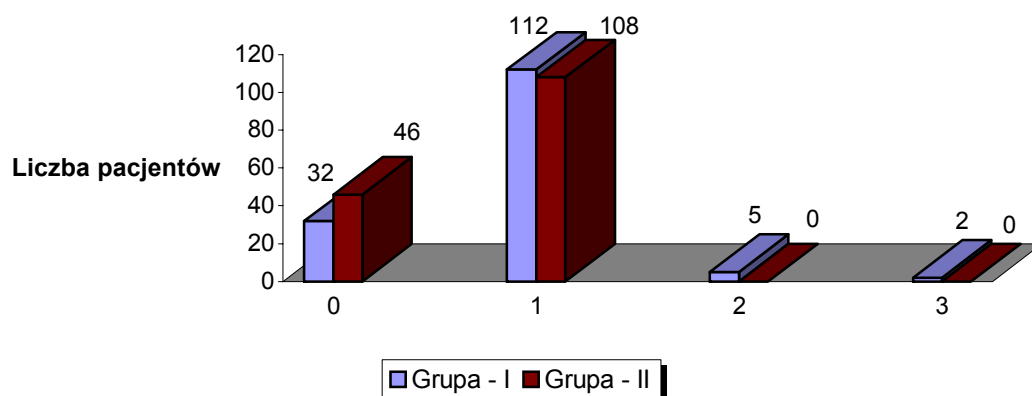
	<i>Grupa – I</i>	<i>Grupa – II</i>	<i>p</i>
Całkowita liczba pomostów	399	403	ns
Liczba pomostów na jednego pacjenta	2,6	2,6	ns
Liczba pomostów tętniczych na jednego pacjenta	0,85 [0,53]	0,7 [0,50]	p=0,0209
Liczba pomostów żylnych na jednego pacjenta	1,7 [0,78]	1,9 [0,78]	ns



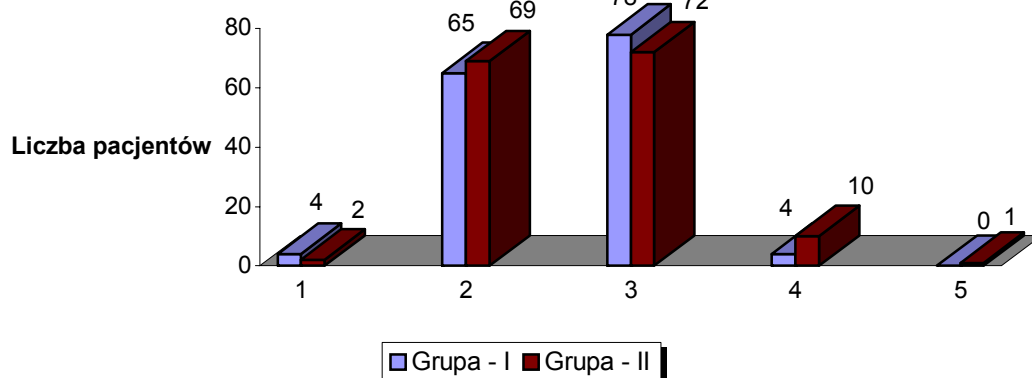
Wykres 12. Ilość pomostów żylnych w obu grupach.



Wykres 13. Ilość pomostów tętniczych w obu grupach.



Wykres 14. Rozkład liczby pomostów na jednego pacjenta.

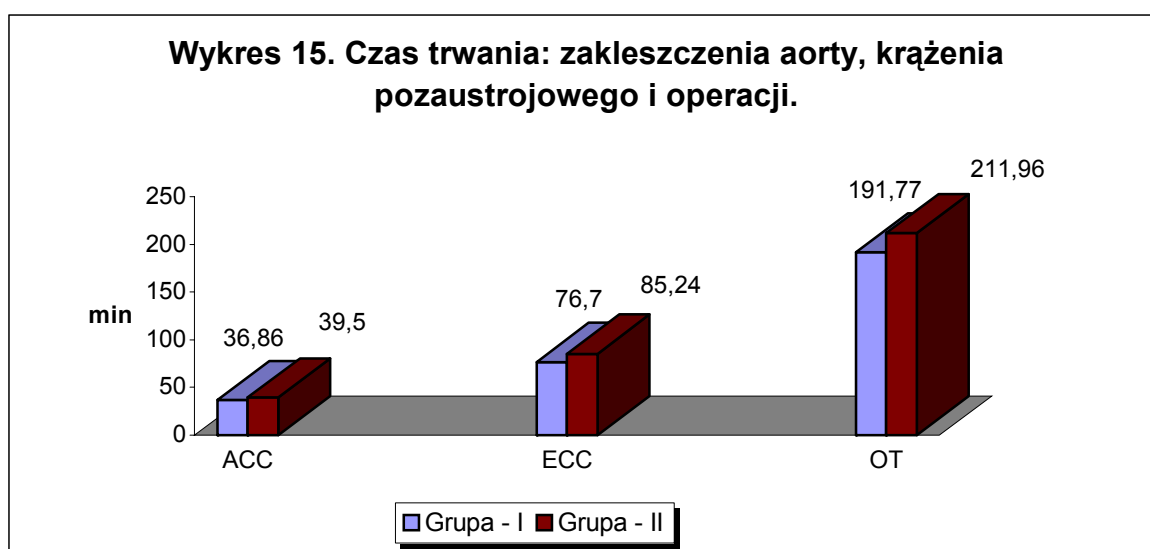


Czas zakleszczenia aorty, krążenia pozaustrojowego i operacji:

Średni czas zakleszczenia aorty (ACC) w obu grupach nie różnił się istotnie statystycznie, natomiast średni czas trwania krążenia pozaustrojowego (CPB) jak i średni czas trwania operacji (OT) był krótszy w grupie I i różnił się statystycznie znamienne w porównaniu z grupą II (tabela nr 13 i wykres nr 15).

Tabela 13. Porównanie średniego czasu trwania zakleszczenia aorty, krążenia pozaustrojowego i operacji.

	Grupa I – (SD)	Grupa II – (SD)	p
ACC (min)	36,86 [13,44]	39,5 [14,24]	ns
CPB (min)	76,7 [21,9]	85,24 [27,91]	p=0,0177
OT (min)	191,77 [39,57]	211,96 [45,9]	p=0,004

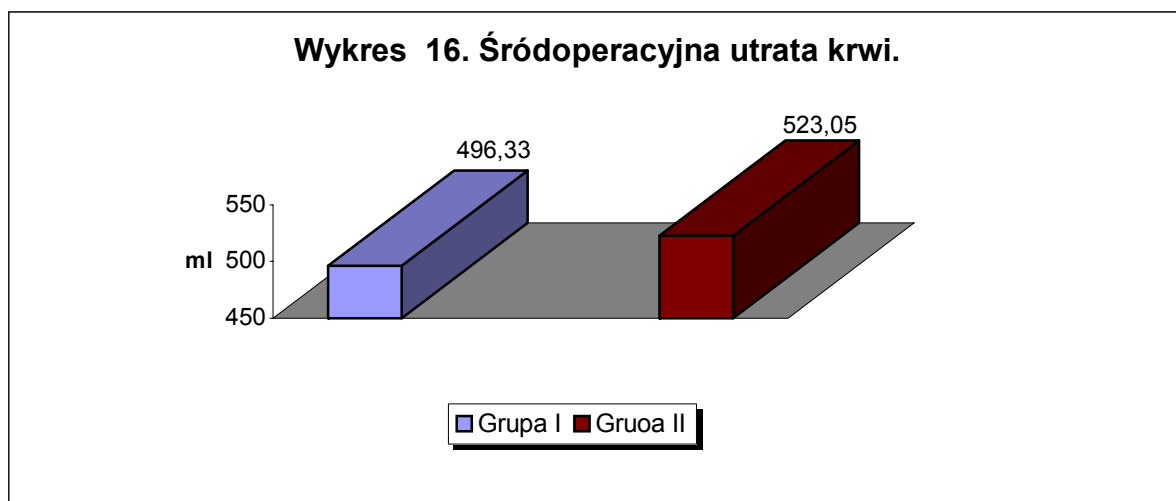


Śródoperacyjna utrata krwi:

Średnia utrata krwi podczas operacji była mniejsza w grupie I niż w II i różniła się istotnie statystycznie (tabela nr 14 i wykres nr 16).

Tabela 14. Porównanie śródoperacyjnej utraty krwi.

	<i>Grupa – I (SD)</i>	<i>Grupa – II (SD)</i>	<i>p</i>
Utrata krwi (ml)	496,33 [126,8]	523,05 [123,69]	p=0,0389

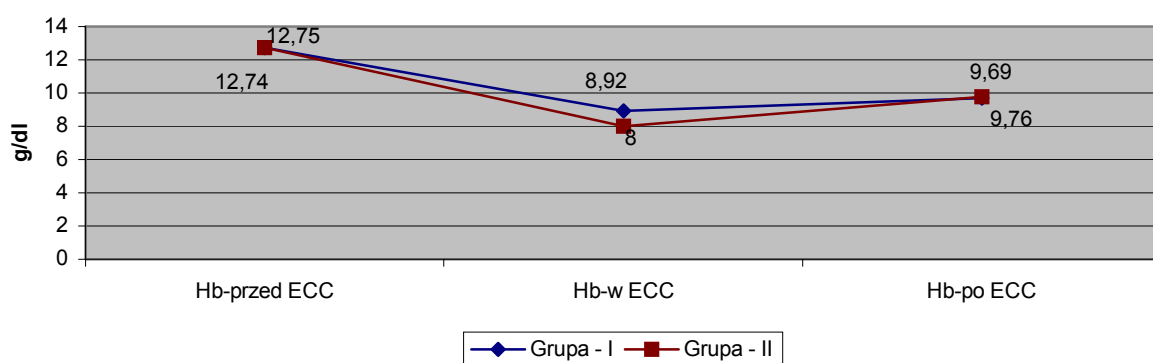
**Ocena wartości hemoglobiny i hematokrytu:**

Podczas operacji oceniano parametry morfologiczne krwi tj. wartość hemoglobiny (Hb) oraz hematokryt (Hct), stwierdzając różnicę istotną statystycznie dla stężenia Hb mierzonej w trakcie trwania krążenia pozaustrojowego (ECC). Wartości oceniane przed i po ECC nie różniły się istotnie (tabela nr 15 i wykresy nr 17 i 18).

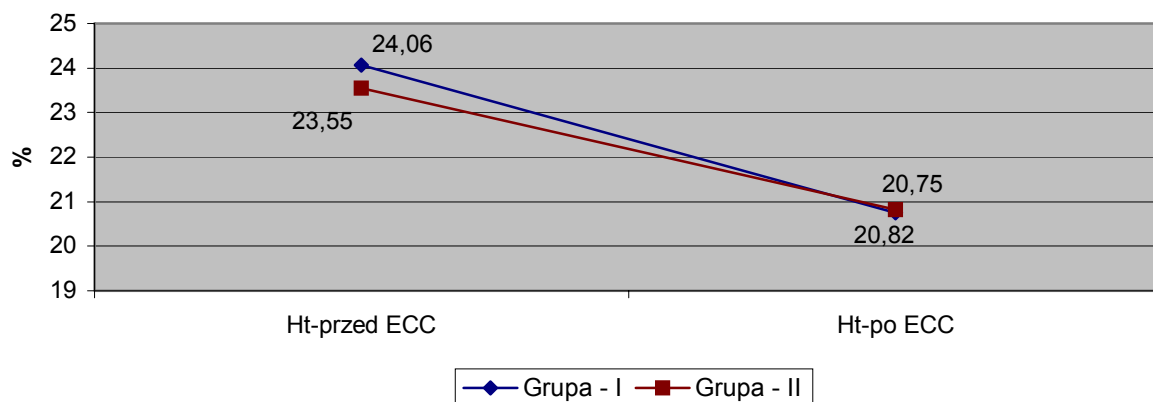
Tabela 15. Porównanie średnich wartości stężeń Hb i Hct podczas operacji.

	<i>Grupa – I (SD)</i>	<i>Grupa – II (SD)</i>	<i>p</i>
Hb – przed ECC	12,75 [1,23]	12,74 [1,44]	ns
Hb – w ECC	8,92 [1,3]	8,00 [1,22]	p=0,0000
Hb – po ECC	9,69 [1,15]	9,76 [1,11]	ns
Ht – przed ECC	24,06 [1,84]	23,55 [1,95]	ns
Ht – po ECC	20,75 [1,94]	20,82 [1,78]	ns

Wykres 17. Porównanie średnich wartości Hb podczas operacji.



Wykres 18. Porównanie średnich wartości Hct podczas operacji.

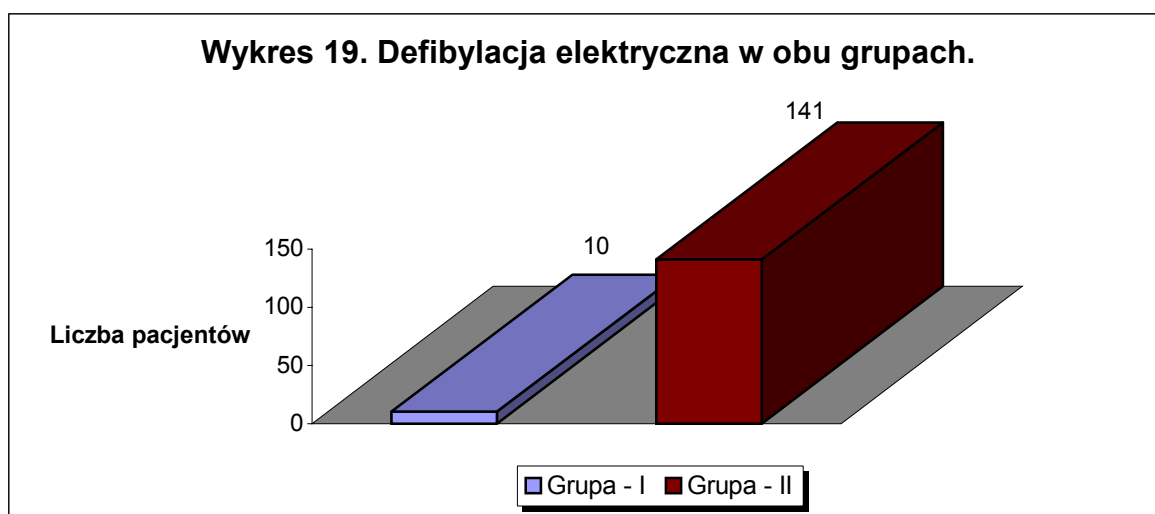


Defibrylacja elektryczna:

Jeżeli po odkleszczeniu aorty nie następował samoistny powrót akcji serca stosowano defibrylację elektryczną. Zdecydowanie większa liczba pacjentów w grupie II wymagała defibrylacji (tabela nr 16 i wykres nr 19). Różnica ta była istotna statystycznie. Ponadto u jednego pacjenta czasami trzeba było wykonać defibrylację kilkakrotnie.

Tabela 16. Porównanie liczby pacjentów, u których stosowano defibrylację elektryczną.

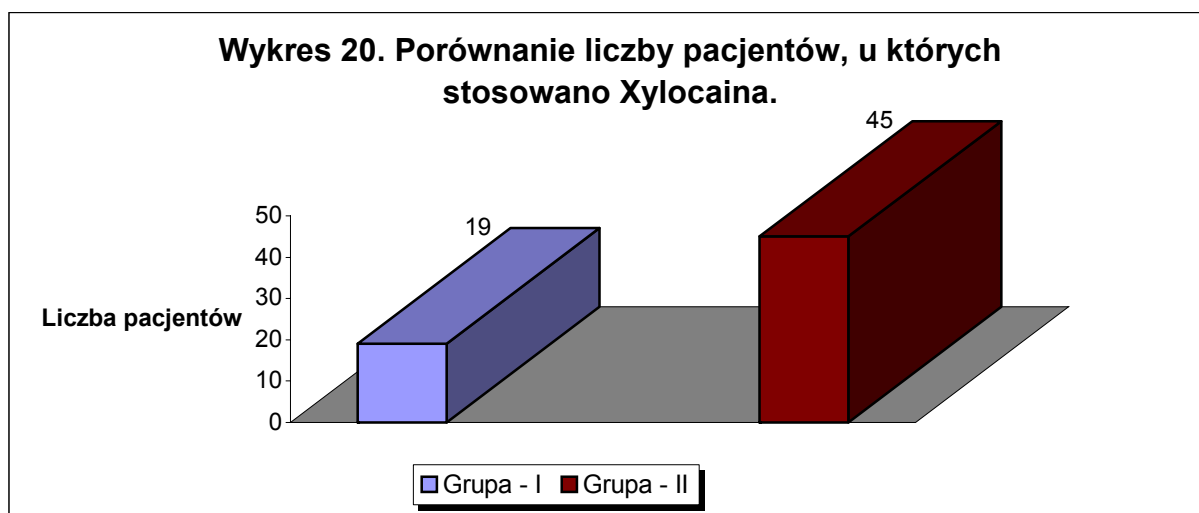
	<i>Grupa – I (%)</i>	<i>Grupa – II (%)</i>	<i>p</i>
Defibrylacja elektryczna (liczba pacjentów)	10 [6,62]	141 [91,56]	p=0,000

**Leki antyarytmiczne:**

Pacjenci w grupie II częściej wymagali stosowania Xylocainy ze względu na komorowe zaburzenia rytmu, występujące po odkleszczeniu aorty (tabela nr 17 i wykres nr 20). Różnica ta była istotna statystycznie.

Tabela 17. Porównanie liczby pacjentów, u których stosowano Xylocainę.

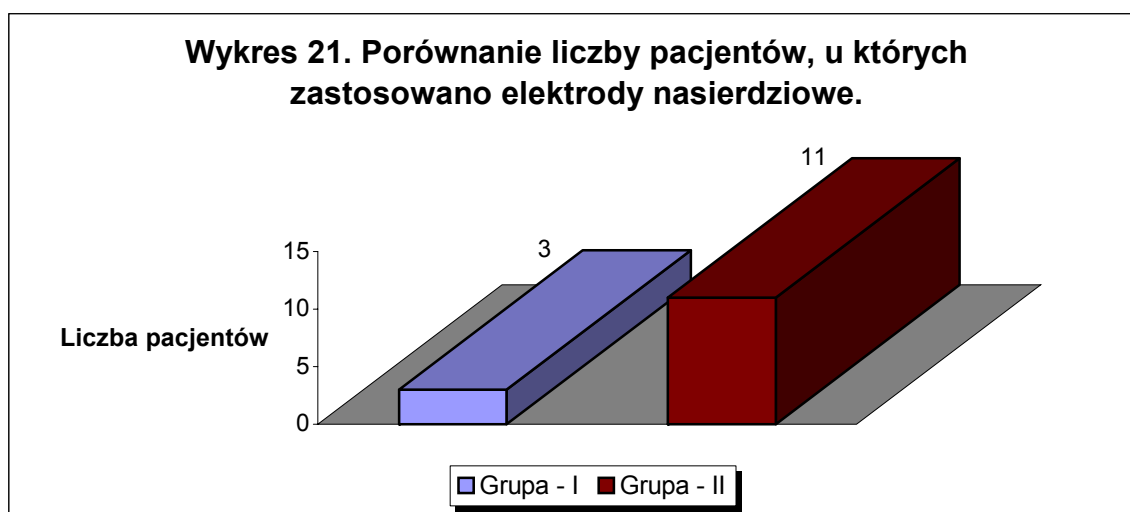
	Grupa – I (%)	Grupa – II (%)	p
Xylocaina (liczba pacjentów)	19 [12,58]	45 [29,22]	p=0,000

**Elektrody nasierdziowe:**

Po przywróceniu akcji serca, u niektórych pacjentów pojawiał się blok przedsionkowo-komorowy II lub III° z wolną akcją. U tych pacjentów naszywano elektrody nasierdziowe. Więcej elektrod nasierdziowych użyto w grupie II, a różnica ta była istotna statystycznie (tabela nr 18 i wykres nr 21).

Tabela 18. Porównanie liczby pacjentów, u których stosowano elektrody nasierdziowe.

	Grupa – I (%)	Grupa – II (%)	p
Elektrody nasierdziowe (liczba pacjentów)	3 [1,99]	11 [7,14]	p=0,031

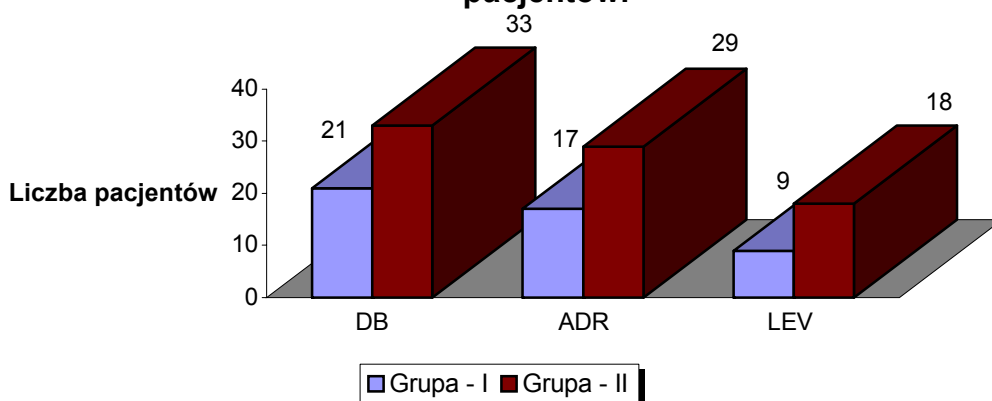


Stosowanie amin katecholowych:

Po odłączeniu krążenia pozaustrojowego niektórzy pacjenci wymagali podłączenia leków inotropowych tj. Dobutrex (DB), Adrenalina (ADR) i Levonor (LEV). W grupie II częściej stosowano leki inotropowe, aczkolwiek różnica ta nie była istotna statystycznie (tabela nr 19 i wykres nr 22).

Tabela 19. Liczba pacjentów, u których stosowano aminy katecholowe w obu grupach.

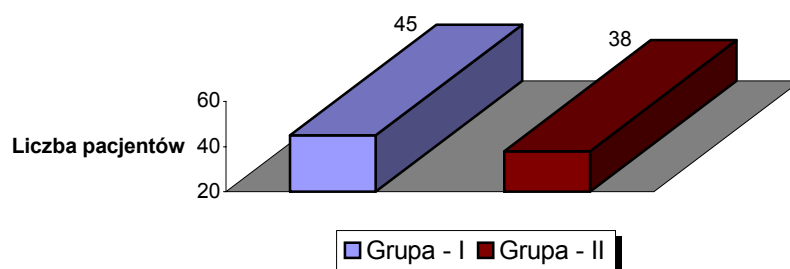
	<i>Grupa – I (%)</i>	<i>Grupa – II (%)</i>	<i>p</i>
DB	21 [14,00]	33 [21,57]	ns
ADR	17 [11,33]	29 [18,83]	ns
LEV	9 [6,00]	18 [11,69]	ns

Wykres 22. Stosowanie amin katecholowych w obu grupach pacjentów.**Stosowanie Ephedryny:**

Podczas operacji, w trakcie krążenia pozaustrojowego, stosowano Ephedrynę częściej u pacjentów w grupie I, lecz różnica ta nie była znamienna (tabela nr 20 i wykres nr 23).

Tabela 20. Częstość stosowania Ephedryny w obu grupach.

	<i>Grupa – I (%)</i>	<i>Grupa – II (%)</i>	<i>p</i>
Ephedryna (liczba pacjentów)	45 [30,00]	38 [24,84]	ns

Wykres 23. Częstość stosowania Ephedryny w obu grupach.

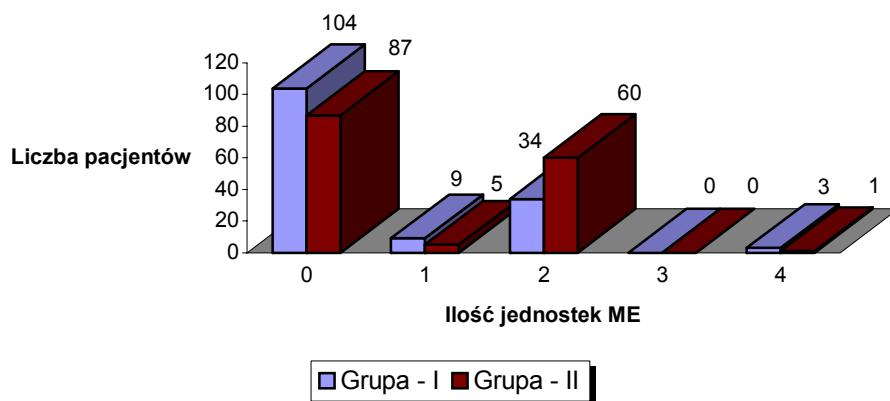
Przetoczenia preparatów krwi:

Ilość jednostek masy erytrocytarnej (ME) przetoczonych podczas operacji była znamienne większa w grupie II. Świeżo mrożone osocze [FFP] przetoczono tylko u pacjentów z grupy I. Mimo tego, że ilość przetoczonych jednostek była mała, różnica była znamienna. Ilość przetoczeń krwi własnej – autotransfuzji również była niska (tabela nr 21 i wykresy nr 24, 25, 26).

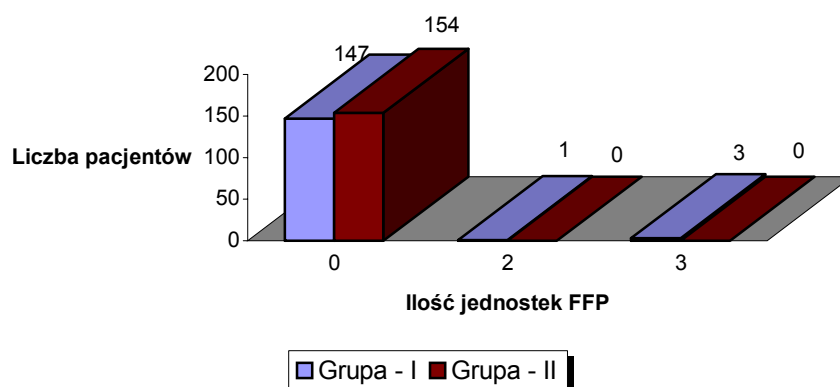
Tabela 21. Porównanie ilości przetoczeń preparatów.

	Grupa – I (SD)	Grupa – II (SD)	p
Ilość jednostek ME przetoczonych podczas operacji	89	129	-
Ilość jednostek ME przypadających na pacjenta	0,59 [0,97]	0,84 [1,00]	p=0,0173
Ilość jednostek FFP przetoczonych podczas operacji	11	0	-
Ilość jednostek FFP przypadających na pacjenta	0,07 [0,45]	0	p=0,0424
Ilość autotransfuzji	16	9	-
Ilość autotransfuzji przypadających na pacjenta	0,11 [0,31]	0,06 [0,26]	ns

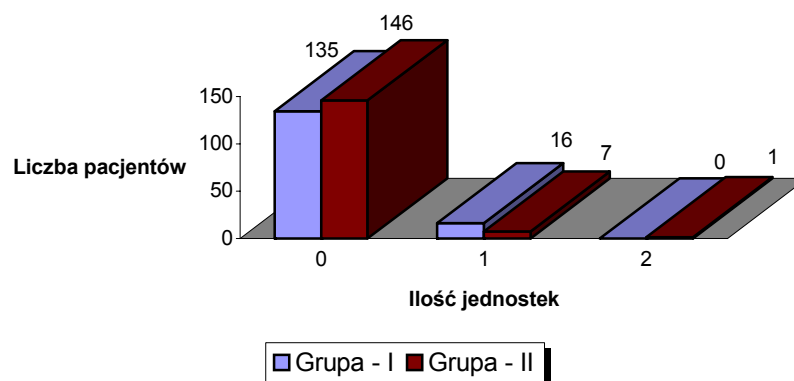
Wykres 24. Ilość jednostek ME przetoczonych podczas operacji.



Wykres 25. Ilość jednostek FFP przetoczonych podczas operacji



Wykres 26. Ilość autotransfuzji podczas operacji.



WCZESNY OKRES POOPERACYJNY

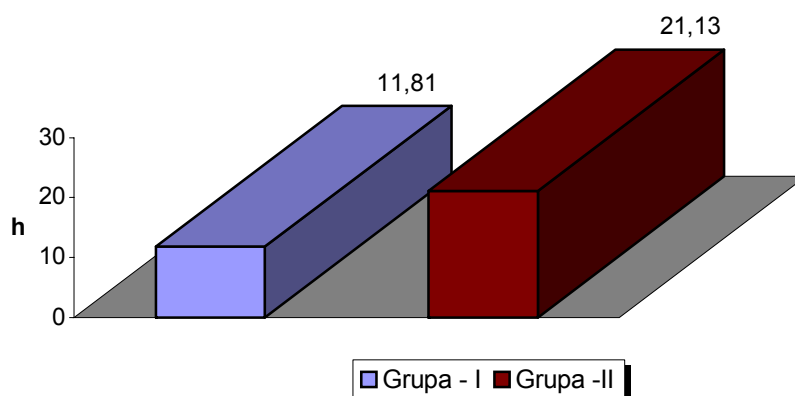
Czas intubacji:

W grupie II średni czas stosowania sztucznej wentylacji był istotnie dłuższy niż w grupie I (tabela nr 22 i wykres nr 27). U 14 pacjentów z grupy II czas trwania mechanicznej wentylacji trwał ponad 24 godziny (Tabela nr 22).

Tabela 22. Porównanie czasu intubacji na oddziale intensywnej terapii.

	<i>Grupa – I</i>	<i>Grupa – II</i>	<i>p</i>
Czas intubacji – h (SD)	11,81 [5,65]	21,13 [52]	p=0,0048
Liczba pacjentów, u których czas intubacji > 24 h (%)	3 [2]	14 [9]	p=0,011

Wykres 27. Czas intubacji w obu grupach.

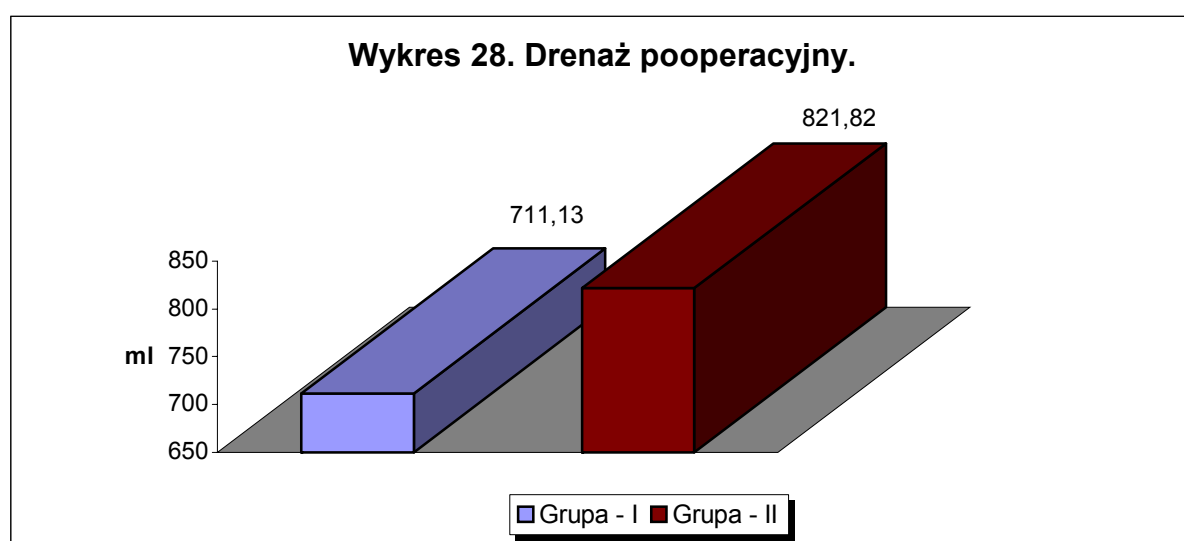


Ilość drenażu krwi po operacji:

Drenaż pooperacyjny był oceniany w pierwszych 20 godzinach po przewiezieniu pacjenta na Oddział Intensywnej Terapii (IT). W tym okresie średni drenaż krwi był istotnie większy w grupie II (tabela nr 23 i wykres nr 28).

Tabela 23. Porównanie średniego drenażu pooperacyjnego.

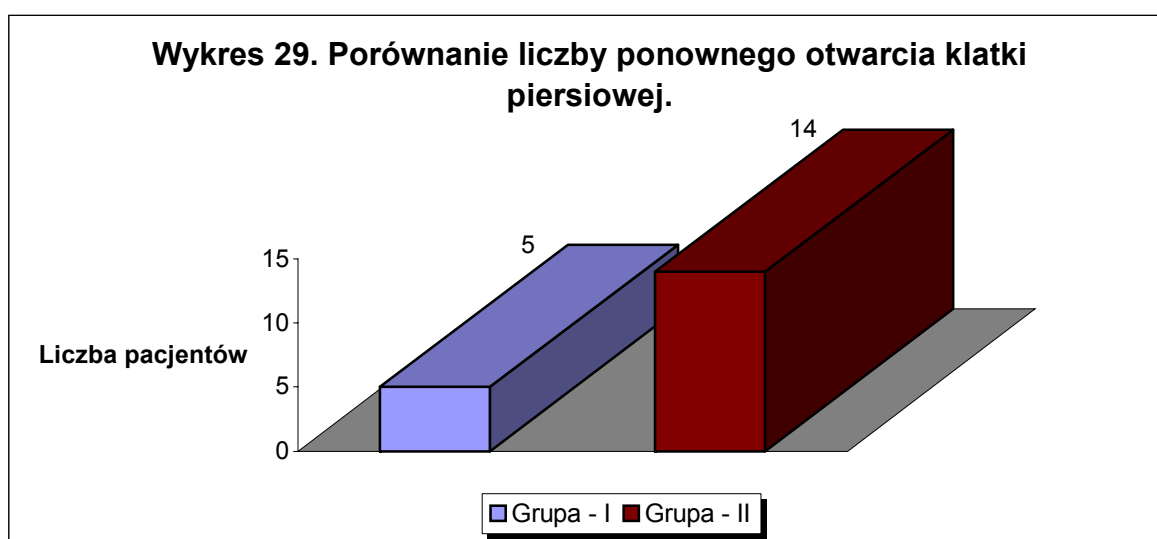
	<i>Grupa – I (SD)</i>	<i>Grupa – II (SD)</i>	<i>p</i>
Drenaż (ml)	711,13 [368,04]	821,82 [415,50]	p=0,0081

**Ponowne otwarcie klatki piersiowej:**

Ilość wykonanych retoraktomii, czyli ponownego otwarcia klatki piersiowej z powodu nadmiernego krwawienia pooperacyjnego była prawie trzykrotnie większa w grupie II, osiągając wartość zbliżoną do istotności statystycznej (tabela nr 24 i wykres nr 29).

Tabela 24. Porównanie ilości ponownego otwarcia klatki piersiowej.

	<i>Grupa – I (%)</i>	<i>Grupa – II (%)</i>	<i>p</i>
Powtórne otwarcie klatki piersiowej	5 [3,33]	14 [9,09]	p=0,056

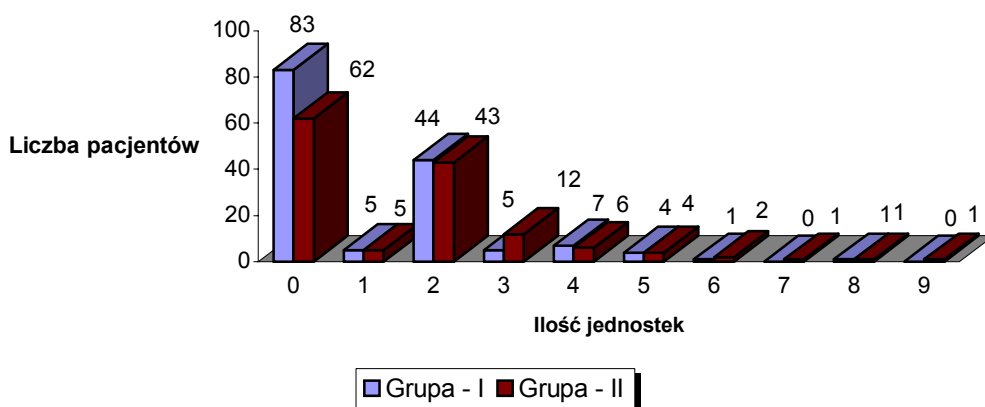
**Ilość przetoczeń preparatów krwi:**

Ilość preparatów krwi tj. masy erytrocytarnej (ME), świeżo mrożonego osocza (FFP) oraz preparaty koncentratu płytek, przetoczonych na Oddziale Intensywnej Terapii była większa w grupie II. Dla ilości jednostek masy erytrocytarnej różnica ta była zbliżona do istotności statystycznej [tabela nr 25 i wykresy nr 30, 31, 32].

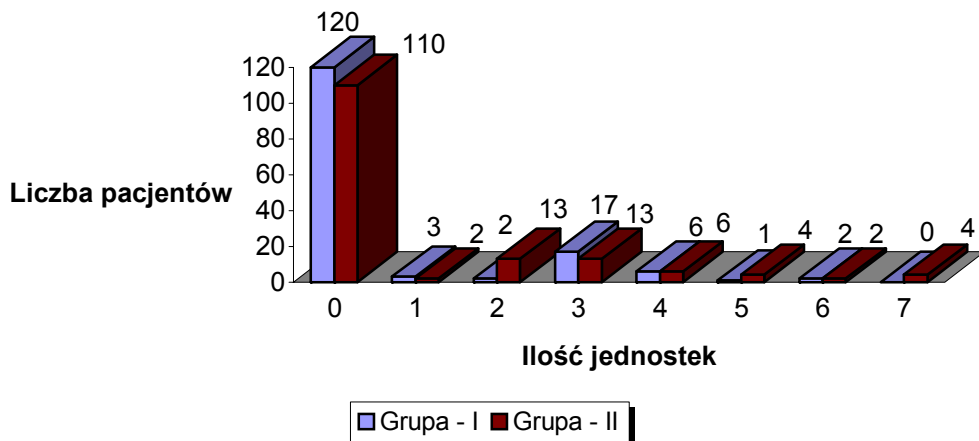
Tabela 25. Liczba przetoczyń preparatów krwi w poszczególnych grupach na IT.

	<i>Grupa – I (SD)</i>	<i>Grupa – II (SD)</i>	<i>p</i>
Ilość jednostek ME przetoczonych na IT	170	207	-
Ilość jednostek ME na pacjenta	1,13 [1,52]	1,51 [1,79]	p=0,0541
Ilość jednostek FFP przetoczonych na IT	99	151	-
Ilość jednostek FFP na pacjenta	0,66 [1,4]	0,98 [1,78]	ns
Ilość jednostek koncentratu płytek krwi przetoczonych na IT	5	9	-
Ilość jednostek koncentratu płytek krwi na pacjenta	0,03 [0,18]	0,05 [0,24]	ns

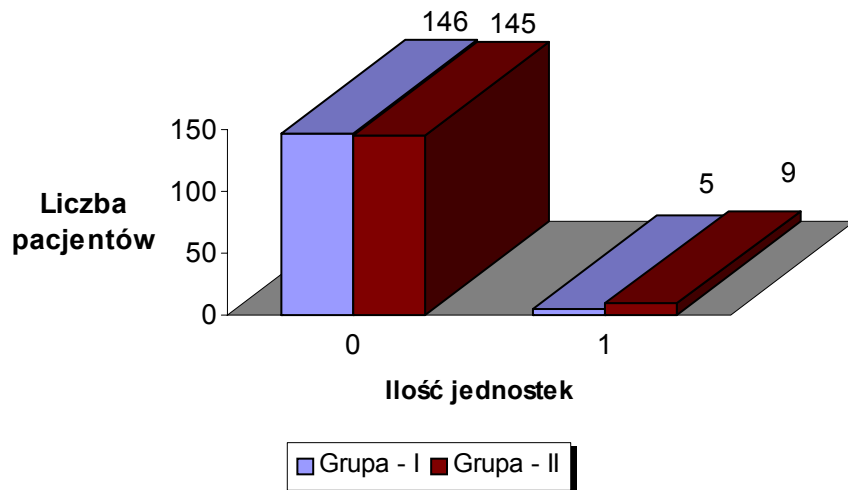
Wykres 30. Ilość jednostek ME przetoczonych na IT.



Wykres 31. Ilość jednostek FFP przetoczonych na IT.



Wykres 32. Ilość jednostek koncentratu płytek przetoczonych na IT.

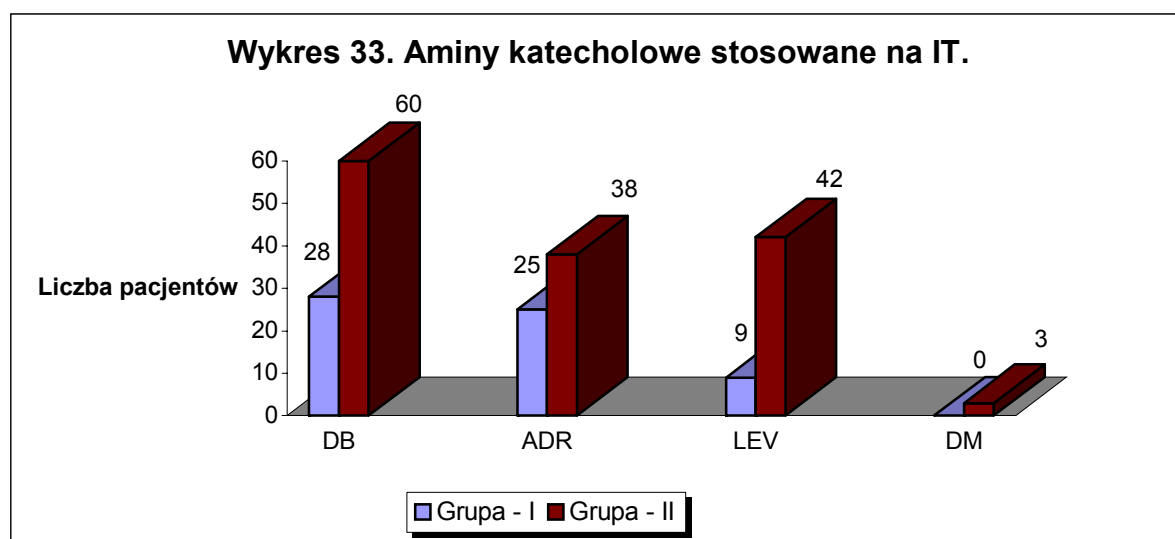


Stosowanie amin katecholowych:

Częstość stosowania leków inotropowych na Oddziale Intensywnej Terapii była większa w grupie II, osiągając istotność statystyczną dla Dobutrexu i Levonoru (tabela nr 26 i wykres nr 33).

Tabela 26. Porównanie liczby pacjentów, u których stosowano leki inotropowe w obu grupach.

	<i>Grupa – I (%)</i>	<i>Grupa – II (%)</i>	<i>p</i>
DB	28 [18,79]	60 [38,96]	p=0,0000
ADR	25 [16,56]	38 [24,68]	ns
LEV	9 [5,96]	42 [27,27]	p=0,0000
DM	0 [0,00]	3 [1,95]	ns

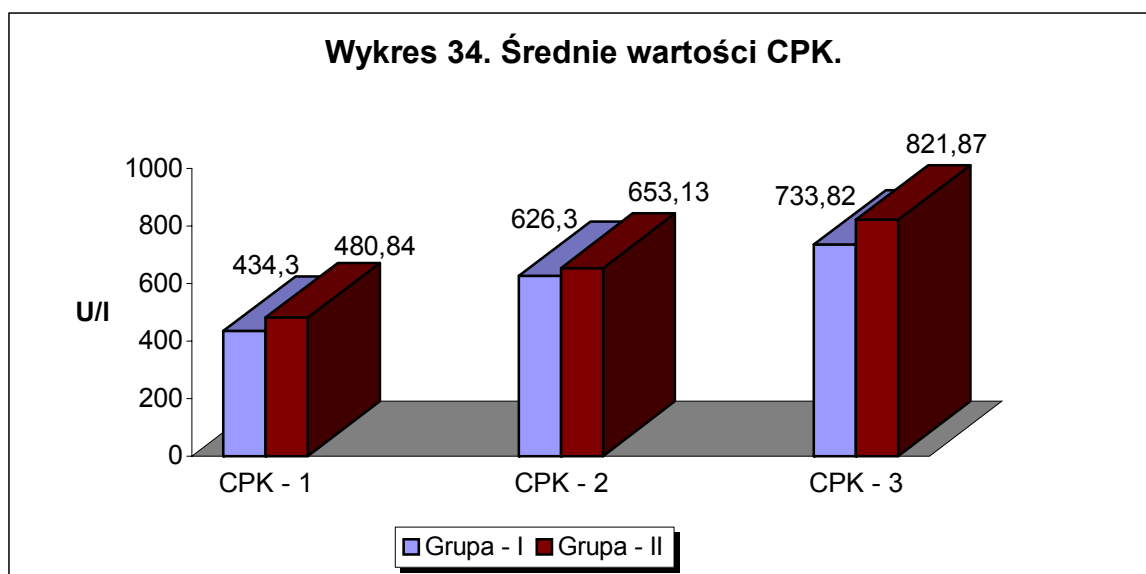
**Markery uszkodzenia mięśnia sercowego:**

Dla oceny uszkodzenia mięśnia sercowego w okresie pooperacyjnym, badano poziom biochemicznych markerów jego uszkodzenia w surowicy krwi. Wskaźniki enzymatyczne, do których należy kinaza fosfokreatyniny (CPK) i jej izoenzym specyficzny dla mięśnia sercowego (CK-MB), pobierano do pomiaru co 8 godzin w pierwszej dobie, zaś wskaźnik nieenzymatyczny, białko troponinę I (cTnI) pobierano pięciokrotnie w ciągu doby w 4, 8, 12, 16, i 24 godzinie, po przyjeździe pacjenta na Oddział Intensywnej Terapii. Średnie wartości dla CPK, CK-MB i cTnI były większe w grupie II, osiągając istotność statystyczną dla

pierwszego pomiaru CPK-1 i MB-1 oraz dla wszystkich pomiarów cTnI (tabele nr 27, 28 i wykresy nr 34, 35, 36).

Tabela 27. Średnie wartości dla CPK i CK-MB.

	<i>Grupa – I (SD)</i>	<i>Grupa – II (SD)</i>	<i>p</i>
CPK – 1	434,3 [296,55]	480,84 [288,40]	p=0,0381
CK-MB – 1	24,59 [12,43]	33,34 [24,00]	p=0,0001
CPK – 2	626,3 [492]	653,13 [463,95]	ns
CK-MB – 2	31,32 [26,64]	36,93 [33,78]	ns
CPK – 3	733,82 [583,36]	821,87 [606,63]	ns
CK-MB – 3	35,53 [35,69]	42,44 [43,62]	ns



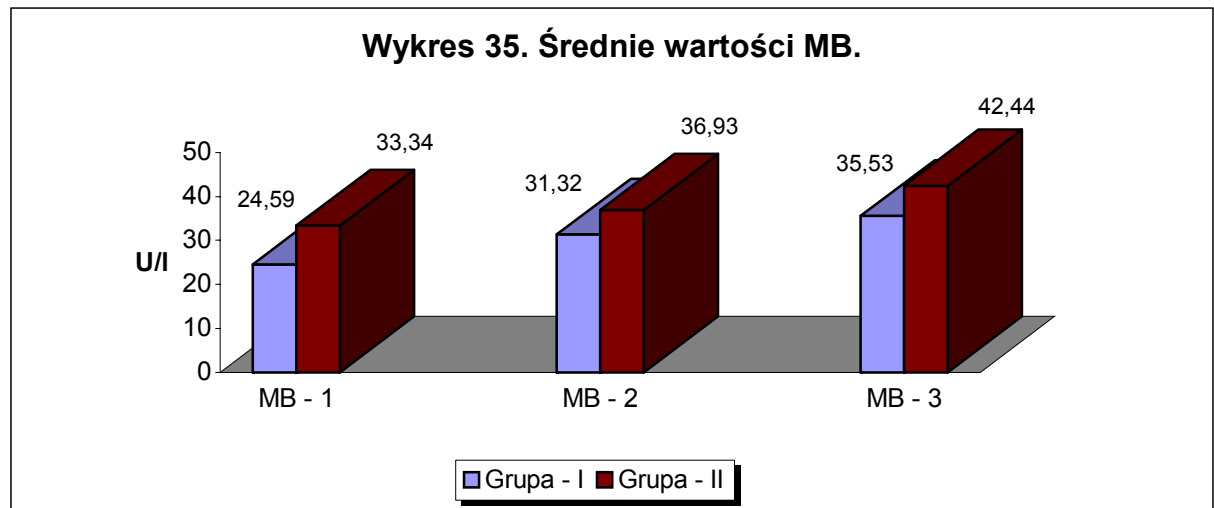
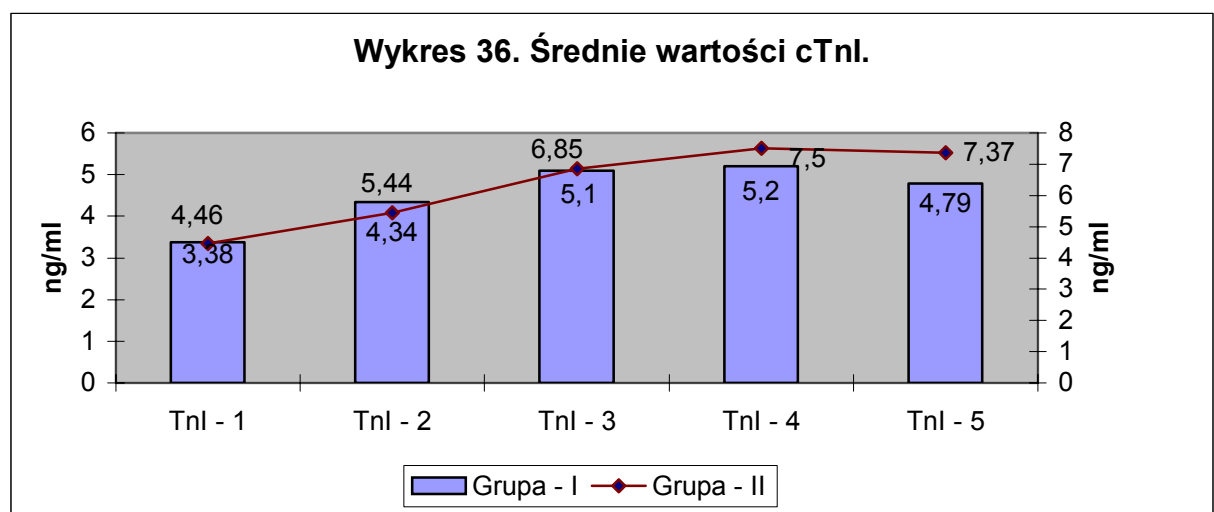


Tabela 28. Średnie wartości cTnI.

	<i>Grupa – I (SD)</i>	<i>Grupa – II (SD)</i>	<i>p</i>
cTnI – 1	3,38 [4,9]	4,46 [4,6]	p=0,0010
cTnI – 2	4,34 [8, 08]	5,44 [6,24]	p=0,0007
cTnI – 3	5,1 [11,09]	6,85 [11,35]	p=0,0005
cTnI – 4	5,2 [11,23]	7,5 [14,75]	p=0,0020
cTnI – 5	4,79 [10,10]	7,37 [16,70]	p=0,0013

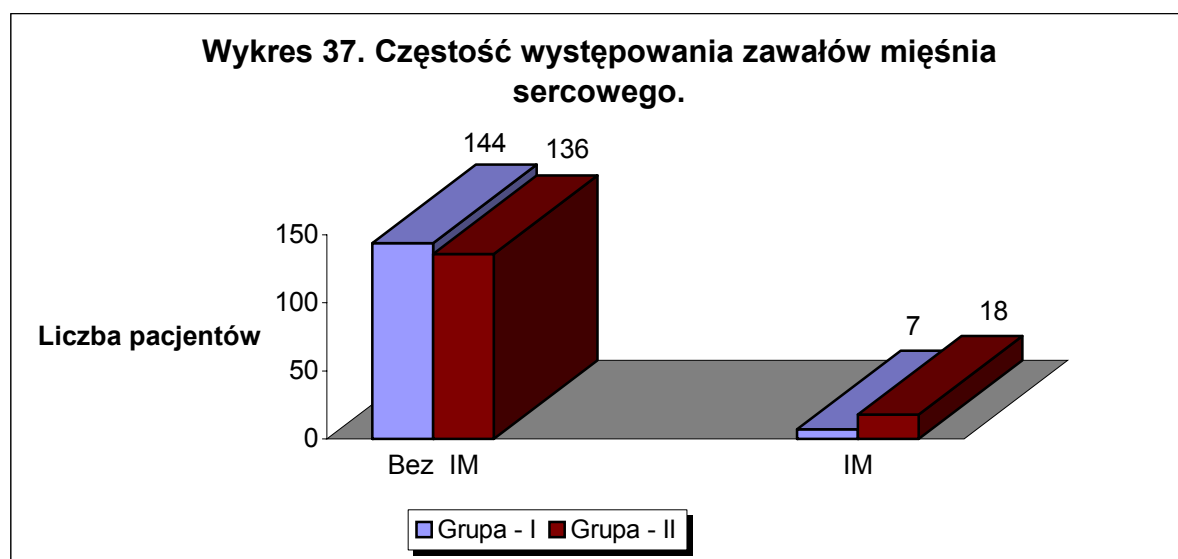


Zawał okołooperacyjny:

W grupie II ponad dwukrotnie częściej stwierdzano zawał okołooperacyjny i różnica ta osiągnęła znamienność statystyczną (tabela nr 29 i wykres nr 37).

Tabela 29. Częstość występowania zawału okołooperacyjnego.

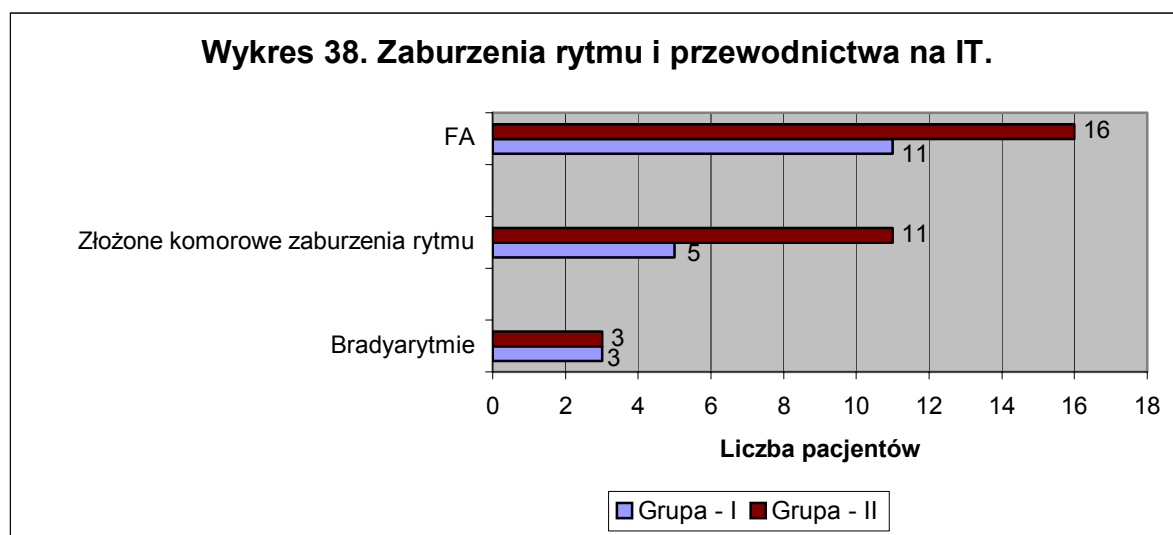
	<i>Grupa – I (%)</i>	<i>Grupa – II (%)</i>	<i>p</i>
Zawał okołooperacyjny (liczba pacjentów)	7 [4,64]	18 [11,69]	p=0,035

**Ocena zaburzeń rytmu serca:**

Podczas pobytu na oddziale IT u pacjentów z grupy II wystąpiło nieznacznie więcej zaburzeń rytmu wymagających leczenia, aczkolwiek różnica ta nie była istotna statystycznie (tabela nr 30 i wykres nr 38).

Tabela 30. Zestawienie zaburzeń rytmu i przewodzenia na IT wymagających leczenia.

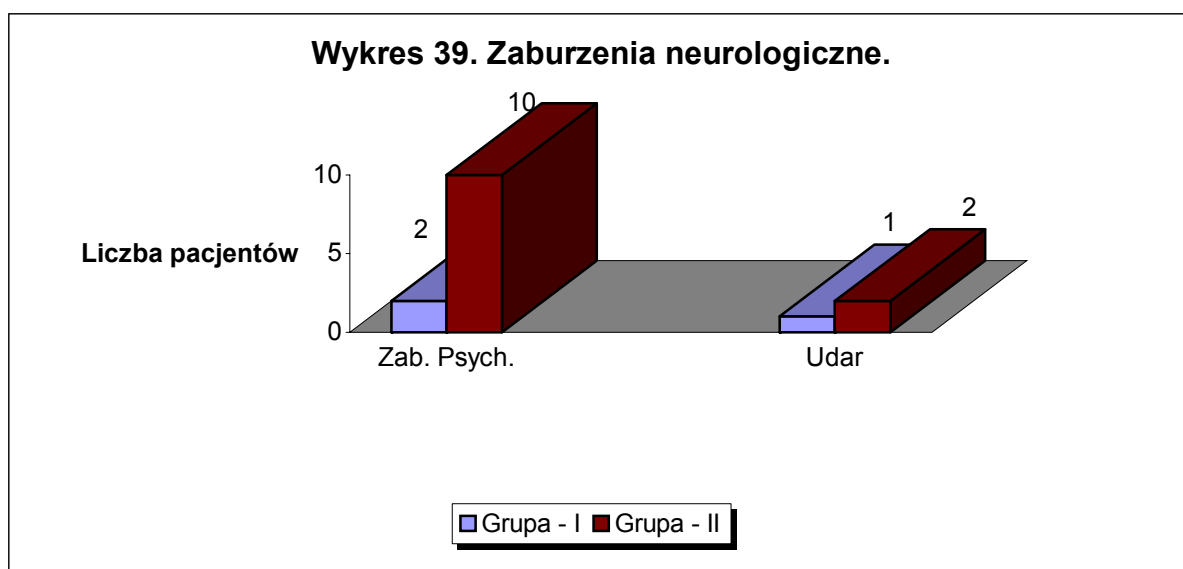
	<i>Grupa – I (%)</i>	<i>Grupa – II (%)</i>	<i>p</i>
Bradyarytmie	3 [1,99]	3 [1,95]	ns
Migotanie przedsionków	11 [7,28]	16 [10,39]	ns
Złożone komorowe zaburzenia rytmu	5 [3,31]	11 [7,14]	ns

**Ocena neurologiczna:**

Po operacji kardiochirurgicznej wyróżnia się dwa rodzaje zaburzeń neurologicznych: typ I – w którym stwierdza się udar mózgu i typ II – dotyczący funkcji poznawczych i pamięci. Jeżeli chodzi o typ I ilość pacjentów manifestująca tego typu objawy była zbliżona w obu grupach, bez istotności statystycznej. W przypadku zaburzeń typu II ilość pacjentów była większa w grupie II, osiągając znamienność statystyczną (tabela nr 31 i wykres nr 39).

Tabela 31. Porównanie zaburzeń neurologicznych.

	<i>Grupa – I (%)</i>	<i>Grupa – II (%)</i>	<i>p</i>
Zaburzenia psychiczne (liczba pacjentów)	2 [1,32]	10 [6,49]	p=0,035
Udar (liczba pacjentów)	1 [0,66]	2 [1,30]	ns

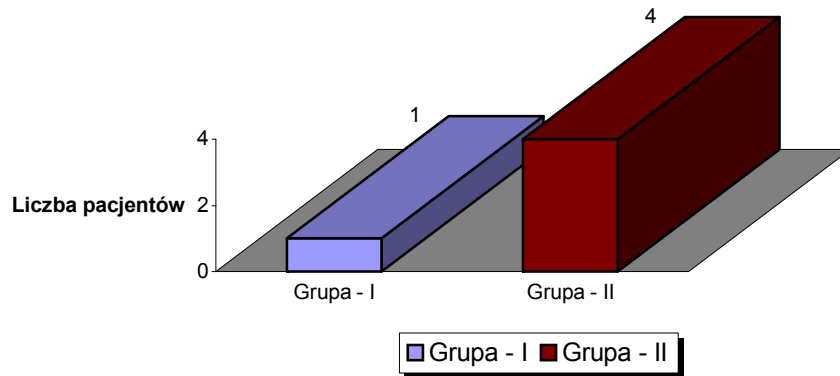
**Częstość stosowania wspomaganie wewnątrzaoortalnego:**

W grupie II częściej stosowano wspomaganie serca przy pomocy kontrpulsacji wewnątrzaoortalnej (IABP), lecz różnica ta nie była istotna (tabela nr 32 i wykres nr 40).

Tabela 32. Częstość stosowania IABP.

	<i>Grupa – I (%)</i>	<i>Grupa – II (%)</i>	<i>p</i>
IABP (liczba pacjentów)	1 [0,66]	4 [2,60]	ns

Wykres 40. Liczba pacjentów u których zastosowano IABP.

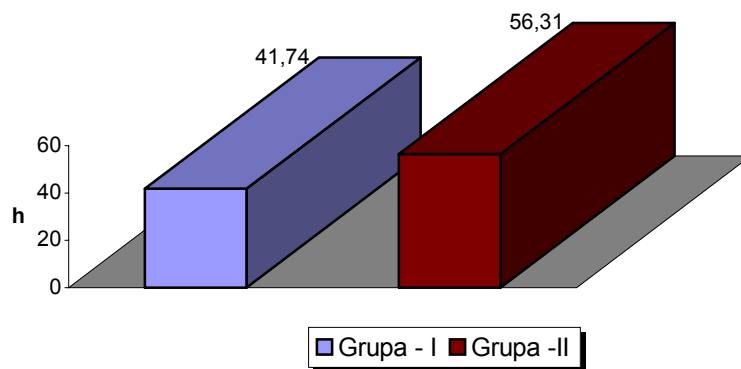
**Czas pobytu na Oddziale Intensywnej Terapii:**

Czas pobytu na oddziale IT pacjentów z grupy I był istotnie krótszy w porównaniu z pacjentami z grupy II, osiągając znamienność statystyczną (tabela nr 33 i wykres nr 41).

Tabela 33. Porównanie średniego czasu pobytu na oddziale IT.

	<i>Grupa – I (SD)</i>	<i>Grupa – II (SD)</i>	<i>p</i>
Czas pobytu na IT (h)	41,74 [63,50]	56,31 [75,83]	p=0,0000

Wykres 41. Czas pobytu pacjentów na IT.



Śmiertelność:

Śmiertelność podczas pobytu na oddziale IT była zbliżona w obu grupach i nie różniła się istotnie statystycznie (tabela nr 34).

Tabela 34. Porównanie śmiertelności w obu grupach.

	<i>Grupa – I (%)</i>	<i>Grupa – II (%)</i>	<i>p</i>
Śmiertelność (liczba pacjentów)	2 [1,32]	1 [0,65]	ns

OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Dynamika rozwoju schorzeń sercowo-naczyniowych postępuje w szybkim tempie. Według Światowej Organizacji Zdrowia z 1999 roku w ciągu niemal stu lat schorzenia sercowo-naczyniowe są odpowiedzialne za prawie trzykrotny wzrost zgonów na całym świecie (mniej niż 10% zgonów na początku XX wieku, a pod koniec ubiegłego wieku prawie 30 % zgonów na całym świecie, w tym w krajach rozwiniętych prawie 50 %). Niestety, prognozy są również niepokojące. Szacuje się, że w 2020 roku schorzenia sercowo-naczyniowe mogą być przyczyną 25 milionów zgonów rocznie, co będzie stanowić około 37 % ogólnej śmiertelności [105].

Medycyna może walczyć z tymi schorzeniami na dwa fronty. Jeden z nich to profilaktyka schorzeń sercowo-naczyniowych, drugi leczenie pacjentów już z pełnymi objawami choroby. Skuteczną i uznaną metodą leczenia choroby wieńcowej jest leczenie chirurgiczne.

Na wynik operacji pomostowania tętnic wieńcowych, poza współpracą całego zespołu i umiejętnościami kardiochirurga, ma wpływ właściwa ochrona mięśnia sercowego, jak również zapobieganie następstwom wynikającym ze specyfiki operacji.

Analizą objąłem pacjentów, którzy byli zakwalifikowani po raz pierwszy do operacji pomostowania tętnic wieńcowych. Ich stan kliniczny był stabilny, frakcja wyrzutowa lewej komory oceniana na podstawie badania echokardiograficznego i/lub wentrykulografii lewej komory – wykonywanej podczas koronarografii u wszystkich pacjentów była większa od 30%. Odpowiednio wynosiła ona dla grupy – I 53%, 56% dla grupy – II (tabela nr 9 i wykres nr 9) i nie była istotna statystycznie.

Najwięcej kontrowersji, jeżeli chodzi o ochronę mięśnia sercowego, budzą pacjenci planowo operowani, z dobrą frakcją wyrzutową, czyli mięśniem najmniej uszkodzonym. W 1999 roku American College of Cardiology i American Heart Association przedstawiły wspólny raport dotyczący zaleceń

w chirurgii pomostowania tętnic wieńcowych oraz jego uaktualnienie z 2004 roku [106, 107]. W rozdziale dotyczącym zmniejszenia ryzyka okołoperacyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego podzielono pacjentów w zależności od funkcji mięśnia sercowego na 3 grupy:

A - z dobrą funkcją mięśnia sercowego,

B - z nagłym upośledzeniem mięśnia sercowego (np. świeży zawał mięśnia sercowego),

C - z przewlekłe uszkodzonym mięśniem sercowym.

Dla pacjentów z grupy B i C, dla protekcji mięśnia sercowego w trakcie operacji zalecana jest krwista kardioplegina; w niektórych badaniach potwierdzono korzystniejszy wpływ cieplej, krwistej kardiopleginy. Wprawdzie dla pacjentów z grupy C, gdzie występuje brak pełnych danych dotyczących rodzaju stosowanej kardiopleginy, sugeruje się, że krwista kardioplegina jest korzystniejsza. Zaś dla pacjentów z grupy A nie ma jednej uniwersalnej metody ochrony mięśnia sercowego podczas operacji, co ma potwierdzenie w wielu badaniach.

W jednym z badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych stwierdzono, że w 26 ośrodkach kardiochirurgicznych, gdzie przeprowadzano operacje z użyciem krążenia pozaustrojowego, stosowano 46 rodzajów roztworu kardiopleginy [108].

Na przestrzeni lat, odkąd chirurgiczne leczenie choroby wieńcowej stało się rutyną, zdecydowanie zmienia się charakterystyka operowanych pacjentów. Wzrasta ich wiek oraz liczba chorób im towarzyszących, takich jak cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek, miażdżyca naczyń obwodowych, zaburzenia neurologiczne. Stan uszkodzenia mięśnia sercowego jest bardziej rozległy, co przejawia się w ilości przeżytych zawałów mięśnia sercowego przed operacją, a konsekwencją tego jest obniżenie jego kurczliwości [109]. Wynika to z tego,

że coraz większą liczbę pacjentów z pierwszymi objawami choroby wieńcowej leczą kardiologowie interwencyjni [13, 110]. Ponadto doskonalsze i bardziej różnorodne techniki operacyjne oraz skuteczniejsza ochrona mięśnia sercowego umożliwiają rozszerzenie wskazań do operacji [110]. Dlatego z powodu rosnącej liczby pacjentów z większym ryzykiem operacyjnym w wielu ośrodkach kardiochirurgicznych wprowadza się skalę takiego ryzyka, celem lepszej kwalifikacji i skuteczniejszego leczenia [111].

W Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii w Krakowie dla oceny ryzyka operacyjnego stosuje się skalę EuroSCORE [112, 113]. Praktyczne zastosowanie tej skali pozwala na przygotowanie strategii zabiegu jeszcze przed pobytem pacjenta na sali operacyjnej [114, 111]. Istnieje jeszcze druga wersja skali EuroSCORE tzw. logistic EuroSCORE, która ma zastosowanie u pacjentów z wysokim ryzykiem operacyjnym. Średnie wartości skali EuroSCORE dla obu grup były niskie i wynosiły 2,48 dla grupy I oraz 1,99 dla grupy II, mimo to różnica ta osiągnęła istotność statystyczną (tabela nr 10 i wykres nr 10). Byli to pacjenci o niskim ryzyku operacji, co stanowiło jedno z kryteriów ich kwalifikacji. Dlatego też nie stosowałem wersji logistic EuroSCORE w badanym materiale.

W badanym materiale u około 23% pacjentów (tabela nr 6 i wykres nr 7) podczas koronarografii stwierdzono krytyczne zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej, bez objawów klinicznych. Mimo takiej lokalizacji zmian w naczyniach wieńcowych nie było problemów z zatrzymaniem akcji serca podczas podawania kardiopleginy doopuszkowo. Przy istotnym zwężeniu pnia lewej tętnicy wieńcowej lub ekwiwalencie choroby pnia bądź całkowitym zamknięciu tętnicy wieńcowej (szczególnie początkowego odcinka LAD) i braku skutecznej protekcji mięśnia sercowego przy podawaniu kardiopleginy doopuszkowo, można podawać kardiopleginę przez zatokę wieńcową, czyli tzw. drogą wsteczną – „*retrograde*” [66, 115, 116]. Kaniula w zatoce może być

umiejscowiona na dwa sposoby. Pierwszy z nich to umieszczenie kaniuli w zatoce pod kontrolą wzroku, czyli po uprzednim otwarciu prawego przedsionka. Niestety, otwarcie to powoduje dodatkowe uszkodzenie serca. Drugi sposób to włożenie kaniuli do zatoki wieńcowej przez nacięcie ściany prawego przedsionka pod kontrolą palpacyjną. Takie zakładania kaniuli zwiększa ryzyko uszkodzenia zatoki wieńcowej [117, 118, 119]. Ponadto ze względu na anatomię układu żylnego serca [120], według niektórych badaczy, podając roztwór kardiopleginy drogą wsteczną nie uzyskuje się skutecznej protekcji mięśnia prawej komory i tylnej części przegrody międzykomorowej [121, 122, 123]. Jednak istnieją prace wskazujące na skuteczną protekcję serca przy podawaniu kardiopleginy tylko przez zatokę wieńcową [116, 124, 125]. Ze względu na rozbieżność stanowisk dotyczących ochrony serca drogą wsteczną kolejnym sposobem podawania kardiopleginy jest wykorzystanie obu dróg [126, 127].

Zmiany krytyczne w naczyniach wieńcowych zmniejszające ich średnicę mają ujemny wpływ na przepływ krwi. Ten sam problem pojawia się podczas podawania kardiopleginy drogą doopuszkową - „*antegrade*”. Dla kardiopleginy krystalicznej wpływ temperatury na jej właściwości reologiczne nie ma większego wpływu. Sytuacja inaczej przedstawia się dla kardiopleginy, gdzie nośnikiem jest rozcieńczona krew lub, tak jak w badanym materiale, pełna krew. Wówczas niższa temperatura kardiopleginy i wyższy jej hematokryt zwiększają jej lepkość [128]. Wynikiem tego jest utrudniona dystrybucja kardiopleginy w krążeniu wieńcowym, a co za tym idzie jej ochronne właściwości. Ponadto przy większej lepkości należy podnieść ciśnienie jej podawania, co nie jest korzystne. Zatem zrozumiałe, że dla kardiopleginy krwistej najlepsze są warunki fizjologiczne. W badanym materiale ciśnienie podawania kardiopleginy krwistej, w porównaniu z kardiopleginą krystaliczną, było nieznacznie wyższe i mieściło się w granicach 60 a 70 mmHg.

Ilość leków przeciwkrzepliwych zażywana przez pacjentów przed operacją w obu grupach była zbliżona i stosunkowo niska (tabela nr 11, wykres nr 11), ze względu na to, że pacjenci byli operowani w trybie planowym. Rutynowo w Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii po zakwalifikowaniu pacjenta do operacji otrzymuje on pisemną informację, w jaki sposób przygotować się do niej, m.in. kiedy odstawić leki przeciwkrzepliwe. Zgodnie z opinią wielu autorów [129, 130, 131], odstawienie ich, w przypadku tej grupy, zmniejsza ryzyko powikłań okołoperacyjnych pod postacią zwiększonego krwawienia pooperacyjnego, czego konsekwencją jest zwiększona liczba przetoczeń krwi i preparatów krwiopochodnych. Ponadto zażywanie preparatów przeciwkrzepliwych związane jest ze zwiększonym ryzykiem ponownego otwarcia klatki piersiowej [132, 133]. Aczkolwiek pojawiają się prace, w których nie notuje się znaczących różnic w drenażu pooperacyjnym u osób zażywających aspirynę do dnia zabiegu w porównaniu z osobami niezażywającymi aspiryny przed operacją [134, 135, 136]. Dodatkowo podkreśla się korzystny wpływ aspiryny i innych leków przeciwkrzepliwych na wczesną i odległą drożność pomostów żylnych [137, 138, 139] oraz zmniejszenie ryzyka śmiertelności w chirurgii wieńcowej [134, 140]. Podkreśla się również fakt, że odstawienie leków przeciwplatek zwiększa ryzyko wystąpienia ponownego zawału mięśnia sercowego [141]. Z pewnością dokładność chirurgiczna i skrupulatna hemostaza podczas operacji zmniejszają ryzyko krwawienia pooperacyjnego, a co za tym idzie kaskadę powikłań.

System do pozaustrojowego krążenia krwi przed zastosowaniem wypełnia się płynem izotonicznym celem jego odpowietrzenia. Jest to tzw. wypełnienie wstępne – priming. Objętość płynu do wstępnego wypełnienia wynosi średnio 1600 ml. Po uruchomieniu krążenia pozaustrojowego dochodzi do rozcieńczenia krwi pacjenta – hemodilucji. Ponadto w grupie II krew pacjentów była dodatkowo rozcieńczona ze względu na stosowanie kardiopleginy krystalicznej

w ilościach średnio 1338 ml (minimalnie 500 ml do maksymalnie 2700 ml). Średnie stężenie Hb w trakcie ECC było istotnie niższe statystycznie w grupie II (tabela nr 15 i wykres nr 17). Nie wykonywano pomiaru Hct w trakcie ECC. Zaś wartości stężenia Hb jak i Hct po ECC były w obu grupach zbliżone, co może mieć związek z większą diurezą w grupie II oraz większą ilością przetoczeń preparatów krwi – masy erytrocytarnej w tej grupie. Żeby zapewnić odpowiednią wartość Hct i stężenia Hb podczas operacji, u niektórych pacjentów konieczne było podawanie preparatów krwi. Na bloku operacyjnym podawano głównie koncentrat masy erytrocytarnej (ME). Podawanie jej zapewnia dostarczenie odpowiedniej ilości Hb jako nośnika tlenu oraz uzupełnienie śródoperacyjnych strat krwi [142]. Niestety, przetaczanie krwi homologicznej ma znaczny wpływ na dalszy przebieg pooperacyjny i nie jest pozbawione ryzyka [143, 144, 145]. Poza możliwością przenoszenia wirusów i prionów transfuzja zwiększa niebezpieczeństwa zakażeń pooperacyjnych [146, 147, 148, 149], zaostrzenie procesów zapalnych. Uwalnianie mediatorów prozapalnych [150], takich jak bradykinina, odpowiada za spadek ciśnienia i zjawisko przepuszczania krwi przez kapilary [142].

Brakuje jednolitego stanowiska na temat optymalnej wartości Hct po operacji [151]. Zakłada się, że anemia może zwiększać ryzyko niedokrwienia mięśnia sercowego, ale przeprowadzone dotychczas badania nie potwierdziły związku między anemią a zaostrzeniem objawów dławicy piersiowej po CABG [152]. Wprawdzie ostatnie badania przedstawione przez Spiess i współpracowników oceniające relację między wartością Hct przy przyjęciu na oddział intensywnej terapii a częstością występowania zawału okołoperacyjnego, wskazują, że częstość zawału okołoperacyjnego była znacząco mniejsza u pacjentów z Hct mniejszym lub równym 24% przy przyjęciu na oddział intensywnej terapii i sugeruje, że Ht mniejszy lub równy 24% „chroni” przed zawałem okołoperacyjnym [153]. Niestety, kryterium zawału operacyjnego w powyższych badaniach było oparte tylko na zmianach

w zapisie EKG bez uwzględnienia biochemicznych wskaźników uszkodzenia mięśnia sercowego. W retrospektywnym badaniu Klass [154] nie potwierdził, aby Hct mniejszy lub równy 24% przy przyjęciu na oddział IT był zalecany dla pacjentów poddanych operacji CABG w krążeniu pozaustrojowym. Ponadto zbyt niska wartość Hct, mniejsza od 15%, tzw. skrajna hemodilucja [155], wpływa niekorzystnie na funkcję innych organów, tj. na wątrobę i nerki [156, 157, 158]. Stąd zbyt niska wartość Hct powinna być unikana. Homi i współpracownicy wykazali w badaniach doświadczalnych, że hemodilucja podczas krążenia pozaustrojowego może wpływać na zakres uszkodzenia centralnego układu nerwowego [159]. Hct pacjentów po odłączeniu ECC w obu grupach był podobny i mieścił się w granicach 20 – 21 % (tabela nr 15 i wykres nr 18).

W grupie I częściej niż w grupie II stosowano podczas krążenia pozaustrojowego środki obkurczające naczynia obwodowe; chociaż różnica ta nie była istotna statystycznie (tabela nr 20 i wykres nr 23). Ma to bezpośredni związek z temperaturą prowadzenia krążenia pozaustrojowego [160, 161]. Obwodowe łożysko naczyniowe u pacjentów w normotermii jest rozkurczone, czyli u tych pacjentów obserwuje się spadek oporu systemowego. Jego wynikiem jest obniżenie ciśnienia systemowego podczas operacji.

Innym ważnym parametrem podczas prowadzenia krążenia pozaustrojowego jest równowaga zasadowo-kwasowa. Jej istotny element to wpływ pH krwi i dwutlenku węgla na przepływ mózgowy krwi, dostępność tlenu, efekt pH na aktywność kwasu 2,3 – dwufosfoglicerylowego (2,3 – DPG) odpowiedzialny za „odłączenie” tlenu od hemoglobiny – jego aktywność osłabia hipotermia i zasadowość środowiska oraz przepuszczalność błon komórkowych. Podczas ochładzania krwi jej odczyn-pH przesuwają się w kierunku zasadowym [162]. Ze względu na równowagę kwasowo-zasadową operacje w hipotermii można prowadzić według dwóch odmiennych protokołów [76, 162, 163]:

- pH-stat, gdzie wahania równowagi zasadowo-kwasowej są korygowane na bieżąco, tak żeby utrzymać pH=7,4;
- alfa-stat pH, dla tego protokołu wartości równowagi kwasowo-zasadowej są utrzymywane na takim poziomie, żeby po przeliczeniu na warunki normotermii wynosiły 7,4.

Każdy z tych protokołów ma inny wpływ na autoregulację przepływu krwi przez mózg, a co za tym idzie na ewentualne powikłania ze strony centralnego układu nerwowego w wyniku stosowania hipotermii. Dla protokołu pH-stat mechanizm autoregulacji przepływu krwi przez mózg jest wyłączony, a przepływ krwi zależy od jej ciśnienia. Ponadto podczas stosowania tego protokołu dochodzi do hiperkapni, co pośrednio prowadzi do zwiększonego przepływu krwi przez mózg. Ponieważ zużycie tlenu przez tkankę mózgową w minimalnym stopniu zależy od równowagi kwasowo-zasadowej podczas hipotermii, dochodzi do dysproporcji między przepływem krwi przez mózg a metabolizmem tlenu przez tkankę mózgową. Zjawisko to określa się jako luksus perfuzyjny – „*luxury perfusion*”. Jego zaletą jest zwiększenie marginesu bezpieczeństwa podczas spadku ciśnienia w krążeniu pozaustrojowym, zaś wadą zwiększone ryzyko udaru mózgu ze względu na większą ilość materiału zatorowego dostającego się do centralnego układu nerwowego z krwią [163, 164]. W badaniach przeprowadzonych przez Stephana jak i Murkina stwierdzono, że zaburzenia neurologiczne częściej występowały przy stosowaniu protokołu pH-stat [165, 166]. Natomiast dla protokołu alfa-stat, mechanizmy autoregulacyjne są zachowane. Są to dodatkowe obciążenia podczas prowadzenia krążenia pozaustrojowego w hipotermii.

Po odkleszczeniu aorty, czyli przywróceniu krążenia wieńcowego zdecydowanie częściej u pacjentów w grupie I serce samoistnie podejmowało własną akcję (tabela nr 16 i wykres nr 19). Mniejsza ilość komorowych zaburzeń rytmu serca, głównie migotania komór, co za tym idzie mniejsza ilość

defibrylacji była obserwowana przez innych badaczy stosujących ciepłą, krwistą kardioplegine [167, 168, 169].

Czas intubacji/wspomagania mechanicznego układu oddechowego był istotnie dłuższy w grupie II (tabela nr 22 i wykres nr 27). Zrozumiałe jest, że krótszy czas wentylacji mechanicznej ma korzystny wpływ, szczególnie na układ oddechowy i krążenia [170, 171]. Nie ma jednolitego stanowiska określającego czas trwania mechanicznej wentylacji, którą określa się jako przedłużoną. W literaturze czas trwania mechanicznego wspomaganie układu oddechowego, który określa się przedłużoną wentylacją waha się od 24 do 72 godzin [172, 76, 173]. W badanym materiale dla określenia tzw. przedłużonej sztucznej wentylacji, przyjąłem czas trwania intubacji powyżej 24 godzin. W grupie II była większa liczba pacjentów, którzy wymagali stosowania przedłużonej mechanicznej wentylacji (tabela nr 22). Pojawia się ona u 5 do 22% pacjentów po operacji serca. Okresy przed-, śród- jak i pooperacyjne mają wpływ na czas trwania mechanicznej wentylacji. Według Légaré i współpracowników, przedoperacyjnymi niezależnymi czynnikami wpływającymi na przedłużoną wentylację u pacjentów po pomostowaniu tętnic wieńcowych są: niestabilna dławica piersiowa, obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory (poniżej 50%), przewlekła obturacyjna choroba płuc, przedoperacyjna niewydolność nerek, płeć żeńska i zaawansowany wiek (powyżej 70 lat) [172]. Jednym z głównych czynników decydujących o tym, jak długo należy stosować sztuczną wentylację, jest wynik operacji. Pacjenci w jednej jak i drugiej grupie nie byli obciążeni chorobami płuc, średnia wieku była zbliżona, liczba kobiet i mężczyzn również, różniła ich protekcja mięśnia sercowego, temperatura krążenia pozaustrojowego, jego czas, jak również czas operacji. Pooperacyjna hipotermia jest jednym z głównych czynników wpływających na wydłużenie sztucznej wentylacji [174]. Ten stan może trwać kilka godzin. Hipotermia ogólna u pacjentów w grupie II w czasie operacji, mimo, że była wyrównana podczas czynnego ogrzewania, prowadzi do

dodatkowych strat ciepła. Aktywne utrzymywanie normotermii w czasie operacji u pacjentów w grupie I, znacznie zmniejsza skłonność do hipotermii pooperacyjnej.

W ocenie klinicznej zawał mięśnia sercowego w okresie pooperacyjnym jest głównym czynnikiem odzwierciedlającym zakres uszkodzenia serca podczas operacji, oraz jednym z ważniejszych powikłań wpływających na wczesną i późną zachorowalność oraz śmiertelność [176, 176, 177, 76, 178]. Niestety, nie ma jednolitej definicji jakościowej określającej zawał mięśnia sercowego w okresie pooperacyjnym [176].

Ocena uszkodzenia mięśnia sercowego była oparta na nowej definicji zawału przedstawionej jako „*Redefinicja zawału mięśnia sercowego – stanowisko Wspólnego Komitetu European Society of Cardiology i American College of Cardiology*” [179]. Według zmodyfikowanej definicji zawału, należy brać pod uwagę najnowsze markery uszkodzenia mięśnia sercowego, do których należy troponina. Dodatkowym czynnikiem, który brałem pod uwagę oceniając uszkodzenie mięśnia sercowego, był stan hemodynamiczny pacjenta. Na podstawie zebranego materiału odnotowano grupę pacjentów, u których stwierdzono wysokie poziomy wskaźników zawałowych, lecz ich stan hemodynamiczny jak i zapis EKG nie odbiegał od normy. Obserwowano również grupę pacjentów, u których były zmiany w zapisie EKG bez podwyższonych wartości wskaźników uszkodzenia mięśnia sercowego. Obserwacje te pokrywają się z badaniami przeprowadzonymi przez Crescenzi i współpracowników, w których stwierdzili, że w połowie przypadków, gdzie pojawiał się w zapisie EKG nowy załamek Q, nie miał on związku z większym uszkodzeniem serca [180]. Ponadto pacjent po operacji w krążeniu pozaustrojowym wymaga bardziej wnikliwej oceny pod kątem stwierdzenia zawału mięśnia sercowego [179, 181]. Większe lub mniejsze uszkodzenie mięśnia sercowego związane jest z samą procedurą chirurgiczną, jak zakładanie

szwów na serce, podłączenie krążenia pozaustrojowego, manipulacje na sercu, np., jego unoszenie, protekcja mięśnia sercowego, zatory tętnic wieńcowych, np. powietrzny i wiele innych. Dla jego oceny bierzemy pod uwagę wskaźniki jego uszkodzenia. Do najczęściej używanych należą: troponiny, kinaza kreatynowa (CPK), jej izoenzym (CK-MB) oraz mioglobina. Wcześniej oceniano stężenie takich enzymów jak: aminotransferaza asparaginianowa i dehydrogenaza mleczanowa. Ze względu na powszechne ich występowanie w organizmie, obecnie nie wykorzystuje się tych wskaźników dla celów diagnostycznych [182].

Markerem uszkodzenia mięśnia sercowego, ocenianym w badanym materiale, była sercowa troponina I [cTnI]. Troponiny sercowe są białkami. Występują one w kompleksach, które składają się z pojedynczych cząsteczek: troponiny C, troponiny I oraz troponiny T [181, 186, 185]. Troponina T i I (cTnT i cTnI) odznaczają się wysoką swoistością w stosunku do mięśnia sercowego. W badanym materiale oznaczano sercową troponinę I ze względu na większą swoistość w stosunku do mięśnia sercowego niż cTnT [185, 187, 188, 189].

Podwyższony poziom cTn-I pojawia się w okresie od 4 do 8 godzin od pierwszych objawów ostrego zespołu wieńcowego i pozostaje podwyższony co najmniej 7 dni. Ze względu na procesy biochemiczne w komórce mięśniowej w wyniku niedokrwienia, maksimum stężenia troponiny I pojawia się najwcześniej po 12 godzinach, średnio po 19 godzinach [185, 190].

Koncentracja troponiny cTnI w mięśniu sercowym jest 13-krotnie większe niż izoenzymu MB kinazy kreatynowej [185].

Wzrost stężenia troponin może być wynikiem, poza zawałem mięśnia serca, takich schorzeń jak [186, 185]:

- uraz mięśnia sercowego - ten stan obserwuje się w kardiochirurgii,

- przewlekła niewydolność serca,
- zatorowość płucna,
- schyłkowa niewydolność nerek,
- działanie substancji kardiotoksycznych,
- sepsa,
- zapalenie mięśnia sercowego,
- ablacja.

Krew dla pomiaru stężenia cTnI była pobierana w 4, 8, 12, 16 i 24 godzinie po przyjeździe pacjenta na oddział intensywnej terapii. Średnie wartości stężenia cTnI były istotnie niższe w każdym z pomiarów w grupie I.

Wysokie wartości troponin w okresie okołoperacyjnym są powiązane z większym ryzykiem zgonów wczesnych i odległych [191].

Enzymem, który od wielu lat oznacza się dla celów uszkodzenia mięśnia sercowego, jest kinaza kreatynowa (CPK) i jej izoenzym (CK-MB). To enzym komórkowy występujący w wielu tkankach, ale głównie w mięśniach i mózgu. Jest dimerem złożonym z dwóch podjednostek, stąd dwie izoformy CK-M i CK-B. Dlatego istnieją trzy izoenzymy MM, MB i BB. Izoenzym MB występuje głównie w mięśniu sercowym [184]. Dla oznaczeń uszkodzenia serca wykonuje się 2 typy oznaczeń: aktywność CK-MB oraz pomiar całkowitego stężenia CK-MB tzw. CK-MB mass [181, 185]. Podczas oceny badanych pacjentów mierzono aktywność tego enzymu. Wyniki aktywności CK-MB są uznawane zazwyczaj za pozytywne, na podstawie specyfikacji jego pomiaru, gdy spełniają trzy poniższe kryteria:

1. Poziom aktywności CK-MB musi być wyraźnie podwyższony i za wartość decyzyjną przyjmuje się 16U/l. W przypadku, gdy CK-MB jest

mniejsze od 16 U/l, wówczas procent CK-MB w stosunku do całkowitego CPK nie powinien być obliczany,

2. Wynik CK-MB powinien mieścić się w granicach od 4 do 25 procent wartości całkowitego CPK. Dla wartości CK-MB poza wspomnianym zakresem, wzrost jego aktywności może mieć przyczynę inną niż zawał,
3. Wzrost aktywności do maksymalnych wartości około 18 godziny od wystąpienia zawału serca i stopniowe opadanie tej aktywności jest charakterystyczne dla zawału mięśnia serca.

Wzrost poziomu aktywności CK-MB, świadczący o uszkodzeniu mięśnia sercowego, pojawia się między trzecią a ósmą godziną od momentu uszkodzenia. Maksymalny poziom osiąga on w okresie od 9 do 30 godzin, a spadek wartości obserwuje się od 48 do 72 godziny, a normalizacja poziomu może trwać do sześciu dni.

Pomiary CPK i CK-MB były wykonywane w 8, 16 i 24 godzinie po przewiezieniu pacjenta na oddział intensywnej terapii. U pacjentów, którzy zostali wypisani z oddziału intensywnej terapii przed upływem 24 godzin, pomiary były wykonywane na oddziale pooperacyjnym. Wartości CPK jak i CK-MB były wyższe w grupie II, a dla pomiaru w ósmej godzinie różnica ta była znamienna statystycznie (CK: 434,3 U/l grupa I vs 480,84 U/l grupa II, $p=0,0381$ i CK-MB: 24,59 U/l vs 33,34 U/l, $p=0,0001$).

Mioglobina to białko obficie występujące w mięśniach szkieletowych i sercowym. Jest ona uwalniana szybko (najszybciej z wyżej wymienionych wskaźników) do krwi, w wyniku uszkodzenia mięśnia sercowego. Już po 30 minutach można zanotować wzrost stężenia mioglobiny we krwi, jej podwyższony poziom trwa około 3 godzin, a powrót do wartości wyjściowych wraca po upływie 10 – 12 godzin [183]. Niestety, podstawową wadą w oznaczaniu mioglobiny jest brak swoistości w stosunku do mięśnia sercowego i powinna być ona oznaczana z innymi wskaźnikami, tak zwanymi

definitywnymi wskaźnikami uszkodzenia serca, czyli troponiną i CK-MB [181]. W Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii nie używa się tego wskaźnika do oceny uszkodzenia serca w okresie okołoperacyjnym.

Patogeneza zawału okołoperacyjnego po zabiegach pomostowania tętnic wieńcowych może być wynikiem jakości wszczepienia pomostu, tzn. zamknięcie, przewężenie pomostu podczas wszywania go tętnicy wieńcowej lub aorty, również jego obkurczenie, na co głównie narażone są pomosty tętnicze; ponadto nieodpowiednia długość pomostu. Zbyt długi może się załamywać, co prowadzi do jego niedrożności, zaś zbyt krótki pomost naciąga się podczas pracy serca, co wywołuje jego przewężenie [192, 176, 76, 193]. Innym mechanizmem mogącym powodować zawał mięśnia sercowego, niezwiązanym z pomostami, jest uraz serca w wyniku mechanicznej manipulacji [194], nieodpowiednia protekcja komórek sercowych [179] lub mikrozatory tętnic wieńcowych [195].

Botha i współpracownicy przejrzyli 191 artykułów z lat 1966 – 2004, mających odpowiedzieć na pytanie: czy troponina I czy T może służyć do efektywnej oceny zawału mięśnia sercowego w okresie okołoperacyjnym, po operacjach pomostowania tętnic wieńcowych [196]. Wniosek był jeden – troponiny są obecnie idealnymi wskaźnikami uszkodzenia mięśnia sercowego, lecz w tej chwili brakuje złotego standardu i nie ma jednej wartości stężenia troponiny, biorąc nawet pod uwagę różne standardy jej oznaczania, które decydowałyby o rozpoznaniu zawału okołoperacyjnego u pacjentów po operacjach pomostowania tętnic wieńcowych. Rozbieżność w średnich wartościach stężenia cTnT i cTnI, które rozpatrywano dla stwierdzenia zawału okołoperacyjnego, wynosiła dla cTnT od 0,41 do 11 ng/ml, zaś dla cTnI od 0,8 do 86 ng/ml. Oczywiście, wartości te były związane z różną czułością i swoistością badań [197, 167, 198, 199, 200, 201, 188, 202, 194, 203].

Parametrami, które brałem pod uwagę dla postawienia diagnozy zawału okołoperacyjnego, były:

- wartość stężenia: CK-MB większe od 50 U/l i stanowiące co najmniej 10 % wartości CPK,
- stężenie: cTnI większe od 8 ng/ml,
- pojawienie się nowego załamka Q, zmiany odcinka ST – świadczące o niedokrwieniu,
- zaburzenia hemodynamiczne – wymagające włączenia leków inotropowych.

Istotnie więcej zawałów okołoperacyjnych zanotowano w grupie II (tabela nr 29 i wykres nr 37). W większości doniesień, porównujących wpływ różnego rodzaju kardioplegin na ochronę mięśnia sercowego podczas operacji pomostowania tętnic wieńcowych, wykazano zdecydowanie mniejszą ilość zawałów okołoperacyjnych na korzyść kardiopleginy krwistej, szczególnie cieplej i ma to związek z ochroną mięśnia sercowego [168, 204, 205, 206, 207, 208, 167].

Zaburzenia rytmu pojawiające się po operacji na oddziale intensywnej terapii mają bezpośredni wpływ na przebieg pooperacyjny, długość pobytu na IT oraz na śmiertelność.

Najczęściej pojawiającym się zaburzeniem rytmu serca po operacjach rewaskularyzacji tętnic wieńcowych jest migotanie przedsionków (AF). Zaburzenie to występuje u 5 - 50% operowanych pacjentów [209, 210, 211, 212, 213]. Rozpiętość ta jest uzależniona od cech demograficznych badanej grupy, jak i od przyjętych kryteriów dla postawienia diagnozy AF. W przedstawionym materiale AF częściej występowało w grupie II (tabela nr 30 i wykres nr 38). U większości pacjentów AF jest dobrze tolerowane i zanika samoistnie w 6-8 tygodniu po operacji [214], lecz u niektórych z nich, ze względu na utratę

właściwej kurczliwości przedsionków, może dochodzić do niestabilności hemodynamicznej - szczególnie u pacjentów ze znacznie uszkodzonym mięśniem sercowym [215, 212, 216]. Istotnym powikłaniem u pacjentów, u których pojawia się AF, jest zagrożenie udarem mózgu. Są oni ponad dwa razy bardziej zagrożeni niż pacjenci, u których jest zachowany rytm zatokowy [211]. AF zwykle pojawia się między 1. a 5. dniem po operacji, ale największy odsetek obserwuje się w 2. i 3. dobie po zabiegu [215, 216, 213]. Mechanizmy odpowiedzialne za powstawanie AF, szczególnie po operacjach CABG, nie są jeszcze do końca wyjaśnione [213]. Czynniki sprzyjającymi pojawieniu się AF są: wiek powyżej 70. roku życia [217], zaprzestanie podawania β -blokerów przed operacją [216], użycie krążenia pozaustrojowego, manipulacje na przedsionku oraz nieodpowiednia ochrona mięśnia sercowego [212, 213, 176]. Prowadzenie krążenia pozaustrojowego w normotermii, może wpływać na zmniejszenie incydentów AF po operacji, w porównaniu z zabiegami wykonywanymi w hipotermii [213].

Zaburzenia przewodnictwa pojawiające się po operacjach rewaskularyzacji tętnic wieńcowych występują u 18 - 45% operowanych [218, 219]. Większość z tych zaburzeń nie wymaga leczenia, poza okresową i bardzo rzadko stosowaną stałą stymulacją elektryczną. W badanym materiale zaburzenia przewodnictwa pojawiały się na bloku operacyjnym po wykonaniu zespołów dystalnych i odkleszczeniu aorty. Zaburzenia te wpływały na decyzję o naszyciu elektrod nasierdziowych. Zdecydowanie częściej używano elektrod nasierdziowych w grupie II, 3 vs 11 $p=0,031$ (tabela nr 18 i wykres nr 21), aczkolwiek nie u wszystkich były one wykorzystywane w okresie pooperacyjnym. W materiale przedstawionym przez Ueyama i współpracowników najczęściej pojawiającym się zaburzeniem przewodnictwa po CABG był blok prawej odnogi pęczka, a predysponującymi czynnikami dla jego wystąpienia, obliczonymi na podstawie analizy wielozmiennej stosowanie zimnej, krystalicznej kardiopleginy oraz ilość wykonanych pomostów [219].

Podobne obserwacje odnotował Flack i współpracownicy [220], stwierdzając, że zaburzenia rytmu pod postacią bloku są wynikiem uszkodzenia wywołanym hipotermią.

Nadmierne krwawienie po operacji, wymagające ponownej kontroli pola operacyjnego może być wynikiem niedokładnej hemostazy chirurgicznej lub tzw. krwawienia mikrowaskularnego, które według niektórych autorów jest odpowiedzialne za ponad 50% ponownego otwarcia klatki piersiowej z powodu nadmiernego krwawienia [221]. Jednym z czynników wpływających na pooperacyjną utratę krwi ma głębokość stosowanej hipotermii podczas krążenia pozaustrojowego. W hipotermii dochodzi do hamowania agregacji płytek krwi, hamowania wytwarzania tromboksanu i trombiny [222]. Pojawia się trombocytopenia, która cofa się po ogrzaniu [223]. Zaburzona jest kaskada koagulacji, ponieważ enzymy biorące w niej udział są zależne od temperatury i najlepiej działają w temperaturze fizjologicznej [224, 225]. Wydłuża się czas krwawienia [155, 226]. W hipotermii zwiększa się fibrynoliza, co powoduje „destabilizację” skrzepu i skłonność do większego krwawienia [227]. Poza temperaturą wpływa jeszcze heparynizacja pacjenta i krążenie pozaustrojowe [228, 229]. W przypadku heparyny ma miejsce mechanizm tzw. *heparin rebound*, czyli resztkowego działania heparyny, która mimo podania protaminy podczas operacji ujawnia swoje działanie z kilkugodzinnym opóźnieniem – od 1 do 6 godzin [230, 231, 232, 76]. Ponadto, heparyna u niektórych pacjentów może wywołać trombocytopenię – które to zjawisko określa się jako: *heparin-induced thrombocytopenia- HIT* [233]. Krążenie pozaustrojowe przedstawia się dla krwi jako duża, obca, niepokryta nabłonkiem powierzchnia. To właśnie ona jest czynnikiem wywołującym kaskadę zaburzeń ze strony czynników krzepnięcia. Nadmierna hemodilucja z powodu zastosowania primingu jak i krystalicznej kardiopleginy, co miało miejsce w grupie II, może częściowo przyczyniać się do zmniejszenia ilości czynników krzepnięcia i płytek krwi.

Także stosowanie leków przeciwkrzepliwych bezpośrednio przed operacją może wpływać na krwawienie pooperacyjne. Problem ten omówiłem wcześniej.

Na pewno wpływ na zaburzenia hemostatyczne ma wiele czynników. Wyeliminowanie niektórych z nich może zmniejszyć ryzyko powikłań okołoperacyjnych. Są prace, w których nie wykazano różnic w drenażu pooperacyjnym w zależności od temperatury pacjenta podczas operacji CABG [234].

Krwawienie pooperacyjne jest głównym czynnikiem decydującym o przetaczaniu krwi i jej preparatów na oddziale intensywnej opieki. Odsetek pacjentów reoperowanych z powodu krwawienia, według różnych badań, wynosi od 2 do 6% [235, 236, 237]. Ilość ponownego otwarcia klatki piersiowej w przedstawionym materiale w grupie I była prawie trzykrotnie mniejsza w porównaniu z grupą II (tabela nr 24 i wykres nr 29).

W okresie pooperacyjnym zmienił się rodzaj przetaczanych preparatów krwi w porównaniu z okresem śródoperacyjnym. Jest to wynikiem innych wskazań do przetoczeń. Ilość przetoczonych jednostek masy erytrocytarnej, świeżo mrożonego osocza jak i preparatów płytek krwi była większa w grupie II (tabela nr 25 i wykresy nr 30, 31, 32). Różnica ta nie była znamienne statystycznie.

Zaburzenia neurologiczne są jednym z cięższych powikłań po operacji pomostowania tętnic wieńcowych. Częstość ich waha się w granicach od 0,4% do 60 %, w zależności od selekcji pacjentów, rodzaju zastosowanej metodyki badań, klasyfikacji zaburzeń [238, 239, 240, 241, 242].

Obecnie powikłania neurologiczne w kardiochirurgii dzieli się na 2 typy [207, 107]:

Typ I – w którym dochodzi do udaru centralnego systemu nerwowego i występują morfologiczne zmiany, potwierdzone dostępnymi badaniami.

Jest on dość łatwy do wychwycenia przez zespół opiekujący się pacjentem. Częstość tego rodzaju powikłań waha się w granicach od 0,4% do 13,8% [239, 240, 241, 242, 238].

Typ II – dotyczy zaburzeń funkcji poznawczych i pamięci. Tego typu zaburzenia notuje się aż u 60 % pacjentów [243, 238, 174]. Są one przejściowe, aczkolwiek wywołujące niepokój u pacjentów i wśród ich rodzin.

Zmiana osobowości, zaburzenia pamięci są obserwowane jeszcze podczas pobytu pacjentów na oddziale intensywnej terapii. Wprawdzie w Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii nie przeprowadza się testów sprawdzających stan neurologiczny pacjentów, ale każdy pacjent jest pod opieką psychologa. Opieka ta obejmuje okres przed- i pooperacyjny. Wszystkie zmiany w zachowaniu, stanie emocjonalnym są analizowane. Stąd stan psychiczny pacjenta po operacji ma punkt odniesienia do okresu sprzed operacji. W historii choroby jest odnotowana każda jakakolwiek zmiana w osobowości pacjenta.

W badanym materiale liczba zaburzeń typu I w obu grupach była niska (0,66 % dla grupy I i 1,3 % dla grupy II). Zmiany morfologiczne w centralnym układzie nerwowym u tych pacjentów potwierdzono w tomografii komputerowej. W przypadku zaburzeń neurologicznych typu II ilość pacjentów w obu grupach była niska, ale różnica tego typu powikłań osiągnęła znamienność statystyczną na niekorzyść pacjentów z grupy II (tabela nr 31 i wykres nr 39).

Roach i współpracownicy w badaniu prospektywnym przeprowadzonym w 24 ośrodkach kardiochirurgicznych w USA na 2108 pacjentach ocenili czynniki ryzyka dla powikłań neurologicznych właśnie u pacjentów operowanych z powodu choroby wieńcowej [244]. Dla typu I zaburzeń neurologicznych w kolejności od najczęstszego ryzyka ich wystąpienia, należą:

- zmiany miażdżycowe aorty wstępującej,

- w wywiadzie choroby neurologiczne,
- użycie IABP,
- cukrzyca,
- nadciśnienie - w wywiadzie,
- choroby płuc - w wywiadzie,
- niestabilna choroba wieńcowa,
- wiek większy od 70 lat.

Zaś do czynników ryzyka dla zaburzeń typu II, w tej samej kolejności, należą:

- ciśnienie przy przyjęciu do szpitala większe od 180 mm Hg – skurczowe,
- choroby płuc w wywiadzie
- alkoholizm,
- wiek,
- ponowna operacje pomostowania tętnic wieńcowych,
- zaburzenia rytmu w dniu operacji,
- chirurgiczne leczenie nadciśnienia.

Ilość powikłań neurologicznych można zmniejszyć po ocenie zdjęć przeglądowych klatki piersiowej, filmu z aortografii oraz śródoperacyjnym sprawdzeniu aorty przed kaniulacją i przed wszczepieniem pomostów pod kątem zwapnienia jej ściany. Uzupełniającymi badaniami jest śródoperacyjna ultrasonografia i przezprzełykowa echokardiografia [245]. Stwierdzenie rozległych zwapnień aorty może wpłynąć na strategię operacji. Żeby uniknąć jakichkolwiek działań na aorcie, można linię tętniczą podłączyć do tętnicy udowej lub biodrowej zewnętrznej, używać do pomostowania tętnic wieńcowych uszypułowanych naczyń, czyli lewą i prawą tętnicę piersiową

wewnętrzna lub tętnicę żołądkowo-sieciową prawą. Kolejnym sposobem uniknięcia wszczepiania pomostów do aorty jest zastosowanie innych technik zespolień, takich jak zespolenia sekwencyjne, zespolenie typu „Y” lub typu „T” i jego odmianę zespolenie odwrócone „T” [115, 245].

Wpływ na zaburzenia neurologiczne ma dodatkowo szybkość ogrzewania ciała, co miało miejsce u pacjentów w grupie II. Grigore i współpracownicy wykazali w badaniu prospektywnym, że wolniejsze ogrzewanie pacjenta wpływa korzystniej na funkcje poznawcze po operacjach z użyciem ECC i hipotermii [246]. Zaburzenia te są częściowo związane z hipertermią, która ma niekorzystny wpływ na centralny układ nerwowy.

Pacjenci operowani w hipotermii są bardziej narażeni na przegrzanie organizmu niż ci z grupy normotermicznej [247].

Badacze z tzw. grupy *warm heart investigators* w 1994 roku jedni z pierwszych przedstawili wyniki oceniające wpływ temperatury ciała pacjenta na przebieg operacji. Swych obserwacji dokonali na większej liczbie pacjentów [204].

Randomizowane badanie obejmowało 1732 pacjentów (u 860 z nich zastosowano ciepłą kardioplegię i normotermię, a u 872 zimną kardioplegię 5-8 °C i hipotermię ogólnoustrojową). Roztwór kardiopleginy był mieszaniną krwi z płynem zawierającym potas, w stosunku 4:1. Różnica w wystąpieniu udaru mózgu, czyli zmian w centralnym układzie nerwowym typu I w obu grupach nie osiągnęła istotności statystycznej (1,6% w grupie normotermicznej vs 1,5% w grupie hipotermicznej). Bez istotnych różnic w obu grupach były również zaburzenia neurologiczne typu II. Ilość zespołów małego rzutu, stosowanie leków presyjnych, jako inny wskaźnik śródoperacyjnej protekcji mięśnia sercowego, była znacząco mniejsza u pacjentów operowanych w normotermii. Z tego badania wyciągnięto następujący wniosek: ciepła

chirurgia serca może być korzystniejsza niż hipotermiczne techniki dla izolowanych operacji pomostowania tętnic wieńcowych.

W tym samym okresie inna grupa badaczy z Emory University w Atlancie przedstawia swoje wyniki dotyczące porównania ciepłej i zimnej kardiopleginy oraz normo i hipotermii [248]. Po przeanalizowaniu 1001 pacjentów dochodzi do przerwania badań ze względu na istnienie większe powikłania neurologiczne w grupie „normotermicznej”. Całkowita ilość incydentów neurologicznych wynosiła 4,5% w grupie normotermicznej vs 1,4% w grupie hipotermicznej i była ona istotna statystycznie. Udar mózgu w okresie okołoperacyjnym zanotowano u 3,1% pacjentów w grupie, gdzie stosowano normotermie, zaś 1% w drugiej grupie. Różnica ta była również znamienna statystycznie.

Jest to jedyne badanie przeprowadzone na tak dużej liczbie pacjentów, w którym powikłania neurologiczne są niekorzystne na rzecz prowadzenia krążenia pozaustrojowego w normotermii.

Być może jedną z przyczyn tak negatywnego wyniku w grupie pacjentów, u których stosowano normotermię był fakt, że świadomie utrzymywano temperaturę krążenia pozaustrojowego powyżej 37 °C, żeby utrzymać temperaturę ciała w granicach 35 – 37 °C [174]. Ponadto zastosowano hiperglikemiczny roztwór kardiopleginy, co mogło przyczynić się do znacznej hiperglikemii podczas krążenia pozaustrojowego, wtórnie prowadząc do pogorszenia stanu neurologicznego pacjentów po operacji [249, 250].

Singh i współpracownicy w retrospektywnej ocenie 4190 pacjentów operowanych z powodu choroby wieńcowej nie stwierdzili istotnej różnicy w ilości powikłań neurologicznych zarówno typu I i II w zależności od temperatury krążenia pozaustrojowego [251].

Mallidi wraz z zespołem analizując 6064 pacjentów operowanych tylko na CABG (grupa retrospektywna) w zależności od temperatury kardiopleginy i ciała pacjenta przedstawili następujące wnioski [252]:

1. Ciepła kardioplegina jest bezpieczna dla pacjentów operowanych z powodu choroby wieńcowej, a w szczególności nie jest związana ze zwiększoną liczbą incydentów neurologicznych
2. Ciepła lub umiarkowana temperatura kardiopleginy może być związana z rzadszą zachorowalnością i śmiertelnością sercową w krótko- i długoterminowym okresie po operacji.

Ze względu na brak wyników badań jednoznacznie przekonujących o korzystniejszym wpływie prowadzenia krążenia pozaustrojowego w normotermii na centralny układ nerwowy, znaczna grupa badaczy skłania się do prowadzenia operacji w temperaturze około 32 °C, ewentualnie bez większej ingerencji, zezwalając na spadek temperatury ciała pacjenta do 32-34 °C [174].

W przedstawionym materiale śmiertelność pooperacyjna w obu grupach była niska i nie różniła się istotnie statystycznie (tabela nr 34). Trzydziestodniowa śmiertelność w chirurgii wieńcowej, publikowana ostatnio na podstawie danych zebranych podczas badań wieloośrodkowych, wynosi od 2,9 do 7, 7% [253, 254]. Tak niska śmiertelność w niniejszym materiale wynika z tego, że do analizy wybrano pacjentów, którzy byli operowani w trybie planowym i z niskim współczynnikiem ryzyka operacyjnego według EuroSCORE.

Obserwacje obejmowały wczesny okres pooperacyjny, ale wiadomo, że pacjenci, którzy ten okres przechodzili z komplikacjami, mają gorsze rokowanie odległe niż pacjenci bez powikłań pooperacyjnych [208, 255].

WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonej analizy danych mogłem wyciągnąć następujące wnioski:

1. Krwista kardioplegina i normotermia podczas operacji pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym jest bezpieczną metodą ochrony mięśnia sercowego.
2. Zastosowanie krwistej kardiopleginy i normotermii w porównaniu z kardiopleginą krystaliczną oraz hipotermią umiarkowaną u pacjentów poddanych operacji pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w trybie planowym wywiera bardziej korzystny wpływ na wczesny okres pooperacyjny. U pacjentów, którzy otrzymali krwistą kardiopleginę i byli operowani w normotermii, występowała mniejsza liczba powikłań pooperacyjnych, wyrażająca się m in.:
 - a) niższymi wartościami wskaźników uszkodzenia mięśnia sercowego,
 - b) mniejszą liczbą zawałów okołoperacyjnych,
 - c) mniejszą liczbą zaburzeń rytmu,
 - d) mniejszą ilością zaburzeń neurologicznych.

WYKAZ SKRÓTÓW

ACC	– <i>aortic cross clamping</i> czas zakleszczenia aorty
ACT	– <i>activated clotting time</i> aktywowany czas krzepnięcia
ADR	– Adrenalina
CABG	– <i>coronary artery bypass grafting</i> pomostowanie tętnic wieńcowych
CK-MB	– izoenzym MB kinazy kreatynowej
CPB	– <i>cardio-pulmonary bypass</i> maszyna płuco-serce
CPK	– kinaza kreatynowa
cTnI	– sercowa troponina I
cTnT	– sercowa troponina T
DB	– Dobutrex
DM	– Dopamina
FFP	– <i>fresh frozen plasma</i> świeżo mrożone osocze
HA	– <i>hypertonia arterialis</i> nadciśnienie tętnicze
Hb	– hemoglobina
Hct	– hematokryt
ECC	– <i>extracorporeal circulation</i> krążenie pozaustrojowe
EF	– <i>ejection fraction</i> frakcja wyrzutowa
IABP	– <i>intraaortic balloon pump</i> kontrapulsacja wewnątrzaoortalna
IT	– intensywna terapia
LEV	– Levonor
ME	– masa erytrocytarna
NS	– nieistotnie statystycznie
LAD	– <i>left anterior descending artery</i> gałąź międzykomorowa przednia
LITA	– <i>left internal thoracic artery</i> lewa tętnica piersiowa wewnętrzna
RA	– <i>radial artery</i> tętnica promieniowa
RITA	– <i>right internal thoracic artery</i> prawa tętnica piersiowa wewnętrzna
LCA	– <i>left coronary artery</i> lewa tętnica wieńcowa

WYKAZ SKRÓTÓW

OT – *operation time* czas operacji

PTCA – *percutaneous transluminal coronary angioplasty* przezskórna plastyka tętnicy wieńcowej

SD – *standard deviation* odchylenie standardowe

SV – *saphenous vein* żyła odpiszczelowa

- [1] Mueller RL, Rosengart TK, Isom OW. „The history of surgery for ischemic heart disease”. *Ann Thorac Surg* 1997;63:869-78.
- [2] Pratt FH. „The nutrition of the heart through the vessels of thebesius and coronary veins.” *Am J Physiol* 1898;1:86-9.
- [3] Carrel A. „On the experimental surgery of the thoracic aorta and heart.” *Am J Surg* 1910;52:83-95.
- [4] Carrel A. „Ultimate result of aortic transplantation.” *J Exp Med* 1912;15:389-92.
- [5] Beck CS, Tichy VL, Moritz AR. „Production of collateral circulation to the heart.” *Proc Soc Exp Biol Med* 1935;32:759-61.
- [6] O’Shaughnessy L. „Experimental method of providing collateral circulation to the heart.” *Br J Surg* 1936;23:665-70.
- [7] Moll JW, Dziatkowiak A, Rybinski K, Edelman M, Ratajczak-Pakalska E. „Supplying the coronary sinus with arterial blood--technique, indications, results.” *Thoraxchir Vask Chir.* 1973;21(4):295-301.
- [8] Vineberg AM. „Development of anastomosis between coronary vessels and transplanted internal mammary artery.” *Can Med Assoc J* 1946;55:117-9.
- [9] Dubost C, Blondeau P, Piwnica A. „Syphilitic coronary obstruction. Correction under artificial heart-lung and profound hypothermia at 10 degrees Celsius.” *Surgery* 1960;48:540-7.
- [10] Kolesov VI, Potashov LV. „Operations on the coronary arteries.” *Exp Chir Anaesth* 1965;10:3-8.
- [11] Johnson WD, Flemma RJ, Lepley D Jr, Ellison EH. „Extended treatment of severe coronary artery disease: a total surgical approach.” *Ann Surg* 1969; 171:460.
- [12] Religa Z. „Zarys kardiochirurgii.” Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1993.
- [13] Zembala M, Bochenek A, Woś S. „Chirurgia naczyń wieńcowych”. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
- [14] Cordell RA. „Milestones in the Development of Cardioplegia”. *Ann Thorac Surg* 1995;60:793-6.
- [15] Melrose DG, Dryer B, Bentall HH. „Elective cardiac arrest: preliminary communication”. *Lancet* 1955;2:21-2.

- [16] Sealy WC, Young WG Jr, Brown I. „Potassium, magnesium and neostigmine for controlled cardioplegia”. Arch Surg 1958;77:33-8.
- [17] Bigelow WG, Callaghan JC, Hopps JA. „General hypothermia for experimental intracardiac surgery”. Ann Thorac Surg 1950;132:531-9.
- [18] 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.
- [19] Swan H, Zeavin I, Blount SG Jr, Virtue RW. „Surgery by direct vision in the open heart during hypothermia”. JAMA 1953;153:1081-5.
- [20] Brock RC, Ross DN. „Hypothermia III: clinical application of hypothermic techniques”. Guy’s Hosp Rep 1955;104:99.
- [21] Guyton RA, Dorsey LMA, Craver JN. „Improved myocardial recovery after cardioplegic arrest with an oxygenated crystalloid solution”. J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:877-87.
- [22] Shumway NE, Lower RR, Stofer RC. „Selective hypothermia of the heart in anoxic cardiac arrest”. Surg Gynecol Obstet 1959;109:750-4.
- [23] Nikas DJ, Ramadan FM, Elefteriades JA. „Topical hypothermia: ineffective and deleterious as adjunct to cardioplegia for myocardial protection”. Ann Thorac Surg 1998;65:28-31.
- [24] Brewer DL, Bilbro RH, Bartel AG. „Myocardial infarction as a complication of coronary bypass surgery”. Circulation 1973;47:58.
- [25] Cooley DA, Reul GJ, Wukasch DC. „Ischemic contracture of the heart: Stone heart”. Am J Cardiol 1972;29:575.
- [26] Hearse DJ, Garlik PB, Humphrey SM. „Ischemic contracture of the myocardium: Mechanisms and prevention”. Am J Cardiol 1977;39:986.
- [27] Guyton RA, Dorsey LMA, Craver JN. „Improved myocardial recovery after cardioplegic arrest with an oxygenated crystalloid solution”. J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:877-87.
- [28] Guyton RA. „Oxygenated crystalloid cardioplegia”. Sem Thorac Cardiovasc Surg 1993;5:114-21.
- [29] Lorkiewicz Z, Borzycka B, Ponizynski A, Blotna-Filipiak M. „Usefulness of Cardioplegin in surgery with extracorporeal circulation”. Kardiologia Polska. 1973;16(4):299-307
- [30] Kaszkowiak E. „Ocena mięśnia serca po zastosowaniu roztworu kardioplegicznego własnej modyfikacji i chłodzenia powierzchniowego”. Praca doktorska, AM Poznań, 1979.

- [31] Sadowski R. „Zabezpieczenie mięśnia serca przed śródoperacyjnym niedokrwinnym uszkodzeniem przy użyciu zimnej kardioplegii z chłodzeniem powierzchniowym”. Praca doktorska, AM Łódź, 1981.
- [32] Follete DM, Mulder DG, Maloney JV, Buckberg GD. „Advantages of blood cardioplegia over continuous perfusion or intermittent ischemia”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76:604-17.
- [33] Barner HB, Kaiser GC, Codd JE. „Clinical experience with cold blood as the vehicle for hypothermic potassium cardioplegia”. *Ann Thorac Surg* 1980;29:224-7.
- [34] Fremes SE, Christakis GT, Weisel RD, Mickle DA, Madonik MM, Ivanov J, Harding R, Seawright SJ, Houle S, McLaughlin PR. „A clinical trial of blood and crystalloid cardioplegia.” *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:726-41.
- [35] Menasche P, Touchot B, Pradier F, Bloch G, Piwnica A. „Simplified method for delivering normothermic blood cardioplegia”. *Ann Thorac Surg*. 1993;55:177-8.
- [36] Akins CS. „Non-cardioplegic myocardial preservation for coronary revascularization”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:174-81.
- [37] Rosenkranz ER, Vinten-Johansen J, Buckberg GD, Okamoto F, Edwards H, Bugyi H. „Benefits of normothermic induction of blood cardioplegia in energy-depleted hearts, with maintenance of arrest by multidose cold blood cardioplegic infusions”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:667-77.
- [38] Teoh KH, Christakis GT, Weisel RD, Fremes SE, Mickle DA, Romaschin AD, Harding RS, Ivanov J, Madonik MM, Ross IM. „Accelerated myocardial metabolic recovery with terminal warm blood cardioplegia (hot shot).” *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:888-95.
- [39] Lichtenstein SV, El Dalati H, Panos A, Slutsky AS. „Long crossclamp times with warm heart surgery”. (letter) *Lancet* 1989;1:1443.
- [40] Lichtenstein SV, Ashe KA, el Dalati H, Cusimano RJ, Panos A, Slutsky AS. „Warm heart surgery”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 269–74.
- [41] Gott VL, Gonzalez JL, Zuhdi MN, Varco RL, Lillehei CW. „Retrograde perfusion of the coronary sinus for direct vision aortic surgery”. *Surg Gynecol Obstet* 1957;104:319-28.
- [42] Lillehei CW, DeWall RA, Gott VL, Varco RL. „The direct vision correction of calcific aortic stenosis by means of a pump-oxygenator and retrograde coronary sinus perfusion”. *Dis Chest* 1956;30:123-32.
- [43] Buxton B, Frazier OH, Westaby S. „Ischemic heart disease surgical management”. 1999 Mosby International Ltd.
- [44] Gardner TJ, Spray TL. „Operative cardiac surgery”. Arnold, London, 2004.

- [45] Larmann J, Theilmeier G. „Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery”. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004;18:425-38.
- [46] Hirai S. „Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass”. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;9:365-70.
- [47] Andres J, Wąsowicz M. „Wybrane zagadnienia anestezjologii i intensywnej terapii w chirurgii serca i naczyń”. Danbert, Kraków 2002.
- [48] ChaneyMA. „Corticosteroids and Cardiopulmonary Bypass”. *CHEST* 2002;121:921–931.
- [49] Benetti F, Mariani MA, Sani G, Boonstra PW, Grandjean JG, Giomarelli P, Toscano M. „Video-assisted minimally invasive coronary operations without cardiopulmonary bypass: a multi-center study”. *J Thorac Cardiovasc Surg*1996;112:1478–84.
- [50] Reichenspurner H, Guliernos V, Wunderlich J, Dangel M, Wagner FM, Pompili MF, Stevens JH, Ludwig J, Daniel WG, Schuler S. „Port access coronary artery bypass grafting with the use of cardiopulmonary bypass, and cardioplegic arrest”. *Ann Thorac Surg* 1998;65:413–9.
- [51] Puskas JD, Wright CE, Ronson RS, Brown WM 3rd, Gott JP, Guyton RA. „Off-pump multivessel coronary bypass via sternotomy is safe and effective”. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:1068.
- [52] Reichenspurner H, Damiano RJ, Mack M, Boehm DH, Gulbins H, Detter C, Meiser B, Ellgass R, Reichart B. „Use of the voicecontrolled and computer-assisted surgical system ZEUS for endoscopic coronary artery bypass grafting”. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999; 118: 11-6.
- [53] Kappert U, Cichon R, Schneider J, Guliernos V, Tugtekin SM, Matschke K, Schramm I, Schueler S. „Closed-chest coronary artery surgery on the beating heart with the use of a robotic system”. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000; 120: 809-11.
- [54] Bolton JW, Connally JE. „Results of a phase one study on robotically assisted myocardial revascularization on the beating heart”. *Ann Thorac Surg* 2004;78:154-8.
- [55] Chlebus H. „Niewydolność serca”. PZWL, Warszawa, 1990.
- [56] Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N. „Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, fibrillating, and arrested heart”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73: 87–94.
- [57] Bojar R.M. „Adult cardiac surgery”. Blackwell Scientific Publications, 1992.
- [58] Reimer KA, Jennings RB. „The „wavefront phenomenon” of myocardial death: II Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow.” *Lab Invest* 1979;40:633-644.

- [59] Park JL, Lucchesi BR. „Mechanisms of myocardial reperfusion injury”. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1905-12.
- [60] Opie LH. „Reperfusion injury and its pharmacologic modification”. *Circulation* 1989;312:1049-62.
- [61] Piper HM, Garcia-Dorado D. „Prime causes of rapid cardiomyocyte death during reperfusion”. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1913-9.
- [62] Weisel RD, Mickle DA, Finkle CD, Tumati LC, Madonik MM, Ivanov J, Burton GW, Ingold KU. „Myocardial free-radical injury after cardioplegia.” *Circulation* 1989;80(Suppl):III14-8.
- [63] Lichtenstein SV. „Warm heart surgery: concept, concerns and future course”. *Ann Thorac Surg* 1993;8:161-6.
- [64] Buckberg GD. „Myocardial temperature management during aortic clamping for cardiac surgery: protection, preoccupation, and perspective”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:895-90.
- [65] Mezzetti A, Calafiore AM, Lapenna D, Deslauriers R, Tian G, Salerno TA, Verna AM, Bosco G, Pierdomenico SD, Caccurullo F. „Intermittent antegrade warm cardioplegia reduces oxidative stress and improves metabolism of the ischemic-reperfused human myocardium”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109(4):787-95.
- [66] Salerno TA, Ricci M. „Myocardial protection”. Futura, an imprint of Blackwell Publishing, 2004.
- [67] Stephenson ER, Jayawant AM, Baumgarten CM, Damiano RJ. „Cardioplegia-induced cell swelling prevention by normothermic infusion.” *Ann Thorac Surg* 2000;69:1393-8.
- [68] Siminiak T, Flores NA, Sheridan DJ. „Neutrophil interactions with endothelium and platelets: possible role in the development of cardiovascular injury”. *Eur Heart J*. 1995;16:160-70.
- [69] Siminiak T, Ozawa T. „Neutrophil mediated myocardial injury”. *Int J Biochem*. 1993;25:147-56.
- [70] Kalawski R, Baliński M, Bugajski P, Wysocki H, Olszewski R, Siminiak T. „Stimulation of neutrophil activation during coronary artery bypass grafting: comparison of crystalloid and blood cardioplegia”. *Ann Thorac Surg* 2001;71:827-31.
- [71] Braunwald E, Kloner RA. „The stunned myocardium. Prolonged, postischemic ventricular dysfunction”. *Circulation* 1982;66:1146-9.
- [72] Rahimtoola SH. „A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina”. *Circulation* 1985;72(Suppl V):V-123-25.

- [73] Rahimtoola SH. „The hibernating myocardium”. Am Heart J 1989;117:211-21.
- [74] Canty JM, Fallavollita JA. „Chronic hibernation and chronic stunning: a continuum”. J Nucl Cardiol 2000;7:509-27.
- [75] Hearse DJ, Braimbridge MV, Jynge P. „Protection of the ischemic myocardium: cardioplegia”. New York: Raven Press, 1981.
- [76] Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. „Cardiac surgery”. Second Edition © Churchill Livingstone Inc. 1993, vol. 1.
- [77] Chambers DJ. „Mechanisms and alternative methods of achieving cardiac arrest”. Ann Thorac Surg 2003;75:S661-6.
- [78] Chambers DJ, Hearse DJ. „Developments in cardioprotection: Polarized arrest as an alternative to Depolarized arrest”. Ann Thorac Surg 1999;68:1960-6.
- [79] Sellevold OFM, Berg EM, Levang OW. „Procaine is effective for minimizing postischemic ventricular fibrillation in cardiac surgery”. Anesth Analg 1995;81:932-8.
- [80] Lawton JS, Harrington GC, Allen CT, Hsia P-W, Damiano RJ. „Myocardial protection with pinacidil cardioplegia in the blood-perfused heart”. Ann Thorac Surg 1996;61:1680-8.
- [81] Toyoda Y, Levitsky S, McCully JD. „Opening of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels enhances cardioplegic protection”. Ann Thorac Surg 2001;71:1281-9.
- [82] Vinten-Johansen J, Thourani VH, Ronson RS, Jordan JE, Zhao ZQ, Nakamura M, Velez D, Guyton RA. „Broad-spectrum cardioprotection with adenosine”. Ann Thorac Surg 1999;68:1942-8.
- [83] Thourani V.H, Ronson R.S, Jordan J.E, Guyton R.A, Vinten-Johansen J. „Adenosine A3 pretreatment before cardioplegic arrest attenuates postischemic cardiac dysfunction”. Ann Thorac Surg 1999;67:1732-7.
- [84] Nakamura Y, Kuroda H, Takemoto N, Ohgi S, Mori T. „Risk of low calcium and high magnesium in continuous warm hyperkalemic cardioplegia”. Ann Thorac Surg 1999;68:1295-301.
- [85] Ceglarek W, Woś S, Bachowski R, Jasiński M, Domaradzki W, Matuszewski M, Gemel M, Deja M. „Ochronny wpływ kardiopleginy wzbogaconej nifedypiną na mięsień sercowy w czasie operacji pomostowania wieńcowego”. Wybrane zagadnienia z chirurgii serca pod red. T. Brossa, Wrocław. 1996.
- [86] Caputo M, Bryan AJ, Calafiore AM, Suleiman M-S, Angelini GD. „Intermittent antegrade hyperkalaemic warm blood cardioplegia supplemented with magnesium prevents myocardial substrate derangement in patients undergoing coronary artery bypass surgery”. Eur J Cardiothorac Surg 1998;14:596-601.

- [87] Fuchs F, Messmer K, Kuppe H, Habazetti H. „Initial reperfusion with magnesium after cardioplegic arrest attenuates myocardial reperfusion injury.” *Thorac Cardiovasc Surg* 2002;50:208-215.
- [88] Gołba K. S., Woś S, Deja M.A, Żurek P, Szałański P, Woś H, Opala G. „Cardioplegia supplementation with l-carnitine enhances myocardial protection in patients with low ejection fraction. „ *Polish Heart Journal*, March 2000, Vol. L, Nr 3.
- [89] Bessho R, Chambers DJ. „Myocardial protection: the efficacy of an ultra-short-acting β -blocker, esmolol, as a cardioplegic agent”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:993-1003.
- [90] Kuhn-Régnier F, Natour E, Dhein S, Dapunt O, Geissler HJ, LaRosé K, Görg C, Mehlhorn U. „Beta-blockade versus Buckberg blood-cardioplegia in coronary bypass operation”. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:67-74.
- [91] Chambers D.J, Haire K, Morley N, Fairbanks L, Strumia E, Young C.P, Venn G.E. „St. Thomas’ Hospital cardioplegia: enhanced protection with exogenous creatine phosphate”. *Ann Thorac Surg* 1996;61:67-75.
- [92] Jovanović S, Jovanović A, Shen W.K, Terzic A. „Protective action of 17 β -estradiol in cardiac cells: implications for hyperkalemic cardioplegia”. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1658-61.
- [93] Kjellman UW, Björk K, Ekroth R, Karlsson H, Jagenburg R, Nilsson FN, Svensson G, Wernerman J. „Addition of α -ketoglutarate to blood cardioplegia improves cardioprotection”. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1625-34.
- [94] Abd-Elfattah ASA, Guo JH, Goa SP, Elliot GA, Weber P, Mahgoub MA, Marktanner R, Mohamed A. „Myocardial protection with monophosphoryl lipid-A against aortic cross clamping-induced global stunning”. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1954-9.
- [95] Yan Y, Davani S, Chocron S, Kantelip B, Muret P, Kantelip JP. „Effects of L-arginine administration before cardioplegic arrest on ischemia-reperfusion injury”. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1985-90.
- [96] Canbaz S, Duran E, Ege T, Sunar H, Cikirikcioglu M, Acipayam M. „The effects of intracoronary administration of vitamin E on myocardial ischemia-reperfusion injury during coronary artery surgery”. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003;51:57-61.
- [97] Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, Bouchard D, Pagé P, Searle N, Lavoie J. „Cardioplegic arrest with L-arginine improves myocardial protection: results of a prospective randomized clinical trial”. *Ann Thorac Surg* 2002;73:837-42.
- [98] Barner HB. „Blood cardioplegia: a review and comparison with crystalloid cardioplegia”. *Ann Thorac Surg* 1991;52:1354-67.
- [99] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. „Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium.” *Circulation* 1986;74:1124-36.

- [100] Vaage J, Valen G. „Preconditioning and cardiac surgery”. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S709-14.
- [101] Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, Fuji H, Oe H, Hori M, Kamada T, Tada M. „Delayed effect of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia.” *Circ Res* 1993;72:1293-99.
- [102] Nicolini F, Beghi C, Muscari C, Agostinelli A, Maria Budillon A, Spaggiari I, Gherli T. „Myocardial protection in adult cardiac surgery: current options and future challenges”. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 24(6):986-93.
- [103] Boyle EM, Canty TG, Morgan EN, Yun W, Pohlman TH, Verrier ED. „Treating myocardial ischemia-reperfusion injury by targeting endothelial cell transcription”. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1949-53.
- [104] Spinale FG. „Cellular and molecular therapeutic targets for treatment of contractile dysfunction after cardioplegic arrest”. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1934-41.
- [105] World Health Report 1999: Making a Difference. Geneva, World Health Organization, 1999.
- [106] Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ, Gott JP, Herrmann HC, Marlow RA, Nugent WC, O'Connor GT, Orszulak TA, Rieselbach RE, Winters WL, Yusuf S, Gibbons RJ, Alpert JS, Eagle KA, Garson A Jr, Gregoratos G, Russell RO, Smith SC Jr. „ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Surgery”. *JACC* 1999;34:1262-347.
- [107] Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM Jr, Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Ornato JP. „ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery)”. *Circulation*. 2004 31;110(9):1168-76.
- [108] Demmy TL, Haggerty SP, Boley TM, Curtis JJ. „Lack of cardioplegia uniformity in clinical myocardial preservation”. *Ann Thorac Surg* 1994;57:648-51.
- [109] Abramov D, Tamariz MG, Femes SE, Guru V, Borger MA, Christakis GT, Bhatnagar G, Sever JY, Goldman BS. „Trends in coronary artery bypass surgery results: a recent, 9-year study”. *Ann Thorac Surg* 2000;70:84-90.
- [110] Mack MJ, Brown PP, Kugelmass AD, Battaglia SL, Tarkington LG, Simon AW, Culler SD, Becker ER. „Current status and outcomes of coronary revascularization 1999 to 2002: 148,396 surgical and percutaneous procedures”. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:761-6.

- [111] Geissler HJ, Hölzl P, Marohl S, Kuhn-Régner F, Mehlhorn U, Südkamp M, de Vivie R. „Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems”. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:400-406.
- [112] Roques F, Nashef S.A.M., Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pinna Pintor P, Salamon R, Thulin L. „Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients”. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:816-823.
- [113] Nashef S.A.M., Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R, the EuroSCORE study group. „European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE)”. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:9-13.
- [114] Gürlér S, Gebhard A, Godehardt E, Boeken U, Feindt P, Gams E. „EuroSCORE as a predictor for complications and outcome”. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003;51:73-77.
- [115] Woś S. „Choroba niedokrwienności serca. Postępy w leczeniu chirurgicznym”. Wydawnictwo Naukowe „Śląsk”, Katowice 2001.
- [116] Jasinski M, Kądzioła Z, Bachowski R, Domaradzki W, Wenzel-Jasinska I, Piekarski M, Woś S. „Comparisoan of retrograde versus antegrade cold blood cardioplegia: randomized trial in elective coronary artery bypass patienst”. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:620-626.
- [117] Economopoulos GC, Michalis A, Palatianos GM, Sarris GE. „Management of catheter-related injuries to the coronary sinus”. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(1):112-6.
- [118] Kshetty VR, Salerno CT, Lakhanpal S, Kroshus TJ. „Coronary sinus injury during retrograde cardioplegia: a report of three cases”. *J Card Surg.* 1996;11:359-62.
- [119] Kaul TK, Fields BL, Jones CR. „Iatrogenic injuries during retrograde delivery of cardioplegia”. *Cardiovasc Surg.* 2000;8:400-3.
- [120] Ruengsakulrach P, Buxton BF. „Anatomic and hemodynamic considerations influencing the efficiency of retrograde cardioplegia.” *Ann Thorac Surg* 2001;71:1389-95.
- [121] Ikonomidis JS, Yau TM, Weisel RD. „Optimal flow rates for retrograde warm cardioplegia”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:510-9.
- [122] Aronson S, Lee BK, Liddicoat JR, Wiencek JG, Feinstein SB, Ellis JE, Roizen MF, Karp RB. „Assessment of retrograde cardioplegia distribution using contrast echocardiography”. *Ann Thorac Surg.* 1991;52:810-4.
- [123] Carrier M, Pelletier LC, Searle NR. „Does retrograde administration of blood cardioplegia improve myocardial protection during first operation for coronary bypass grafting?” *Ann Thorac Surg* 1997;64:1256-62.

- [124] Eichhorn EJ, Diehl JT, Konstam MA, Payne DD, Salem DN, Cleveland RJ. „Protective effects of retrograde compared with antegrade cardioplegia on right ventricular systolic and diastolic function during coronary bypass surgery”. *Circulation* 1989;79(6):1271-81.
- [125] Hoffman D, Fernandes S, Frater RW, Sisto D. „Myocardial protection in diffuse coronary artery disease. Intermittent retrograde cold-blood cardioplegia at systemic normothermia versus intermittent antegrade cold-blood cardioplegia at moderate systemic hypothermia”. *Tex Heart Inst J.* 1993;20(2):83-8.
- [126] Onorati F, Renzulli A, De Feo M, Santarpino G, Gregorio R, Biondi A, Cerasuolo F, Cotrufo M. „Does antegrade blood cardioplegia alone provide adequate myocardial protection in patients with left main stem disease?”. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1345-51.
- [127] Hashimoto K, Onoguchi K, Sasaki T, Hachiya T, Takakura H, Oshiumi M, Takeuchi S. „Combined use of ante- and retrograde cardioplegia: limited efficacy in elective coronary artery bypass”. *Kyobu Geka.* 2000;53:1105-9.
- [128] Stammers AH, Vang SN, Mejak BL, Rauch ED. „Quantification of the effect of altering hematocrit and temperature on blood viscosity”. *JECT* 2003;35:143-151.
- [129] Ferraris VA, Ferraris SP, Lough FC, Berry WR. „Preoperative aspirin ingestion increases operative blood loss after coronary artery bypass grafting”. *Ann Thorac Surg* 1988;45:71-74.
- [130] Kallis P, Tooze JA, Talbot S, Cowans D, Bevan DH, Treasure T. „Pre-operative aspirin decreases platelet aggregation and increases post-operative blood loss: a prospective, randomized, placebo controlled, double-blind clinical trial in 100 patients with chronic stable angina”. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8:404-409.
- [131] Sethi GK, Copeland JG, Goldman S, Moritz T, Zadina K, Henderson WG. „Implication of preoperative administration of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting”. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:15-20.
- [132] Despotis GJ, Goodnough LT. „Management approaches to platelet-related microvascular bleeding in cardiothoracic surgery”. *Ann Thorac Surg* 2000;70:S20-32.
- [133] Englberger L, Faeh B, Berdat PA, Eberli F, Meier B, Carrel T. „Impact of clopidogrel in coronary artery bypass grafting”. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26:96-101.
- [134] Dacey LJ, Munoz JJ, Johnson ER, Leavitt BJ, Maloney CT, Morton JR, Olmstead EM, Birkmeyer JD, O'Connor GT. „Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients”. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1986-90.
- [135] Reich DL, Patel GC, Vela-Cantos F, Bodian C, Lansman S. „Aspirin does not increase homologous blood requirements in elective coronary bypass surgery”. *Anesth Analg* 1994;79:4-8.

- [136] Vuylsteke A, Oduro A, Cardan E, Latimer RD. „Effect of aspirin in coronary artery bypass grafting”. *J Cardiothorac Vasc Surg* 1997;11:831-4.
- [137] Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, Doherty J, Read R, Chesler E, Sako Y. „Saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass surgery and effects of antiplatelet therapy. Results of a Veterans Administration Cooperative Study”. *Circulation*. 1989;80:1190-7.
- [138] Limet R, David JL, Magotteaux P, Larock MP, Rigo P. „Prevention of aorta-coronary bypass graft occlusion. Beneficial effect of ticlopidine on early and late patency rates of venous coronary bypass grafts: a double-blind study”. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;94:773-83.
- [139] Henderson WG, Goldman S, Copeland JG, Moritz TE, Harker LA. „Antiplatelet or anticoagulant therapy after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of clinical trials”. *Ann Intern Med*. 1989;111:743-50.
- [140] Goldman S, Copeland J, Moritz T, . Henderson W, Zadina K, Ovitt T, Doherty J, Read R, Chesler E, Sako Y. „Saphenous vein graft patency one year after coronary artery bypass surgery and effects of antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study”. *Circulation* 1989;80:1190-7.
- [141] Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. „Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis”. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:456-9.
- [142] Spiess BD. „Blood transfusion for cardiopulmonary bypass: the need to answer a basic question”. *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2002;16(5):525-538.
- [143] Spiess BD. „Blood transfusion: the silent epidemic”. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1832-1837.
- [144] Goodnough LT, Brecker ME, Kanter MH, Aubuchon JP. „Transfusion medicine: blood transfusion”. *N Engl J Med* 1999;340:438-447.
- [145] Redhead CS. „CRS report for Congress – blood safety and availability: managing supply to meet a growing demand”. Library of Congress, Feb 3, 2000.
- [146] Olsen MA, Lock-Buckley P, Hopkins D, Polish LB, Sundt TM, Fraser VJ. „The risk factors for deep and superficial chest surgical-site infections after coronary artery bypass graft surgery are different”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:136-145.
- [147] Leal-Noval SR, Rincon-Ferrari MD, Garcia-Curiel A, Herruzo-Aviles A, Camacho-Larana P, Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. „Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery”. *Chest* 2001;119:1461-1468.
- [148] Carson JL, Altman DG, Duff A, Noveck H, Weinstein MP, Sonnenberg FA, Hudson JI, Provenzano G. „Risk of bacterial infection associated with allogeneic blood transfusion among patients undergoing hip fracture”. *Transfusion* 1999;39:684-700.

- [149] Vamvakas EC, Carven JH. „Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass surgery: effect of the length of storage of transfused red cells”. *Transfusion* 2000;40:832-839.
- [150] Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Buurman W. „Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery”. *Chest* 1999;116:1233-1239.
- [151] Murkin JM. „Transfusion trigger Hct 25 %: above or below, which is better? Pro: Hct < 25 % is better”. *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2004;18(2):234-237.
- [152] Cohen E, Neustein SM, Silvay G. „Profound anemia following cardiac surgery”. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7(6):721-723.
- [153] Spiess BD, Ley C, Body SC, Siegel LC, Stover EP, Maddi R, D'Ambra M, Jain U, Liu F, Herskowitz A, Mangano DT, Levin J. „Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wave myocardial infarction after coronary artery bypass grafting”. The Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;1163:460-467.
- [154] Klass O, Mehlhorn U, Zilkens K, Kröner A, Hekmat K, Geissler HJ, deVivie ER. „Impact of hematocrit value after coronary artery surgery on perioperative myocardial infarction rate”. *Thorac Cardiovasc Surg* 2002;50:259-265.
- [155] Antoszewski Z, Gwóźdź B, Skalski J. „Hipotermia i hipertermia w zastosowaniu klinicznym”. „Śląsk” Wydawnictwo Naukowe, Katowice 2000.
- [156] Nollert G, Sperling J, Sakamoto T, Jaeger BR, Jonas RA. „Higher hematocrit improves liver blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass in piglets”. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49(4):226-230.
- [157] Hsu CY, Bates DW, Kuperman GJ, Curhan GC. „Relationship between hematocrit and renal function in men and women”. *Kidney Int* 2001;59(2):725-731.
- [158] Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, Pereira BJ. „Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency”. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4):803-812.
- [159] Grocott HP, Mackensen GB, Grigore AM, Mathew J, Reves JG, Phillips-Bute B, Smith PK, Newman MF; Neurologic Outcome Research Group (NORG); Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors (CARE) Investigators' of the Duke Heart Center. „Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery”. *Stroke* 2002;33(2):537-41.
- [160] Massimino RJ, Stearns GT, Gough JD, Martin J, Singh AK. „Moderate hypothermic versus normothermic total cardiopulmonary bypass for coronary artery surgery: a retrospective study”. *J Extra Corpor Technol* 1991;23:5-8.
- [161] Menasche P, Haydar S, Peynet J, Du Buit C, Merval R, Bloch G, Piwnica A, Tedgui A. „A potential mechanism of vasodilatation after warm heart surgery. The

- temperature-dependent release of cytokines". J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:293-9.
- [162] Jonas RA. „Optimal pH strategy for hypothermic circulatory arrest". J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:S39-40.
- [163] Mora CT, Guyton RA, Finlayson DC, Rigatti RL. „Cardiopulmonary bypass: principles and techniques of extracorporeal circulation". Springer-Verlag New York Inc. 1995.
- [164] Taylor KM. „Central nervous system effects of cardiopulmonary bypass". Ann Thorac Surg 1998;5(suppl):S20-4.
- [165] Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, McKenzie FN, Guiraudon G. „Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO₂". Anesth Analg 1987;66:825-832.
- [166] Stephan H, Weyland A, Kazmaier S, Henze T, Menck S, Sonntag H. „Acid-base management during hypothermic cardiopulmonary bypass does not affect cerebral metabolism but does affect blood flow and neurological outcome". Br J Anaesth 1992;69:51-57.
- [167] Franke U.F.W., Korsch S, Wittwer T, Albes JM, Wippermann J, Kaluza M, Rahmanian PB, Wahlers T. „Intermittent antegrade warm myocardial protection compared to intermittent cold blood cardioplegia in elective coronary surgery – do we have to change?" Eur J Cardiothorac Surg 2003;23:341-346.
- [168] Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G, Lapenna D. „Intermittent antegrade warm blood cardioplegia". Ann Thorac Surg 1995 Feb;59(2):398-402.
- [169] Jacquet LM, Noirhomme PH, Van Dyck MJ, Khoury GA, Matta AJ, Goenen MJ, Dion RA. „Randomized trial of intermittent antegrade warm blood versus cold crystalloid cardioplegia". Ann Thorac Surg 1999;67:471-7.
- [170] Butler J, Chong GL, Pillai R, Westaby S, Rocker GM. „Early extubation after coronary artery bypass surgery: effects on oxygen flux and hemodynamic variables". J Cardiovasc Surg 1992;33:276-280.
- [171] Gall SA, Olsen CO, Reves JG, McIntyre RW, Tyson Jr GS, Davis JW, Rankin JS. „Beneficial effects of endotracheal extubation on ventricular performance". J Thorac Cardiovasc Surg 1988;95:819-827.
- [172] Légaré JF, Hirsch GM, Buth KJ, MacDougall C, Sullivan JA. „Preoperative prediction of prolonged mechanical ventilation following coronary artery bypass grafting". Eur J Cardiothorac Surg 2001;20:930-936.
- [173] Canver CC, Chanda J. „Intraoperative and postoperative risk factors for respiratory failure after coronary bypass". Ann Thorac Surg 2003;75:853-8.

- [174] Engelman RM, Pleet AB, Rousou JA, Flack JE, Deaton DW, Pekow PS, Gregory CA. „Influence of cardiopulmonary bypass perfusion temperature on neurologic and hematologic function after coronary artery bypass grafting”. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1547-56.
- [175] Birjiniuk V. „Patient outcomes in the assessment of myocardial injury following cardiac surgery”. *Ann Thorac Surg* 2001;72:S2208-13.
- [176] Buxton B, Frazier OH, Westaby S. „Ischemic heart disease surgical management”. 1999 Mosby International Ltd.
- [177] Guiteras Val P, Pelletier LC, Galinanes Hernandez M. „Diagnosis criteria and prognosis of perioperative myocardial infarction following coronary bypass”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:878-86.
- [178] Schaff HV and CASS Registry Associates. „Detrimental effect of perioperative myocardial infarction on late survival after coronary artery bypass”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:972.
- [179] Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2000;36(3):959-969.
- [180] Crescenzia G, Bovea T, Pappalardo F, Scandroglia AM, Landonia G, Aletti G, Zangrillo A, Alfieri O. „Clinical significance of a new Q wave after cardiac surgery”. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:1001-1005.
- [181] Stępień E, Śnieżek-Maciejewska M, Szajna-Zych M, Sadowski J. „Biochemiczne markery niedokrwienia mięśnia sercowego w diagnostyce okołoperacyjnego uszkodzenia serca”. *Forum Kardiologów* 2002,7,4,135-142.
- [182] Valdes R, Jortani S. ‘Standardizing utilization of biomarkers in diagnosis and management of acute cardiac syndromes’. *Clin Chim Acta* 1999;284:135.
- [183] Hegner N, Baum H, Eller T et al. „Multicenter evaluation of OPUS troponin I compared to myoglobin and CK-MB concentrations in cardiac diseases”. *Clin Lab* 1997;43:501.
- [184] Pawelski S, Maj S. „Normy i diagnostyka chorób wewnętrznych”. PZWL, Warszawa 1993.
- [185] Piechota W, Piechota W. ‘Białkowe markery uszkodzenia mięśnia sercowego’. Agencja Wydawnicza Sowa, Warszawa 2003.
- [186] Higgins JP, Higgins JA. „Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia”. *Clin Invest Med* 2003;26(3):133-47.
- [187] Adams JE 3rd, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, Jaffe AS. „Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury”. *Circulation*. 1993;88:101-6.

- [188] Bonnefoy E, Filley S, Kirkorian G, Guidollet J, Roriz R, Robin J, Touboul P. „Troponin I, troponin T, or creatine kinase-MB to detect perioperative myocardial damage after coronary artery bypass surgery”. *Chest* 1998;114:482-486.
- [189] Sadony V, Körber M, Albes G, Podtschaske V, Etgen T, Trösken T, Ravens U, Scheulen ME. „Cardiac troponin I plasma levels for diagnosis and quantitation of perioperative myocardial damage in patients undergoing coronary artery bypass surgery”. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:57-65.
- [190] Mair J, Thome-Kromer B, Wagner I, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B, Michel G. „Concentration time courses of troponin and myosin subunits after acute myocardial infarction”. *Coron Artery Dis.* 1994;5:865-72.
- [191] Mair J, Thome-Kromer B, Wagner I, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B, Michel G. „Concentration time courses of troponin and myosin subunits after acute myocardial infarction”. *Coron Artery Dis.* 1994;5:865-72.
- [192] Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. „Saphenous vein graft patency one year after coronary artery bypass surgery and effects of antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study”. *Circulation* 1989;80:1190-7.
- [193] Thielmann M, Massoudy P, Marggraf G, Knipp S, Schmermund A, Piotrowski J, Erbel R, Jakob H. „Role of troponin I, myoglobin, and creatine kinase for the detection of early graft failure following coronary artery bypass grafting”. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:102-109.
- [194] Holmvang L, Jurlander B, Rasmussen C, Thiis JJ, Grande P, Clemmensen P. „Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery”. *Chest* 2002;121:103-11.
- [195] Erbel R, Heusch G. „Brief review: coronary microembolization „. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:22-4.
- [196] Botha P, Nagarajan DV, Lewis PS, Dunning J. „Can cardiac troponins be used to diagnose a perioperative myocardial infarction post cardiac surgery?”. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2004;3:442-449.
- [197] Andres J, Stępien E, Szajna-Zych M, Drwiła R, Ziętkiewicz M, Sadowski J, Kapelak B, Dziatkowiak A. „Levels of troponin I, troponin T, isoenzyme MB creatine kinase and myoglobins in blood serum for perioperative diagnosis of myocardial infarction in patients after coronary artery bypass graft surgery with extracorporeal circulation”. *Folia Med Cracov* 2001;42:263-71.
- [198] Katus HA, Schoepenthaus M, Tanzeem A, Bauer HG, Saggau W, Diederich KW, Hagl S, Kuebler W. „Non-invasive assessment of perioperative myocardial cell damage by circulating cardiac troponin T”. *Br Heart J.* 1991;65:259-64.

- [199] Hake U, Schmid FX, Iversen S, Dahm M, Mayer E, Hafner G, Oelert H. „Troponin T-a reliable marker of perioperative myocardial infarction?”. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1993;7:628-33.
- [200] Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, Solymoss BC, Pelletier LC. „Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting”. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:435-40.
- [201] Snieżek-Maciejewska M, Sadowski J, Latos A, Kurowska J, Bożek M, Kapelak B, Ziętkiewicz M, Wieczorek R, Drwiła R, Górkiwicz I. „Przydatność troponiny w diagnostyce okołoperacyjnego zawału mięśnia serca po zabiegach pomostowania aortalno-wieńcowego.” *Kardiologia Polska.* 2002 57, Supl. II, 51, 211.
- [202] Jacquet L, Noirhomme P, Khouri G, Goenen M, Philippe M, Col J, Dion R. „Cardiac troponin I as an early marker of myocardial damage after coronary bypass surgery”. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:378-384.
- [203] Benoit MO, Paris M, Silleran J, Fiemeyer A, Moatti N. „Cardiac troponin I: its contribution to the diagnosis of perioperative myocardial infarction and various complications of cardiac surgery”. *Crit Care Med.* 2001;29:1880-6.
- [204] The Warm Heart Investigators: Randomised trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. *Lancet* 1994; 343: 559–63.
- [205] Lichtenstein SV, Ashe KA, el Dalati H, Cusimano RJ, Panos A, Slutsky AS: Warm heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 269–74.
- [206] Kavanagh BP, Mazer CD, Panos A, Lichtenstein SV. „Effect of warm heart surgery on perioperative management of patients undergoing urgent cardiac surgery”. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6: 127–31.
- [207] Newman MF. Et al. „Perioperative organ protection”. A Society of Cardiovascular Anesthesiologists Monograph, Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore©2003.
- [208] Fremes SE, Tamariz MG, Abramov D, Christakis GT, Sever JY, Sykora K, Goldman BS, Feindel CMS, Lichtenstein SV. „Late results of the warm heart trial. The influence of nonfatal cardiac events on late survival”. *Circulation*, 2000;102(supplIII):III-339-III-345.
- [209] Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT; Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. „A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery”. *JAMA.* 2004 14;291:1720-9.
- [210] Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT, Browner WS. „Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization”. *JAMA.* 1996 24-31;276(4):300-6.

- [211] Skirzyńska D. „Analiza przyczyn migotania przedsionków u pacjentów we wczesnym okresie po operacjach pomostowania tętnic wieńcowych”. Praca doktorska, UJ CM Kraków, 2001.
- [212] Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, Vliet MV, Collins JJ, Cohn LH, Burstin HR. „Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources”. *Circulation* 1996;94:390-397.
- [213] Hill LL, Kattapuram M, Hogue CW. „Management of atrial fibrillation after cardiac surgery – part I: pathophysiology and risks”. *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2002;16:483-494.
- [214] Kowey PR, Stebbins D, Igidbashian L, et al: Clinical outcome of patients who develop PAF after CABG surgery”. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:191-193.
- [215] Hogue CW, Hyder ML. „Atrial fibrillation after cardiac operation: risks, mechanisms, and treatment”. *Ann Thorac Surg* 2000;69:300-6.
- [216] Kalman JM, Munawar M, Howes LG, Louis WJ, Buxton BF, Gutteridge G, Tonkin AM. „Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation”. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1709-15.
- [217] Alpert JS, Petersen P, Godtfredsen J. „Atrial fibrillation: natural history, complications, and management”. *Annu Rev Med.* 1988;39:41-52.
- [218] Sirlak M, Eryilmaz S, Yaziciodlu L, Kiziltepe U, Inan MB, Taöz R, Aral A, Akalin H. „Conduction disturbances in coronary artery bypass surgery”. *International Journal of Cardiology* 2003;92:43-48.
- [219] Ueyama K, Jones W, Ramchandani M, Beall AC, Thornby JJ. „Clinical variables influencing the appearance of right bundle branch block after cardiac surgery”. *Cardiovasc Surg* 1997;5(6):574-578.
- [220] Flack JE 3rd, Hafer J, Engelman RM, Rousou JA, Deaton DW, Pekow P. „Effect of normothermic blood cardioplegia on postoperative conduction abnormalities and supraventricular arrhythmias”. *Circulation.* 1992;86(5 Suppl):II385-92.
- [221] Despotis GJ, Goodnough LT. „Management approaches to platelet-related microvascular bleeding in cardiothoracic surgery”. *Ann Thorac Surg* 2000;70:S20-32.
- [222] Valeri CR, Feingold H, Cassidy G, Ragno G, Khuri S, Altschule MD. „Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction”. *Ann Surg* 1987;205:175-181.
- [223] Michelson AD, McGregor H, Barnard MR et al. „Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro”. *J Thromb Haemost* 1994;71:633-40.
- [224] Lu H, Soria C, Cramer EM, et al. „Temperature dependence of plasmin-induced activation or inhibition of human platelets”. *Blood* 1991;77:996-1005.

- [225] Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR, Kestin AS, Rohrer MJ, Valeri CR. „Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro”. *Thromb Haemost* 1994;71:633-40.
- [226] Rohrer MJ, Natale AM. „Effect of hypothermia on the coagulation cascade”. *Crit Care Med* 1992;20:1402-1405.
- [227] Frank SM. „Consequences of hypothermia”. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2001;12:79-86.
- [228] Heimark RI, Kurachi K, Fujikawa K, Davie EW. „Surface activation of blood coagulation, fibrinolysis and kinin formation”. *Nature* 1980;286:456-60.
- [229] Boisclair MD, Lane DA, Philippou H, Esnouf MP, Sheikh S, Hunt B, Smith KJ. „Mechanism of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass”. *Blood* 1993;82:3350-7.
- [230] Despotis GJ, Skubas NJ, Goodnough LT. „Optimal management of bleeding and transfusion in patients undergoing cardiac surgery”. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999;11:84-104.
- [231] Kuitunen AH, Salmenperä MT, Heinonen J, Rasi VP, Myllylä G. „Heparin rebound: a comparative study of protamine chloride and protamine sulfate in patients undergoing coronary artery bypass surgery”. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991;5:221-226.
- [232] Woodman R, Harker L. „Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass”. *Blood* 1990;9:1680-1697.
- [233] John LCH, Rees GM, Kovacs IB. „Inhibition of platelet function by heparin. An etiologic factor in postbypass hemorrhage”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:816-822.
- [234] Kustrzycki W. „Wpływ chirurgicznej rewaskularyzacji wieńcowej w krążeniu pozaustrojowym w normotermii i hipotermii na zmiany w układzie krzepnięcia i fibrynolizy”. Rozprawa na stopień doktora habilitowanego Wrocław, 2000.
- [235] Dacey LJ, Munoz JJ, Baribeau YR, Johnson ER, Lahey SJ, Leavitt BJ, Quinn RD, Nugent WC, Birkmeyer JD, O'Connor GT. „Re-exploration for haemorrhage following coronary artery bypass grafting. Incidence and risk factors”. *Arch Surg* 1998;133:442-7.
- [236] Unsworth-White MJ, Herriot A, Valencia O, Poloniecki J, Smith EE, Murday AJ, Parker DJ, Treasure T. „Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity and mortality”. *Ann Thorac Surg* 1995;59:664-7.
- [237] Sellman M, Intonti MA, Ivert T. „Reoperations for bleeding after coronary artery bypass procedures during 25 years”. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:521-7.

- [238] Ascione R, Reeves BC, Chamberlain MH, Ghosh AK, Lim KHH, Angelini GD. „Predictors of stroke in the modern era of coronary artery bypass grafting: a case control study”. *Ann Thorac Surg* 2002;74:474-80.
- [239] Ridderstolpe L, Ed DN, Ahllgren E, Gill H, Rutberg H. „Risk factors analysis of early and delayed cerebral complications after cardiac surgery”. *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2002;16:278-285.
- [240] Puskas JD, Winston AD, Wright CE, Gott JP, Brown M, Craver JM, Jones EL, Guyton RA, Weintraub WS. „Stroke after coronary artery operation: incidence, correlates, outcome, and cost”. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1053-6.
- [241] John R, Choudhri AF, Weinberg AD, Ting W, Rose EA, Smith CR, Oz MC. „Multicenter review of preoperative risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting”. *Ann Thorac Surg* 2000;69:30-6.
- [242] Craver JM, Bufkin BL, Weintraub WS, Guyton RA. „Neurologic events after coronary bypass grafting: further observations with warm cardioplegia”. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1429-34.
- [243] McLean R, Wong BI, Naylor CD, Snow WG, Harrington EM, Gawel M, Fremes SE. „Cardiopulmonary bypass, temperature, and central nervous system dysfunction”. *Circulation* 1994;90(part2):II-250-II-255.
- [244] Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, Aggarwal A, Marschall K, Graham SH, Ley C. „Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery”. *N Engl J Med* 1996;335:1857-63.
- [245] Royse AG, Royse CF, Ajani AE, Symes E, Maruff P, Karagiannis S, Gerraty RP, Grigg LE, Davis SM. „Reduced neuropsychological dysfunction using epiaortic echocardiography and the exclusive Y graft”. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1431-8.
- [246] Grigore AM, Grocott HP, Mathew JP, Phillips-Bute B, Stanley TO, Butler A, Landolfo KP, Reves JG, Blumenthal JA, Newman MF. „The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery”. *Anesth Analg.* 2002;94(1):4-10.
- [247] Ginsberg MD, Globus MY, Dietrich WD, Busto R. „Temperature modulation of ischemic brain injury – a synthesis of recent advances”. *Prog Brain Res* 1993;96:13-22.
- [248] Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsay J, Mora CT, Guyton RA. „Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit and neurologic threat”. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:298-302.
- [249] Li PA, Kristian T, Shamloo M, Siesjö BK. „Effects of preischemic hyperglycemia on brain damage incurred by rats subjected to 2,5 or 5 minutes of forebrain ischemia”. *Stroke* 1996;27:1592-602.

- [250] Sieber FE, Traystman RJ. „Special issue: glucose and the brain”. Crit Care Med 1992;20:104-14.
- [251] Singh AK, Bert AA, Feng WC, Rotenberg FA. „Stroke during coronary artery bypass grafting using hypothermic versus normothermic perfusion”. Ann Thorac Surg 1995;59:84-9.
- [252] Mallidi HR, Sever J, Tamariz M, Singh S, Hanayama N, Christakis GT, Bhatnagar G, Cutrara CA, Goldman BS, Fremes SE. „The short-term and long-term effects of warm or tepid cardioplegia”. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:711-20.
- [253] Grover FL. „The Society of Thoracic Surgeons National Database: current status and future directions”. Ann Thorac Surg 1999;68:367-73.
- [254] Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Sedlis S, Esposito R, Ramanathan K, Weiman D, Saucedo J, Antakli T, Paramesh V, Pett S, Vernon S, Birjiniuk V, Welt F, Krucoff M, Wolfe W, Lucke JC, Mediratta S, Booth D, Barbieri C, Lewis D. „Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter randomize trial”. J Am Coll Cardiol 2001;38:143-9.
- [255] Herlitz J, Brandrup-Wognsen G, Haglid M, Karlson BW, Hartford M, Karlsson T. „Predictors of death during 5 years after coronary artery bypass grafting”. Int J Cardiol. 1998;64(1):15-23.

STRESZCZENIE

Choroba wieńcowa serca jest nadal jedną z najczęściej notowanych chorób współczesnego świata.

Medycyna może walczyć ze schorzeniami na dwa fronty. Jeden z nich to profilaktyka schorzeń sercowo-naczyniowych. Drugi to leczenie pacjentów już z pełnymi objawami choroby. Jedną ze skutecznych i uznanych metod leczenia choroby wieńcowej jest leczenie chirurgiczne – operacje pomostowania tętnic wieńcowych.

Ochrona mięśnia sercowego, jak i zapobieganie poreperfuzyjnemu jego uszkodzeniu, jest jedną z głównych strategii podczas operacji na otwartym sercu.

Ponadto coraz częściej podkreśla się korzystny wpływ prowadzenia krążenia pozaustrojowego w normotermii. Dotychczas nie ma jednolitej metody ochrony mięśnia sercowego, gwarantującej najlepszą jego ochronę.

Celem pracy była ocena wpływu śródoperacyjnej ochrony mięśnia sercowego na wczesny okres pooperacyjny.

Analizie poddałem 305 pacjentów, którzy ze względu na temperaturę prowadzenia krążenia pozaustrojowego i rodzaj roztworu kardiopleginy użytego do zatrzymania serca, zostali zakwalifikowani do dwóch grup. Pacjenci byli po raz pierwszy poddani operacji pomostowania tętnic wieńcowych w trybie planowym. Ponadto frakcja wyrzutowa lewej komory, oceniana na podstawie badania echokardiograficznego lub wentrykulografii lewej komory, była większa od 30 %.

Grupa I składała się ze 151 pacjentów (119 mężczyzn i 32 kobiety), średnia wieku wynosiła 63,1 lat. W tej grupie temperatura krążenia pozaustrojowego wynosiła około 36,6 °C – normotermiczna, a w skład roztworu kardiopleginy wchodziła krew o temperaturze również około 36 °C. Zaś grupa II składała się ze 154 pacjentów (121 mężczyzn i 33 kobiety), średnia wieku

wynosiła 63 lata. Przeciętna temperatura krążenia pozaustrojowego w tej grupie wynosiła około 28 °C, a do zatrzymania akcji serca stosowano krystaliczną kardioplegineę o temperaturze 4 °C.

Do porównania badanych grup został użyty, w przypadku zmiennych skategoryzowanych, test χ^2 , a dla małych liczebności test dokładny Fishera. W przypadku zmiennych ciągłych został zastosowany test t-studenta, a przy braku rozkładu normalnego test Manna-Whitneya. Wartość p mniejsza niż 0,05 była istotna statystycznie.

Dla bardziej przejrzystej oceny powyższych grup, zebrane dane na podstawie dokumentacji prowadzonej według istniejącej w Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii szczegółowych historii chorób, protokołów operacji i znieczuleń oraz kart perfuzji, podzieliłem na trzy okresy:

- przedoperacyjny,
- śródoperacyjny,
- pooperacyjny.

Ze względu na przyjęte kryteria, w okresie przedoperacyjnym obie grupy były zbliżone. Jedynymi danymi różniącymi się istotnie statystycznie były: częstość zawałów mięśnia sercowego i pośrednio z tego wynikający współczynnik ryzyka operacji według EuroSCORE (2,48 dla grupy I versus 1,99 dla grupy II, gdzie $p=0,0127$).

W okresie śródoperacyjnym średnia ilość pomostów była zbliżona w obu grupach i wynosiła 2,6 na jednego pacjenta. Lecząc w grupie I wykonano więcej pomostów tętniczych i różnica ta była statystycznie znamienne (grupa – I 0,85 pomostów tętniczych, w grupie – II 0,7 pomostu tętniczego, gdzie $p=0,0209$). Czas zakleszczenia aorty w obu grupach był zbliżony, zaś czas krążenia pozaustrojowego oraz operacji był znamienne dłuższy w grupie II (czas CPB dla grupy – I wynosił 76,7 minut i 85,24 minuty dla grupy – II, $p=0,0177$, a czas

operacji wynosił odpowiednio 191,77 minut dla grupy – I i 211,96 minut dla grupy – II, przy $p=0,004$). Zdecydowanie częściej w grupie II niż w grupie I wykorzystywano defibrylację elektryczną dla przywrócenia akcji serca (10 w grupie I i 141 w grupie II, $p=0,000$). Ponadto, częściej stosowano leki antyarytmiczne w grupie II niż I (45 vs 19, $p=0,000$). Ocena stężenia hemoglobiny wykazała znamienność statystyczną dla pomiaru wykonanego w trakcie krążenia pozaustrojowego (8,92 grupa – I vs 8 grupa – II, $p=0,0000$). Podczas operacji zanotowano większą utratę krwi w grupie II (523,05 ml vs 496,33 ml, $p=0,0389$). W grupie II istotnie więcej przetoczono preparatów krwi, głównie preparaty masy erytrocytarnej (0,84 vs 0,59, $p=0,0173$). W grupie II częściej stosowano leki inotropowe. Różnica ta nie była znamienna statystycznie.

We wczesnym okresie pooperacyjnym znamienne istotne różnice zaobserwowano w czasie stosowania mechanicznego wspomaganie układu oddechowego (11,81 godzin grupa – I vs 21,13 godzin dla grupy – II, $p=0,0048$). Ze względu na niewydolność układu krążenia rzadziej stosowano leki inotropowe w grupie I, a dla Dobutrexu i Levonoru różnica ta była istotna statystycznie (Dobutrex: 28 vs 60, $p=0,0000$ i Levonor: 9 vs 42, $p=0,0000$). W grupie I odnotowano mniejszą liczbę zawałów mięśnia sercowego (7 vs 18, $p=0,035$). Zanotowano istotnie większy drenaż pooperacyjny w grupie II (821,82 ml vs 711,13 ml, $p=0,0081$). Znacznie częściej, w grupie II, ponownie otwierano klatkę piersiową z powodu nadmiernego drenażu krwi po operacji (14 vs 5, $p=0,056$). Czas pobytu pacjenta na oddziale intensywnej terapii był znamienne dłuższy w grupie II (56,31 godzin vs 41,74 godzin, $p=0,0000$). W tym okresie śmiertelność była zbliżona w obu grupach i wynosiła odpowiednio, 2 zgony w grupie I i 1 w grupie II.

Podsumowując otrzymane wyniki można stwierdzić, że zastosowanie ciepłej krwistej kardiopleginy oraz prowadzenie krążenia pozaustrojowego

w normotermii, u pacjentów poddanych planowej operacji pomostowania tętnic wieńcowych, ma korzystniejszy wpływ na przebieg wczesnego okresu pooperacyjnego niż stosowanie krystalicznej kardiopleginy oraz prowadzenie krążenia pozaustrojowego w hipotermii umiarkowanej.

SUMMARY

Coronary heart disease is still one of the most widespread illnesses of the modern world.

Medicine can fight the disease on two fronts. One of them is the prophylactics of cardiovascular disorders. The other is the treatment of patients with fully developed symptoms of the disease. One of the effective and approved methods of such treatment is surgery – the coronary artery bypass operation.

One of the main strategies during an open heart operation is the protection of the cardiac muscle as well as prevention of its post-reperfusion damage.

Also, a beneficial influence of extracorporeal circulation in normothermy is pointed out more and more often. So far, no uniform method of the cardiac muscle protection has been adopted.

The aim of this work was to evaluate the influence of perioperative cardiac muscle protection on the early postoperative period.

I analysed 305 patients who were divided into two groups according to the temperature of perfusate in extracorporeal circulation and the kind of cardioplegia solution used to stop the heart. The patients underwent an elective first time coronary artery bypass grafting operation. Besides, the ejection fraction of the left ventricle, based on the echocardiographic examination or ventriculography, was bigger than 30%.

Group I consisted of 151 patients (119 men and 32 women) whose average age was 61,1 years. In this group the temperature of extracorporeal circulation was about 36,6 °C – normothermic, and the cardioplegia solution contained blood at the perfusate temperature. Group II consisted of 154 patients (121 men and 33 women) whose average age was 63 years. The average temperature of extracorporeal circulation in this group was about 28 °C, and crystalloid cardioplegia at the temperature of 4° was used to stop the heart.

To compare the examined groups, in case of categorized variables, χ^2 test was used and for small numbers – exact Fisher's test. For continuous variables

t-student test was applied, and Mann-Whitney' test in case of lack of normal distribution. The value of p less than 0,05 was statistically significant.

The data collected from the documentation existing in the Clinic of Cardiovascular Surgery and Transplantology such as case histories, operation and anaesthesia records, perfusion cards, have been divided into three parts for clarity:

- preoperative,
- intraoperative,
- postoperative.

Taking into account the adopted criteria, in the preoperative period, both groups of patients were similar. The only statistically significant difference was the frequency of heart infarcts and, indirectly stemming from it, operation risk factor according to EuroSCORE (2,48 for group I versus 1,99 for group II, where $p=0,0127$).

In the intraoperative period the average number of bypasses was similar in both groups with 2,6 per patient. However, in group I more arterial bypasses were made, and the difference was statistically significant (in group I – 0,85 arterial bypass, in group II – 0,7 arterial bypass, where $p=0,0209$). The time of clamping the aorta in both groups was similar, while the time of extracorporeal circulation and operation was significantly longer in group II (ECC time for group I was 76,7 minutes and 85,24 for group II, $p=0,0177$, and the operation time was respectively 191,77 and 211,96, $p=0,004$). Electrical defibrillation for restoring heart action was used in group II decidedly more frequently than in group I (10 in group I vs 141 in group II, $p=0,000$). What is more, anti-arhythmic drugs were used more often in group II than in group I (45 vs 19, $p=0,000$). The difference of measured concentration of Hb was statistically significant during ECC (8,92 grupa – I vs 8 grupa – II, $p=0,0000$). Blood loss was higher in group II (523,05 ml vs 496,33 ml, $p=0,0389$). Patients in group II required more transfusion of blood, mainly packed red blood cells.

The indication for use of inotropic drugs was more frequently in group II but difference was not significant.

In the early postoperative period there has been a significant difference between the two groups as far as mechanically assisted ventilation time was concerned (11,81 hrs in group I vs 21,13 hrs in group II, $p=0,0048$). Adhibition of inotropic medicines due to circulatory insufficiency were less often in group I, and for *Dobutrex* and *Levonor* the difference was statistically significant (*Dobutrex*: 28 vs 60, $p=0,0000$ and *Levonor*: 9 vs 42, $p=0,000$). In group I there were fewer infarcts (7 vs 18, $p=0,035$). The postoperative drainage was significantly larger in group II (821,82 ml vs 711,13 ml, $p=0,0081$). In group II reopening of the thorax due to excessive postoperative bleeding was more frequent than in group I (14 vs 5, respectively, $p=0,056$). The stay at the postoperative intensive care unit was significantly longer in group II (56,31 vs 41,74 hours, $p=0,0000$). During that period the mortality in both groups was similar with 2 in group I and 1 in group II.

Summing up the results, it can be stated that using warm blood cardioplegia and using extracorporeal circulation in normothermy in patients after elective coronary artery bypass graft has more favourable influence on the early postoperative period in comparison with using crystalloid cardioplegia together with extracorporeal circulation in moderate hypothermia.