

**Медицински университет – ПЛЕВЕН**

**Факултет „Медицина“**

**Катедра „Хирургически болести“**

**Сравнителен анализ между класически и  
модифицирани кристалоидни  
кардиоплегични разтвори**

**Д-р Георги Йорданов Стоицев**

Дисертационен труд за придобиване на образователна и  
научна степен „Доктор“  
докторска програма „Обща хирургия“

**Научен ръководител:**

Доц. д-р Васил Гегусков, д.м.

**Плевен,**

**2023 година**

# Съдържание

I. УВОД .....	7
II. ЛИТЕРАТУТЕН ОБЗОР .....	9
1. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ .....	9
1.1. Епидемиологична значимост на сърдечно-съдовите заболявания.....	9
1.2. Епидемиология при исхемична болест на сърцето .....	11
1.3. Епидемиология при ревматични клапни пороци .....	11
1.4. Епидемиология при неревматично заболяване на митрална клапа.....	12
1.5. Епидемиология на аневризма на аортата .....	12
1.6. Епидемиология на неревматично аортно клапно заболяване .....	12
2. Физиология на сърдечния мускул .....	12
2.1. Функционална морфология на сърцето.....	12
2.2. Проводна система.....	13
2.3. Структура на миоцита.....	14
2.4. Електрофизиологични особености на кардиомиоцитите .....	16
2.4.1. Йонни канали .....	16
2.4.2. Трансмембранен потенциал (TMP) .....	17
2.4.3. Мембрана в покой и потенциали на действие.....	18
2.4.4. Потенциал на действие на работния миокард .....	18
2.4.5. Потенциал на действие на клетките на сърдечния пейсмейкър .....	20
2.4.6. Рефрактерен период.....	23
2.4.7. Осъществяване на връзката между възбуждане и съкращение в работния миокард .....	24
2.4.7.1. Контракtilни протеини.....	24
2.4.7.2. Калциево-индуцирано освобождаване на калций (CICR).....	26
2.4.7.3. Контракtilен цикъл (Химикомеханичен цикъл).....	27
2.4.7.4. Релаксация на миоцитите.....	28
2.5. Метаболизъм на миокарда.....	29
2.5.1. Окисление на мастни киселини .....	30
2.5.2. Окисление на Глюкозата .....	33
2.5.3. Метаболизъм на Аминокиселините.....	37
2.5.4. Цикъл на Кребс (Цикъл на трикарбоксилната киселина)TCA.....	38
2.5.5. Анаеробен метаболизъм .....	40
3. Миокардна протекция.....	41
3.1 Исторически преглед.....	42
3.2 Техники за миокардна протекция .....	47

3.2.1. Техники за миокардна протекция, без използване на кардиоплегичен разтвор .....	47
3.2.2. Кардиоплегични техники за миокардна протекция .....	48
3.2.2.1. Биохимична активност на кардиоплегичните разтвори .....	50
3.2.2.1.1. Блокиране на потенциала на действие .....	50
3.2.2.1.2. Физиология на калция в миокарда .....	54
3.2.2.2. Класифициране на кардиоплегичните разтвори .....	55
3.2.2.3. Сравнение между кръвна и кристалоидна кардиоплегична защита .....	57
3.2.2.4. Доставка на кардиоплегичните разтвори .....	60
3.2.2.5. Съвременни тенденции при кардиоплегичната защита на миокарда .....	64
3.2.2.5.1. Хипокалцемична кардиоплегия .....	64
3.2.2.5.2. Кардиоплегично решение на Педро дел Нидо .....	65
4. Актуалност на проблема .....	68
III. Цел и задачи на проучването .....	69
1. Цел .....	69
2. Задачи .....	69
IV. Материали и методи .....	70
1. Дизайн на проучването .....	70
2. Включващи и изключващи критерии .....	71
3. Разработка и състав на модифицирана дел Нидо кардиоплегия .....	72
4. Приложение на кардиоплегия .....	74
5. Демографска характеристика .....	76
6. Статистически методи .....	78
V. Резултати .....	79
1. Описателна статистика .....	79
2. Обща характеристика на групите .....	80
3. Изследване на зависимостта между времето на клампаж и необходимостта от допълнителна доза кардиоплегия .....	86
4. Сравнителен анализ на терапевтичните групи по изследваните количествени и категорийни интра- и постоперативни характеристики .....	88
5. Сравнителен анализ на оперативният достъп, вида на използваната протеза (биологична/механична) и средният размер на протезите при пациентите подложени на аортно клапно протезиране .....	92
6. Сравнителен анализ на среден брой на дисталните анастомози и честотата на незавършени анастомози при пациентите подложени на коронарна хирургия .....	93
7. Изследване на зависимостта при пред- и постоперативните фракция на изтласкване, креатинин и креатининов клирънс между двете групи кардиоплегия .....	94

8. Изследване на динамика на креатининфосфокиназа и креатининфосфокиназа MB фракция пред- и следоперативно, при двете групи кардиоплегия .....	108
9. Определяне зависимостта на креатининфосфокиназа на 24 час след извеждане в интензивно отделение, от предоперативната креатининфосфокиназа, креатининфосфокиназа при извеждането в интензивно отделение и времето за клампаж на аортата.....	112
10. Определяне зависимостта на креатининфосфокиназа MB24 от креатининфосфокиназа MB предоперативно, креатининфосфокиназа MB след извеждането в интензивно отделение и времето за клампаж на аортата .....	119
VI. Обсъждане .....	125
VII. Изводи .....	130
VIII. Приноси на дисертационния труд .....	131
IX. Заключение .....	131
X. Библиография .....	132

## Съкращения на кирилица

АМФК- ацетилмонофосфат-активирана протеин киназа

АДФ- Аденозин дифосфат

АН- артериално налягане

АТФ- аденозин тифосфат

ЕКК- екстракорпорално кръвообращенив

ИБС- исхемичната болест на сърцето

КБ- коронарна болест

КлАо- клампаж на аортата

МИ- миокарден инфаркт

НАП- нестабилна ангина пекторис

ССЗ- сърдечно-съдовите заболявания

ССС- Сърдечно-съдовата система

ХБН- хронична бъбречна недостатъчност

## Съкращения на латиница

ARP- Абсолютен рефрактен период

ASD- междупредсърден дефект

AV- атриовентрикуларния възел

AVR- аортно клапно протезиране

BCAA- аминокиселините с разклонена верига

BMI- боди мас индекс

CABG- коронарна реваскуларизация

CAVD- Стенотичната болест на аортната клапа

CICR- Калциево-индуцирано освобождаване на калций

CO<sub>2</sub>- въглероден диоксид

CPB- кардиопулмонален байпас

CPK- креатин фосфокиназа

CPK-MB- креатин фосфокиназа МБ фракция

CPT-1 - карнитин палмитоилтрансфераза-1

CrCl- креатининов клирънс

DN- дел Нидо кардиоплегия

ERP- Ефективен рефрактен период

ETC- транспорт на електрони

FAD- флавин аденин динуклеотид

FFA- свободни мастни киселини

G6P- глюкозо-6-фосфат

GLUT- глюкозни транспортери

H<sub>2</sub>O- вода

HIF-1 $\alpha$  - хипоксия-индуцируем фактор-1 $\alpha$   
HK- хексокиназа  
I.A.V.P.- интрааортна балонна помпа  
KN- кардиоплегия Кърклин  
LA- ляво предсърдие  
LBB- ляво краче на снопа на Хис  
LV- лява камера  
LVEF- изтласкваща фракция на лява камера  
MDN- модифицирана дел Нидо кардиоплегия  
MVD- заболяване на митралната клапа  
NAD- никотинамид аденин динуклеотид  
NYHA- Ню Йоркскa сърдечна асоциация  
PDH- пируват дехидрогеназа  
PDK- дехидрогеназна киназа  
PFK- фосфофруктокиназа  
PKM2- Пируват киназа мускулен изоензим 2  
PPP- пентозофосфатния път  
RA- дясно предсърдие  
RBB- дясно краче на снопа на Хис  
RHD- ревматичните клапни пороци  
RRP- Относителен рефрактерен период  
RV- дясна камера  
RyR- рианодиновите рецептори  
SA- синоатриалният възел

SR- саркоплазмен ретикулум

TCA- цикъл на Кребс

TG- триглицериди

TMP- транс мембрален потенциал

WBC- топлокръвната кардиоплегия

YLL- пропуснати години живот

ACT- активирано време на съсирване

O<sub>2</sub>- кислород

## **I. УВОД**

Сърдечно-съдовите заболявания са една от най-честите причини за смърт в икономически развитите страни в света. Наред с исхемичната болест на сърцето клапните пороци придобиват все по-голяма значимост в кардиохирургията, както при възрастни, така и при по-млади пациенти. По статистически данни популацията от пациенти, нуждаещи се от коронарна хирургия намалява с всяка изминала година (1,2). Основната причина за това вероятно е заложена в непрекъснатото развитие и усъвършенстване на интервенционалната кардиология и подобреното качество на имплантираните материали. От друга страна средната продължителност на живота на основната популация от хора в икономически развитите страни става все по-голяма, което предполага и нарастване на броя на дегенеративните клапни пороци. В днешни дни около 25% от населението над 75 години страда от сърдечно-съдови заболявания (3) и тъй като възрастните хора представляват демографски най-бързо нарастващото население в индустриализираните страни, процентът на възрастните пациенти, които се оценяват за сърдечна хирургия, се очаква да се увеличава. Средната възраст на пациентите, нуждаещи се от сърдечна операция нараства от 55,8 години до 68,8 години през последните десетилетия (4). По принцип възрастните хора представляват коморбидно болна популация от пациенти с по-висок периперативен риск. Фактори, влияещи на

оперативния риск включват: инсулинозависим диабет, хронично белодробно заболяване, белодробна хипертония, бъбречно увреждане, възраст >70, женски пол, екстракардиална артериопатия, NYHA III / IV и фракция на изтласкване <50%. Продължаващите демографски промени обуславящи все по-възрастни и коморбидни пациенти, както и нарастващите по сложност случаи с все по-увредени структурно сърца, повишават изискванията към съвременната кардиоплегия. Все по-честа става необходимостта от комбинирани сърдечни интервенции. Това от своя страна удължава клампажното време, което респективно увеличава необходимостта от адекватна и сигурна миокардна протекция. Кардиоплегията е неразделен и съществен метод за миокардна защита при пациенти от всички възрасти, нуждаещи се от сърдечна операция, при която сърцето трябва да бъде спряно.

До ден днешен кардиоплегичният арест остава златният стандарт на кардиопротекцията. Основният компонент на кардиоплегичния разтвор е високата концентрация на калий, посредством който се постига деполяризационен сърдечен арест (5). От тази гледна точка методите на миокардна протекция се усъвършенстват непрекъснато, а палитрата от кардиоплегични разтвори става все по-богата.

Днес съвременната кардиохирургия разполага с многобройни алтернативни възможности при избора на подходящата кардиоплегична защита. Динамичното развитие на медицинската наука и тясната ѝ колаборация с големи индустриални компании предопределят създаването на десетки нови проекти за производство и усъвършенстване на различни видове кардиоплегии, тъй като изборът на правилната е от изключително значение за добрия изход на оперативната интервенция.

Въпреки почти универсалната си употреба, кардиоплегията в сегашната си форма е свързана с потенциални недостатъци, което прави тези кардиопротективни схеми по-малко ефективни при определени клинични ситуации и определени групи пациенти. В резултат на необходимостта от сигурен метод за протекция на миокарда са разработени различни варианти на кардиоплегични разтвори. Основната цел залегнала пред миокардната

протекция е усъвършенстване и удължаване на времето ѝ на действие, което от своя страна да позволи задълбочаване на хирургичния подход, както и разширяване на спектъра на пациенти, при които въобще е възможно провеждане на кардиохирургична интервенция.

В рамките на този научен труд се проследяват предоперативните, интраоперативните и ранните постоперативни резултати при пациенти след използване на различни кардиопротективни разтвори. Проучването съчетава демографски данни, рискови фактори, интраоперативни данни за ефективността при използването на кардиопротективните разтвори, както и ранни постоперативни данни. Данните, включени в настоящия сравнителен анализ, са придобити в Клиниката по кардиохирургия към УМБАЛ „Света Анна”, гр. София за периода 2018 – 2021 г.

## **II. ЛИТЕРАТУТЕН ОБЗОР**

### **1. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ**

#### **1.1. Епидемиологична значимост на сърдечно-съдовите заболявания**

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ), главно исхемичната болест на сърцето (ИБС) и инсултът, са водещата причина за инвалидизация и смъртност в световен мащаб.

Разпространението на случаите на ССЗ в световен мащаб почти се удвояват от 271 милиона (95% UI: 257 до 285 милиона) през 1990 г. до 523 милиона (95% UI: 497 до 550 милиона) през 2019 г. Броят на смъртните случаи от ССЗ постоянно нараства от 12,1 милиона (95% UI: 11,4 до 12,6 милиона) през 1990 г., достигайки 18,6 милиона (95% UI: 17,1 до 19,7 милиона) през 2019 г. Глобалните тенденции за години на живот с увреждания (DALYs) и пропуснати години живот (YLL) също се увеличават значително. Годишните на живот с увреждания се удвояват, достигайки от 17,7 милиона (95% UI: 12,9 до 22,5 милиона) до 34,4 милиона (95% UI: 24,9 до 43,6 милиона) за този период. (6).

Увеличаването на фракцията на ССЗ има значителни последици за клиничната практика и развитието на политиката на общественото здраве (7). Случаите на

ССЗ вероятно ще нараснат значително, в резултат на увеличаването и застаряването на населението, особено в Северна Африка и Западна Азия, Централна и Южна Азия, Латинска Америка и Карибите, и Източна и Югоизточна Азия, където делът на възрастните хора се очаква да се удвои между 2019 и 2050 г. (8,9).

Епидемиологичните предвиждания показват, че до 2030 година ССЗ ще продължават да са водещата причина за смърт в световен мащаб, като броят на починалите вследствие на ССЗ се очаква да достигне 23 милиона (10).

Според данни на Европейското дружество по кардиология от 2020г, в ЕС повече от 60 милиона души живеят със ССЗ, а всяка година се регистрират близо 13 милиона нови случая на ССЗ. Сърдечно-съдовите заболявания представляват причина номер едно за смърт в ЕС - повече от 1,8 милиона души умират всяка година в резултат на ССЗ, което съставлява 36% от всички смъртни случаи - много повече от всяко друго заболяване (за сравнение, ракът представлява 26% от всички смъртни случаи в ЕС). Това означава, че средно около 5000 смъртни случая на ден в ЕС са причинени от ССЗ. Освен това, голяма част от смъртните случаи от ССЗ са преждевременни, като 24%, от тях са сред мъжете под 65-годишна възраст и 17% сред жените под 65-годишна възраст. Най-новите данни показват, че ССЗ костват на икономиката на ЕС приблизително 210 милиарда евро годишно, като около 53% (111 млрд. Евро) от тези разходи са за здравеопазване, 26% (54 млрд. Евро) се дължат на загуби на производителността и 21% (45 млрд. Евро) се дължат на неформални грижи за хора със ССЗ (11).

В Република България, по данни на Националния статистически институт, за 2020 година е регистрирана обща смъртност от 124735, като само сърдечно-съдовата смъртност е 75586 човека (60,59%). На второ място се подрежда смъртността вследствие на новообразувания (18527, 14,85%). При лицата между 65 и 79 години честотата на коронарната болест (КБ) е 31,29% (15139) за мъжете и 24,36% (11782) за жените, а над 80 години – съответно 28,42% (14431) при мъжете и 47,15% (23943) при жените. Данните са взети от национален статистически институт (17).

## **1.2. Епидемиология при исхемична болест на сърцето**

Исхемичната болест на сърцето (ИБС), или така наречената коронарна болест – КБ, представлява стеснение или запушване на една или повече епикардни коронарни артерии с последваща миокардна исхемия, която протича обичайно с пристъпи на предноторакална болка или дискомфорт, патологични промени на камерната реполяризация и/или деполяризация и камерна дисфункция. Последващо усложнение на заболяването е прогресираща сърдечна недостатъчност. Може да се изяви с ритъмни и/или проводни нарушения на сърцето и нерядко внезапна сърдечна смърт.

Най-честата причина за ИБС е атеросклерозата (90-95% от всички случаи) на големите и средно големите епикардни коронарни артерии с или без прибавен коронарен артериален спазъм, с или без прибавена коронарна тромбоза.

Според проучване, общият брой на DALYs(години живот с увреждане), дължащи се на исхемична болест на сърцето, нараства постоянно - от 1990 г. насам, достигайки 182 милиона (95% UI: 170 до 194 милиона) DALYs и съответно 9,14 милиона (95% UI: 8,40 до 9,74 милиона) смъртни случаи през 2019 г. (6).

Половите различия при заболяемостта от ССЗ са най-забележими във възрастовия интервал между 30 и 60 години, както и възрастта над 80 години. В първия диапазон осезаемо преобладава заболяемостта при мъжете, като при възраст над 80 години, тенденцията значително се обръща към жените (6).

## **1.3. Епидемиология при ревматични клапни пороци**

Разпространението на ревматичните клапни пороци (RHD) нараства стабилно от 1990 г., достигайки 40,5 милиона (95% UI: 32,1 до 50,1 милиона), засегнати през 2019 г. Смъртните случаи намаляват до 2012 г., но се стабилизират оттогава и дори започват да се увеличават от 2017 г. (306 000 [95% UI: 259 000 до 340 000] през 2019 г.). Годишите на живот с увреждания (DALYs) и пропуснатите години живот (YLL) бавно са намалели съответно до 10,7 милиона (95% потребителски интерфейс: 9,21 до 12,1 милиона) и 8,68 милиона (95% потребителски интерфейс: 7,43 до 9,77 милиона), докато YLD са се увеличили до 1,99 милиона (95% потребителски интерфейс: 1,20 до 3,04 милиона).(6)

#### **1.4. Епидемиология при неревматично заболяване на митрална клапа**

Основната причина за неревматично дегенеративно заболяване на митралната клапа (MVD) е пролапсът (12,13). Без лечение това може да доведе до хронична митрална регургитация, предсърдно мъждане и сърдечна недостатъчност (14). Общият брой на DALYs, дължащи се на дегенеративно заболяване на митрална клапа, се е увеличил от 1990 г. и е отговорен за 883 000 DALY (95% UI: 754 000 до 1 090 000 DALYs) и 34 200 смъртни случая (95% UI: 28 300 до 43 300 смъртни случая) през 2019 г.(6) При почти всички възрастови групи заболеваемостта и смъртността от заболяването митрална клапа са по -високи при жените, отколкото при мъжете.

#### **1.5. Епидемиология на аневризма на аортата**

Общият брой на пропуснати години живот (YLL), дължащи се на аортна аневризма, включително гръден и коремен тип, постоянно се увеличава от 1990 г., достигайки 3,32 милиона YLL (95% UI: 3,11 до 3,52 милиона YLL) и 172 000 смъртни случая (95% UI: 157 000 до 183 000 смъртни случая) ) през 2019 г. (6). За аневризмите на гръдната аорта жените имат по-ниска честота, но са по-склонни да имат фатални последици в сравнение с мъжете (15).

#### **1.6. Епидемиология на неревматично аортно клапно заболяване**

Стенотичната болест на аортната клапа (CAVD) се среща често сред по-възрастни хора с нормална трикуспидна аортна клапа и значително по-често сред тези с вродена бикуспидна аортна клапа. Стенотичната болест на аортната е клинично важна, тъй като тежката обструкция причинява клинична симптоматика и левокамерна дисфункция, което налага хирургична или транскатетърна смяна на клапата (16). Разпространението на CAVD нараства с възрастта и е над 1000 на 100 000 след 75 -годишна възраст.

## **2. Физиология на сърдечния мускул**

### **2.1. Функционална морфология на сърцето**

Сърдечно-съдовата система (ССС) е базирана на две затворени системи от кръвоносни съдове: системно и белодробно кръвообращение. Движението на

кръвта се осъществява благодарение на периодичното ритмично съкращение на сърцето, което всъщност функционира като две последователно свързани помпи. Помпената функция се осъществява от напречно-набраздената мускулатура, чиято структура значително се различава от тази на скелетната мускулатура и най-вече от тази на гладката мускулатура на останалите кухи органи. Сърцето представлява кух мускулест орган, чиято основна функция е снабдяването на целият организъм с необходимите хранителни вещества и кислород. То е изградено от четири кухини - две предсърдия и две камери, а еднопосочността на движение на кръвта се осигурява от наличието на сърдечните клапи. Сърдечната стена е изградена от три слоя: вътрешен (ендокард), среден (миокард) и външен (епикард). Съществуват редица доказателства, според които ендокардът освобождава паракринни регулатори (ендотелин, азотен оксид, простагландини и др.), които локално могат да влияят върху съкратителната активност на миокарда. Сърцето и проксималната част на големите кръвоносни съдове са разположени в съединително-тъканна обвивка наречена перикард. Тя се състои от два слоя - външен (париетален) и вътрешен (висцерален, който представлява епикардът). Между тях се оформя перикардната кухина, която обикновено е запълнена с малко количество трансцелуларна течност. Посредством двата слоя на перикарда се осигурява колатералното кръвоснабдяване на коронарната система на сърцето.

## **2.2. Проводна система**

Основният координатор на помпената функция на предсърдията и вентрикулите е сърдечната проводна система, която поради своята електрическа активност е в състояние да осигури координираната им работа. Сърдечният ритъм представлява сложен процес, който изисква адекватно разпространение на електрическите импулси по проводната система. Предсърдията и вентрикулите са разделени от електрически инертни влакнести структури (пръстени), така че само атриовентрикуларния възел (AV) осигурява електрическа връзка между предсърдията и вентрикулите на сърцето при нормални условия. Участието му в предаването на сигнала позволява на предсърдията и вентрикулите да синхронизират работата си и освен това да минимизират вероятността от електрическа обратна връзка между сърдечните кухини. Важно е да се отбележи, че възбудените импулси се движат по такъв

начин, че предсърдната контракция предхожда времево камерната. Навлизайки в камерите, импулсите предизвикват първоначално съкращение на папиларния мускул, предхождащо това на вентрикулите, като по този начин се предотвратява регургитация на кръвния поток през AV клапите.(18)

При нормално функциониращи сърца, потенциалът на действие се заражда в Синоатриалният възел (SA), който е съставен от малки атипични (неконтракtilни) кардиомиоцити. Електрическият импулс, който инициира съкращението, възбужда първоначално дясното предсърдие (RA), преминава през *снопа на Бахман*, за да възбуди лявото предсърдие (LA). Връзката на синусовия възел с атриовентрикуларния възел се осигурява от три тракта: преден (сноп на Бахман), среден (сноп на Венкебах) и заден (сноп на Торел). Обикновено импулсите достигат до атриовентрикуларния (AV) възел (възел на Ashoff – Tawara) по предния и средния тракт. Възбуденият потенциал се предава чрез интернодални пътища в RA до AV възела, където има известно забавяне (приблизително 0,1 секунда), позволявайки на вентрикулите да се напълнят с кръв, идваща от предсърдията(18). След това от AV възела импулсът преминава през снопа на His надолу по бедрата, които пренасят импулса съответно по дясното краче на снопа (RBB), деполярирайки дясната камера (RV), и по лявото краче на снопа (LBB) деполярирайки лявата камера (LV) и междукамерната преграда. Снопа е изграден от влакна, специализирани за *бързо предаване* на електрически импулси, от двете страни на междукамерната преграда. Снопа на Хис и двете крачета са изолирани от камерната мускулатура чрез съединителна тъкан, което не позволява предаването на импулси на камерната мускулатура до достигането на крайните им разклонения. Дисталните клонове на тези снопове проникват във всички области на дясната и лявата камера, образувайки системата на Purkinje, като в периферните части на проводната система те преминават в обикновени мускулни влакна, които предават импулсите на останалите миоцити.(18)

### **2.3. Структура на миоцита**

Клетките на сърдечния мускул (миоцити) се подразделят на два вида. По-голямата част от кардиомиоцитите се причисляват към работният миокард.

Това са клетки, които пряко участват в помпената функция на сърцето. Всеки сърдечен миоцит е заобиколен от клетъчна мембрана, наречена сарколема и съдържа само едно ядро. Клетките са богати на митохондрии, за да осигурят снабдяването с АТФ (основен източник на енергия), необходимо за поддържане на сърдечната контракция (18). Както при скелетните мускули, сърдечните миоцити съдържат контрактилните протеини актин (тънки филаменти) и миозин (дебели филаменти) заедно с регулаторните протеини тропонин и тропомиозин. Сърдечната мускулатура е напречно-набраздена, като моделът не е така добре подреден, за разлика от скелетната мускулатура .

Миофиламентите в миоцита са заобиколени от ръкави от саркоплазмен ретикулум, аналогично на ендоплазмения ретикулум, наблюдаван при други клетки. Саркоплазменият ретикулум представлява резервоар на  $Ca^{2+}$  йони, от където те постъпват в саркоплазмата по време на съкращението. Отделни тръбни структури, трансверзални тубули (Т тубули), представляват вдавания на сарколемата към вътрешността на кардиомиоцита. В сърдечния миоцит Т-тубула контактуват със Z-мембраните на миофибрилите. Чрез Т-тубулите, миоцитите комуникират с интерстициална течност заобикаляща клетките, което има важно значение за осъществяването на връзката между възбуждане и съкращение. Потенциалът на действие се разпространява надолу по Т-тубула за да активира миофибрилите. Съседните сърдечни миоцити са свързани посредством структури, известни като интеркалирани дискове. Те винаги се намират на Z-линия. В тези зони клетъчните мембрани образуват множество успоредни гънки и са здраво свързани посредством десмосоми. Това води до силна клетъчна кохезия, като по този начин позволява съкращението на един миоцит да се предава аксиално към следващия. В периферната част на интеркалерните дискове се намират електрични синапси (цепковидни връзки). Електричният синапс е изграден от две симетрични структури в двете мембрани, наречени конексони. Всеки синапс е изграден от 6 субединици ( конексини ). Електричният синапс осигурява движението на йони между вътреклетъчната течност на два съседни кардиомиоцита, осигурявайки пътища с ниско съпротивление за разпространение на възбуждането (19).

По-малка част от кардиомиоцитите осигуряват възникването и разпространението на възбудните стимули на сърцето. Те от своя страна

съставят възбудно-проводната система на сърцето. Те са по-малки, окръглени и по-светли клетки, които съдържат малко контрактилни органели и митохондрии(18).

## **2.4. Електрофизиологични особености на кардиомиоцитите**

### **2.4.1. Йонни канали**

За сърдечните мускулни клетки е характерно многообразието на йонните канали, което определя различието във формата и продължителността на възбудните явления в отделните части на сърцето. Йонните канали представляват протеинови комплекси, разположени в клетъчните мембрани, които регулират жизненоважните процеси като сърдечния ритъм и предаването на нервните сигнали. Всяка клетка е заобиколена от мембрана, която я отделя от външната среда. Нейната липидна структура е ограничено пропусклива за полярни молекули като аминокиселини или йони. Поради тази причина е необходимо тези вещества да се транспортират в двете посоки посредством мембранни протеини като помпи, транспортни белтъци и йонни канали. Две са основните сили задвижващи йоните през клетъчните мембрани: химичен и електрически потенциал. **Химичният потенциал** предопределя движението на йоните по *градиента на концентрация, докато електрическият потенциал определя движението на йоните спрямо техния заряд*. Във възбудимите мембрани, йонните канали менят своята пропускливост вследствие на конформационни промени, които се предизвикват от промени в потенциала, от взаимодействието със специфичен лиганд или от механични въздействия (19). Деполяризацията на клетката е свързана с активирането на потенциал-зависимите натриеви и калиеви канали, като формата и продължителността на възбудните явления в различните отделни на сърцето варират в зависимост от тяхната кинетика. Още по-многообразни са калциевите канали, които определят мембранния потенциал на покой и реполяризацията фаза. Спецификата на йонните канали определя съществуването на два типа акционен потенциал в миокарда: бърз и бавен. **Бързият потенциал** е характерен за клетките на работния миокард и за влакната на Пуркиние, докато **бавният** - за останалите клетки на възбудно-проводната система. Йонните канали помагат за поддържане на градиента на

йонна концентрация и обуславят разликите в заряда между вътрешната и външната страна на кардиомиоцитите(19).

Сърдечните йонни канали притежават определени свойства, чрез които се определя функцията им:

- **Селективност**- те са пропускливи само за един вид йони въз основа на тяхната структурна конфигурация.
- **Волтаж-зависимо затваряне** - необходим е специфичен диапазон на транс мембрален потенциал (TMP), за да се отвори определен йонен канал. При всички разлики на TMP от този диапазон, каналът ще бъде затворен и непроницаем за йони. Следователно, специфичните йонни канали се отварят и затварят, когато TMP се променя по време на клетъчна деполяризация и реполяризация, като по този начин позволяват преминаването на различни йони в различно време.
- **Зависимост от времето** - някои йонни канали (бързите Na<sup>+</sup> канали) са конфигурирани да се затварят доста бързо след отваряне. Те не могат да се отворят отново, докато TMP не се върне към нивата на покой, като по този начин се предотвратява по-нататъшен прекомерен приток на дадените йони.

#### **2.4.2. Трансмембранен потенциал (TMP)**

Трансмембранный потенциал представлява електрическата потенциална разлика (напрежение) между вътрешната и външната страна на клетката. Когато се наблюдава навлизане на положително заредени йони в клетка, TMP става повече положителен, а когато има излизане на положително заредени йони извън клетката, TMP става отрицателен(20). Следователно миоцитите имат **мембранен потенциал на покой** или просто **потенциал на покой** от около -90mV.(18)

Мембранный потенциал на покой е определен от неравномерно разпределение на **йони** (заредени частици) между вътрешността и външната част на клетката и от различната пропускливост на мембраната към различни видове йони.

Тъй като през клетъчната мембрана има потенциална разлика, казваме че мембраната е **поляризирана**. Ако мембранныят потенциал стане положителен от потенциала на покой, казваме че мембраната е **деполяризирана**. Ако мембранныят потенциал стане по-отрицателен от потенциала на покой, казваме, че мембраната е **хиперполяризирана**.

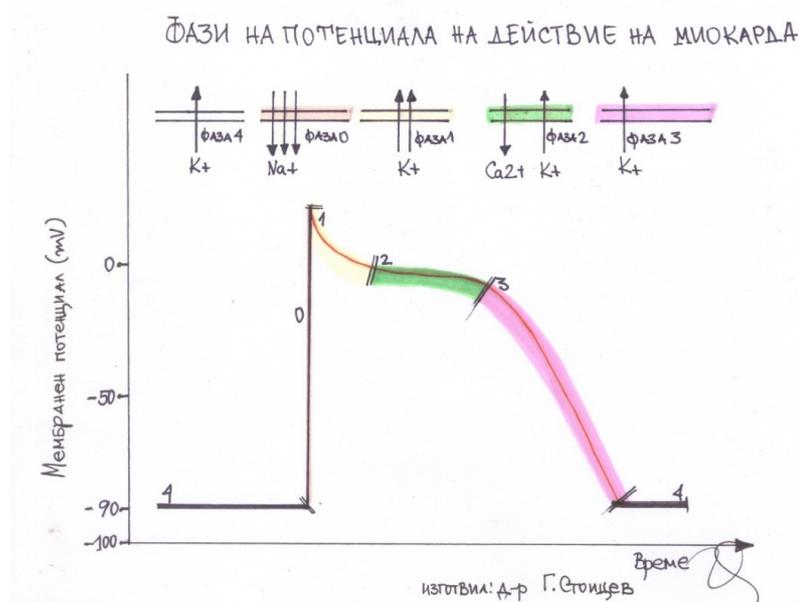
#### **2.4.3. Мембрана в покой и потенциали на действие**

Различните видове кардиомиоцити имат различен потенциал на покой. Работните клетки имат голям стабилен мембранен потенциал в покой и показват удължен потенциал на действие с форма на плато. Клетките на пейсмейкъра имат по-малък и нестабилен потенциали на покой и спонтанно се деполяризират, генерирайки присъщата електрическа активност на сърцето. Клетките на пейсмейкъра се намират в синоатриалният (SA) и атриовентрикуларният (AV) възли. Клетките на снопа на His и някои клетки на Purkinje също са способни на спонтанно инициране на съкращение(18).

#### **2.4.4. Потенциал на действие на работния миокард**

Потенциалът на действие на сърцето е много различен от този, наблюдаван при нервната тъкан. Има удължена фаза на плато с продължителност около 300 ms в сравнение с 1 ms при нервите. Мембранныят потенциал на покой в работния миокард е значителен. Сърдечният акционен потенциал има пет фази, както е показано на Фигура 1. Стръмната деполяризация се нарича фаза 0, като пропускливостта на мембраната за калий намалява и бързите потенциал зависими натриеви канали се отварят, предизвиквайки бърза деполяризация от -90 mV до +30 mV. Те се активират много бързо (при достигане на потенциал - 70 mV) и се инактивират също толкова бързо (при потенциал +30mV) (21,22). Малка част от каналите обаче не се инактивират напълно и малък натриев ток продължава през цялото времетраене на акционния потенциал, наречен „постоянен“ или „късен“ натриев ток ( $I_{Na,L}$ ) (23). Стръмната деполяризация е последвана от краткотрайна и малка по амплитуда реполяризация - фаза 1. Тя се предизвиква, поради намаляване пропускливостта на натриевите канали и активиране на специфични калиеви канали. Фаза 2 е фазата на платото на потенциала на действие на сърцето, като стойността му се задържа около 0 mV. Тази фаза се контролира от

активирането на бавните Калциеви канали от L-тип (при мембранен потенциал  $-40\text{ mV}$ ) (18). По време на тази фаза калциевите йони постъпват от екстрацелуларното пространство към саркоплазмата, като същевременно калиевата проницаемост намалява. Мембранната пропускливост за калций намалява до края на фаза 2 и платото се поддържа частично от вътрешен натриев ток. Натрият се вкарва в клетката чрез натриево-калциевия обменник. Обменникът прехвърля три натриеви йона в клетката в замяна на един изтичащ калциев йон и така произвежда нетен вътрешен положителен ток. Тъй като калциевите канали се инактивират към края на фазата на платото, отварянето на калиеви канали предизвиква реполяризация във фаза 3. Потенциалът на мембраната в покой във фаза 4 е приблизително  $-90\text{ mV}$ . Това се получава главно от селективната пропускливост на клетъчната мембрана за калий и концентрационния градиент за калий, който съществува през клетъчната мембрана и е близо до равновесния потенциал на Нернст за калий. За поддържане на значителен по абсолютна стойност мембранен потенциал на покой, огромна роля имат специфични калиеви канали (изправителни навътре), които не се експерсират при клетките на възбудно-проводната система с изключение на влакната на Пуркиние (20). Отделните фази на акционният потенциал са представени нагледно в таблица. 1



**Фигура 1.** Фази на потенциала на действие на миокарда

Фаза 4: Фаза на покой	<ul style="list-style-type: none"> <li>Потенциалът на покой е <math>-90\text{ mV}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>постоянно излизане на <math>\text{K}^+</math> през <i>вътрешни канали</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\text{Na}^+</math> и <math>\text{Ca}^{2+}</math> каналите са затворени в покой.</li> </ul>
Фаза 0: Деполяризация	<ul style="list-style-type: none"> <li>Бързо деполяризиране TMP до <math>+30\text{ mV}</math> наречен <b>превишаване</b> (бързите <math>\text{Na}^+</math> канали са зависими от <i>времето</i>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Бързите <math>\text{Na}^+</math> канали се отварят един по един и <math>\text{Na}^+</math> навлиза в клетката,</li> <li><math>\text{Na}^+</math> канали бързо се затварят</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L-тип („бавни“) <math>\text{Ca}^{2+}</math> канали се отварят, когато TMP се <i>повиши</i> до <math>-40\text{ mV}</math> и причиняват малък, но постоянен приток на <math>\text{Ca}^{2+}</math> надолу по градиента на концентрацията му.</li> </ul>
Фаза 1: Ранна реполяризация	<ul style="list-style-type: none"> <li>TMP през тази фаза е леко положителен.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Някои <math>\text{K}^+</math> канали се отварят за кратко и изходящият поток от <math>\text{K}^+</math> връща TMP до приблизително <math>0\text{ mV}</math>.</li> </ul>	
Фаза 2: Фаза на платото	<ul style="list-style-type: none"> <li>TMP се поддържа <i>платото</i> малко под <math>0\text{ mV}</math> през тази фаза.</li> <li>Тези два противотока са електрически балансирани</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L-тип <math>\text{Ca}^{2+}</math> каналите все още са отворени и има малък, постоянен вътрешен ток на <math>\text{Ca}^{2+}</math>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\text{K}^+</math> изтича надолу по градиента на концентрацията си през <i>бавни</i> <math>\text{K}^+</math> канали</li> <li>Двата противотока са електрически балансирани</li> </ul>
Фаза 3: Реполаризация	<ul style="list-style-type: none"> <li>TMP се връща към потенциала на покой от <math>-90\text{ mV}</math>, за да подготви клетката за нов цикъл на деполяризация.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\text{Ca}^{2+}</math> каналите постепенно се инактивират.</li> <li>Устойчивото изтичане на <math>\text{K}^+</math>, сега надвишава тока на <math>\text{Ca}^{2+}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Връщане на <math>\text{Na}^+</math> и <math>\text{Ca}^{2+}</math> йони в извънклетъчната среда и <math>\text{K}^+</math> йони във вътрешността на клетката, посредством <math>\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}</math> обменник, <math>\text{Ca}^{2+} - \text{ATPase}</math> и <math>\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}</math>.</li> </ul>

Таблица 1. Потенциалът на действие в кардиомиоцити се състои от 5 фази (0-4), започващи и завършващи с фаза 4.

#### 2.4.5. Потенциал на действие на клетките на сърдечния пейсмейкър

Клетките на пейсмейкъра имат нестабилен мембранен потенциал и техният потенциал на действие обикновено не се разделя на определени фази.

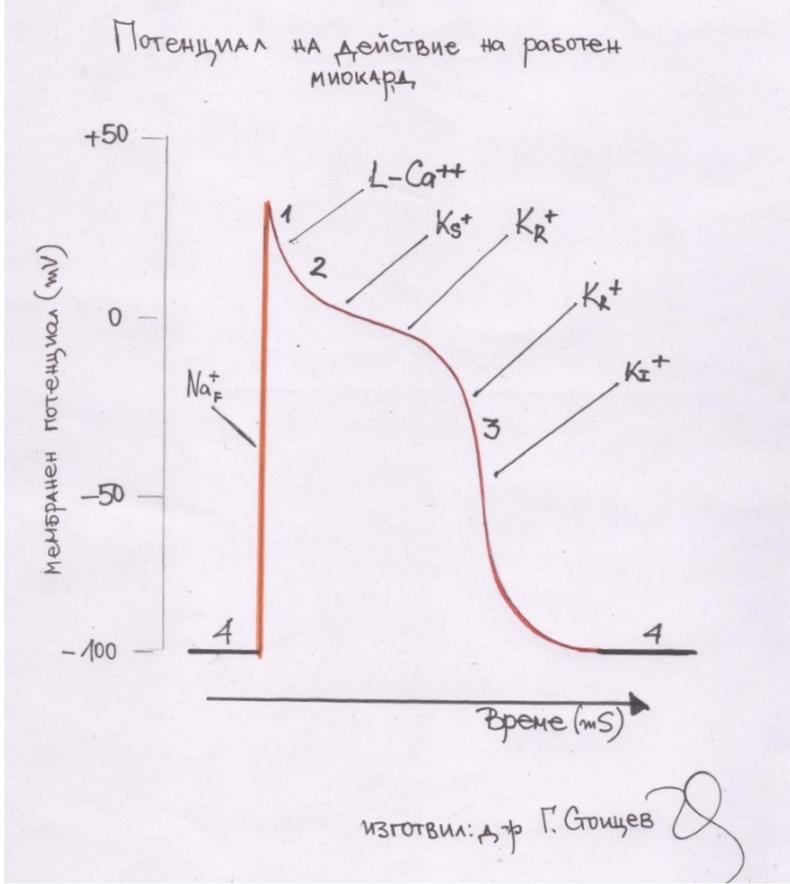
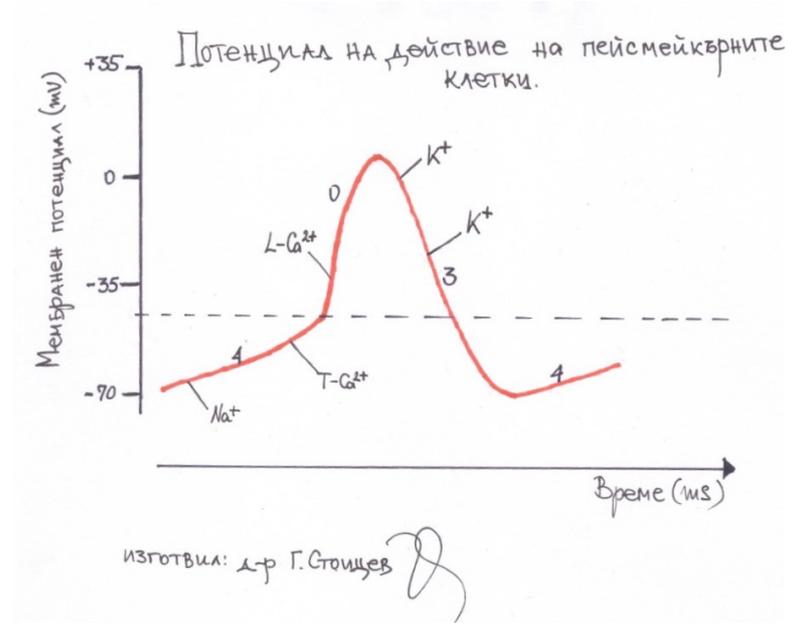
За разлика от другите кардиомиоцити, пейсмейкърните клетки не се нуждаят от външна стимулация, за да иницират своя потенциал на действие. Те са способни на самоиницирирана деполяризация по ритмичен начин. Това свойство е известно като автоматизъм, при което клетките иницират спонтанна деполяризация и при достигане на праговото напрежение се задейства потенциал за действие.

Клетките на пейсмейкъра имат по-малко вътрешни  $K^+$  канали, отколкото другите кардиомиоцити, така че техният ТМР никога не е по-нисък от  $-60\text{ mV}$ (18). Тъй като бързите  $Na^+$  канали се нуждаят от ТМР от  $-90\text{ mV}$ , за да се преконфигурират в активно състояние, те са постоянно инактивирани в клетките, така че няма фаза на бърза деполяризация.

При тези клетки, спонтанният поток на йони минава главно през бавни  $Na^+$  канали, като по този начин бавно деполяризира ТМР над  $-60\text{ mV}$ . Това се нарича **забавен ток** (известен още като **ток на пейсмейкъра** )(19). Активира се при ТМР *от*  $-55\text{ mV}$ , чрез отваряне на **Т-тип**  $Ca^{2+}$  канали и иницира бавна деполяризация. ТМР  $-40\text{ mV}$  е **праговият потенциал** за клетките на пейсмейкъра. L-тип  $Ca^{2+}$  канали се отварят и деполяризира клетката до  $+40\text{ mV}$ . Бавните  $K^+$  канали противодействат на L-тип  $Ca^{2+}$  каналите за *кратката* фаза на плато и след това връщат ТМР обратно до  $-60\text{ mV}$ , когато  $Ca^{2+}$  каналите се затварят(19). Разглеждаме Фигура 2.

Всички кардиомиоцити (включително клетките на пейсмейкъра) са електрически свързани. Потенциалът на действие зароден в една клетка ще доведе до деполяризиране на всички съседни клетки, което ще позволи на сърдечните камери да действат като единица. Това тяхно свойство ще обуслови синхронното съкращение на сърдечния мускул.

Клетката на пейсмейкъра притежават свойството доминантност. Клетката с най-висока скорост на потенциала на действие ще зададе сърдечната честота, тъй като всички други клетки на пейсмейкъра ще бъдат деполяризирани и ще се инактивират от този стимул.



Фигура 2. Разлики в потенциала на действие на а. клетките на пейсмекъра и б. клетките на работния миокард

#### 2.4.6. Рефрактерен период

Голямата продължителност на потенциала на действие има много важни последици за възбудимостта и за взаимоотношенията между възбудните и съкратителни явления на миокарда. Времето необходимо за настъпване на последващо пълноценно съкращение се нарича рефрактерен период. Дефинира се като времето от фаза 0 до следващата възможна деполяризация на миоцита, т.е. след като се възстановят достатъчно бързи  $\text{Na}^+$  канали (тъй като ТМР намалява под  $-50 \text{ mV}$ ) (19). Кардиомиоцитите имат по-дълъг рефрактерен период от другите мускулни клетки, като се има предвид дългото плато обусловено от бавните  $\text{Ca}^{2+}$  канали (фаза 2) (19). Това е физиологичен механизъм, осигуряващ достатъчно време на вентрикулите да се изпразнят и напълнят преди следващата контракция. По време на потенциал на действие се срещат различни степени на рефрактерност, отразяващи броя на бързите  $\text{Na}^+$  канали, които са се възстановили от неактивното си състояние и са способни да се отворят отново(20).

**Абсолютен рефрактерен период (ARP)** : През по-голямата част от това време клетката е абсолютно рефрактерна на по-нататъшно стимулиране. С други думи, допълнителен потенциал на действие няма да бъде генериран, докато реполяризацията не бъде на практика завършена. Това предотвратява появата на фибрилации. Абсолютният рефрактерен период продължава до средата на фаза 3 (до около  $-50\text{mV}$ ).

**Ефективен рефрактерен период (ERP)** : ARP + кратък сегмент от фаза 3, по време на който стимулът може да причини минимална деполяризация на клетката, но няма да доведе до разпространен потенциал на действие (т.е. съседните клетки няма да се деполяризират).

**Относителен рефрактерен период (RRP)** : С напредването на реполяризацията започва относителният рефрактерен период, когато клетката може да бъде възбудена, но само от надпрагов стимул. Генерираният от този стимул потенциал има по-бавна скорост на деполяризация и е с по-малка амплитуда от нормалното, което води до много по-слабо съкращение от нормалното. Това се обяснява с бързите натриеви канали, които все още са инактивирани.

### **2.4.7. Осъществяване на връзката между възбуждане и съкращение в работния миокард**

Подобно на останалите мускулни тъкани, сърдечният мускул притежава свойството съкратимост. Съкращението на кардиомиоцита, започва в резултат на деполяризацията му. Това се постига чрез преобразуване на химичен сигнал в механична енергия чрез действието на контрактилни протеини.

Сигналят към съкратителния апарат на кардиомиоцитите е промяната в концентрацията на свободните  $\text{Ca}^{2+}$  йони в саркоплазмата. Калцият е решаващият медиатор, който свързва електрическото възбуждане с физическото съкращение чрез циклично влизане и излизане от цитозола на миоцита по време на всеки потенциал на действие. Деполяризацията на сарколемата води до активиране на потенциал-зависимите калциеви канали от L-тип, през които се осъществява значителен калциев ток към вътрешността на клетката. До 25-30% от постъпилите  $\text{Ca}^{2+}$  йони по време на възбуждането на клетката са от екстрацелуларната течност. Постигнатата концентрация не е достатъчна за да предизвика съкращение, но локалното повишаване на концентрацията на  $\text{Ca}^{2+}$  йони в областта на Т-тубула и терминалните цистерни ( $\text{Ca}^{2+}$  искра) предизвиква освобождаване на голямо количество  $\text{Ca}^{2+}$  йони от саркоплазмения ретикулум. Този механизъм се нарича Калциево-индуцирано освобождаване на калций (CICR). Повишаването на  $\text{Ca}^{2+}$  концентрация от  $10^{-7}$  mmol/l до  $10^{-5}$  mmol/l е сигнал за започване на съкращението.(19)

#### **2.4.7.1. Контрактилни протеини**

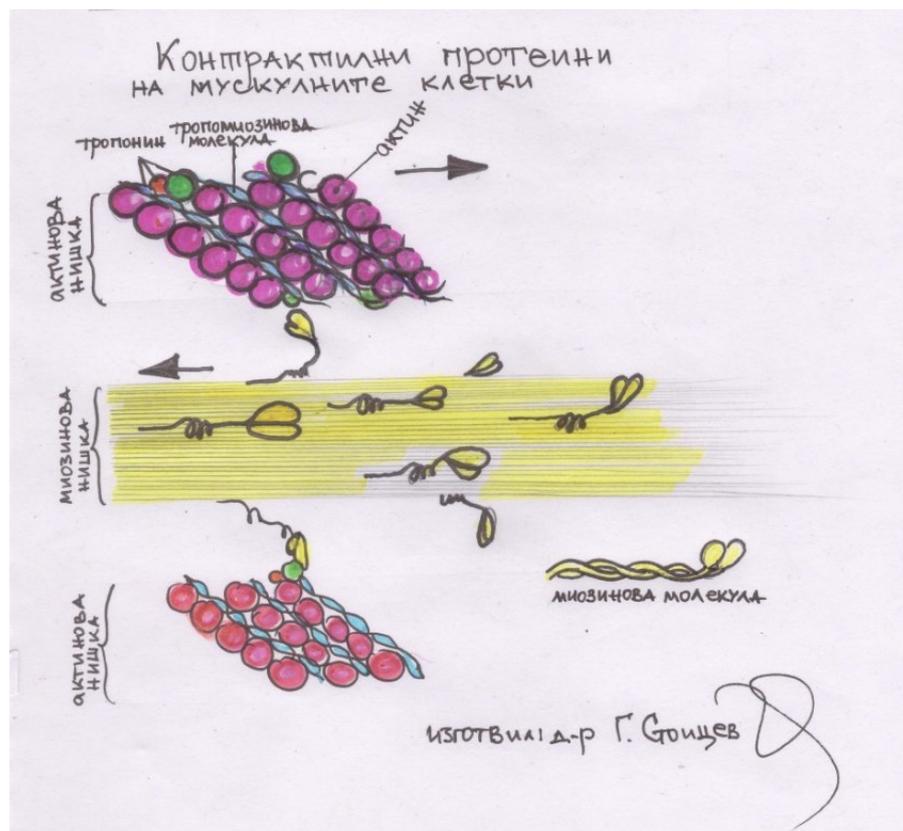
На фигура 3 ще разгледаме контрактилните протеини

*Основни контрактилни елементи:*

- Миозин : дебели нишки с кълбовидни глави, равномерно разположени по дължината им, съдържа миозинова АТФаза .
- Актин : по-малка молекула (тънки нишки), състояща се от две нишки, подредени като алфа-спирала.

### Регулаторни елементи:

- Тропомиозин : двойна спирала, която лежи в канала между актиновите нишки. Той предотвратява съкращението в състояние на покой, като инхибира взаимодействието между миозиновите глави и актина.
- Тропонин : комплекс с три субединици, който се намира на равни интервали по протежение на актиновите нишки.
  - Тропонин Т ( TnT ) – Т тропонин комплекс на актин и тропомиозинови молекули.
  - Тропонин I ( TnI ) – инхибира активността на АТФазата при взаимодействието актин-миозин.
  - Тропонин С ( TnC ) - свързва в  $Ca^{2+}$  йони, които регулират контрактилния процес.



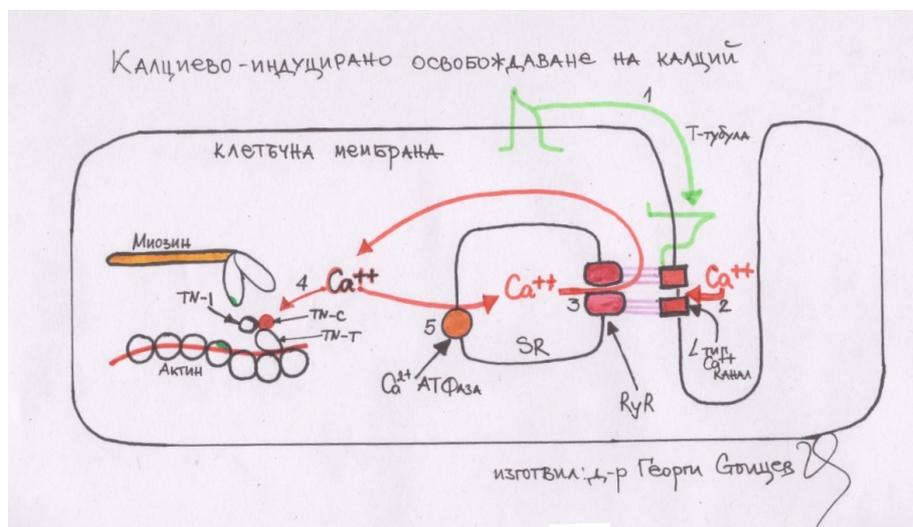
Фигура 3. Контрактилни протеини

### 2.4.7.2. Калциево-индуцирано освобождаване на калций (CICR)

Първоначалният приток на  $\text{Ca}^{2+}$  в миоцитите през L-тип  $\text{Ca}^{2+}$  канали по време на фаза 2 на потенциала на действие е недостатъчен, за да предизвика съкращение на миофибрилите. Този сигнал се усилва от CICR механизма, който предизвиква много по-голямо освобождаване на  $\text{Ca}^{2+}$  от саркоплазмения ретикулум (SR). (19). Разглеждаме Фигура 4

- Клетъчната мембрана на кардиомиоцитите, наречена сарколема, съдържа инвагинации ( T-тубули ), които привеждат L-тип  $\text{Ca}^{2+}$  канали в близък контакт с **рианодиновите рецептори-RyR** специализирани рецептори за освобождаване на  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазмения ретикулум .
- Когато  $\text{Ca}^{2+}$  навлиза в клетките по канали от L-тип, рианодиновите рецептори променят конформацията и предизвикват по-голямо освобождаване на  $\text{Ca}^{2+}$  от запасите в SR.

Големи нива на вътреклетъчен  $\text{Ca}^{2+}$  действат върху тропомиозиновите комплекси, за да индуцират съкращение на миоцитите.

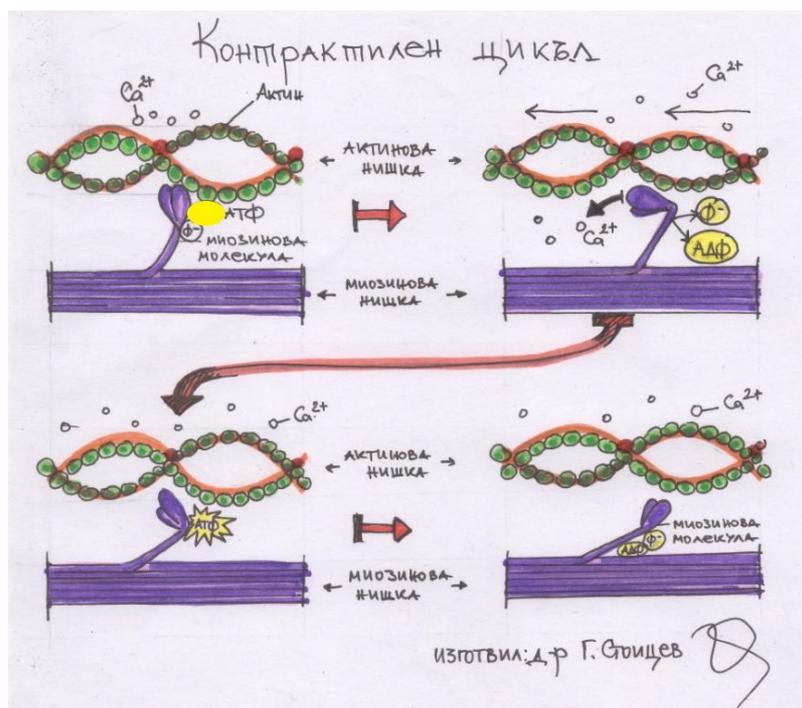


Фигура 4. Калциево-индуцирано освобождаване на калций

### 2.4.7.3. Контракtilен цикъл (Химикомеханичен цикъл)

При достигане на необходимата концентрация на  $\text{Ca}^{2+}$  йони, те взаимодействат с  $\text{TnC}$  като се премахва задържането върху активните участъци на актина упражнявано от  $\text{TnI}$ . В резултат настъпват конформационна промяна в тропомиозина, като се разкрива активното място между актин и миозин. Миозиновите глави взаимодействат с активните места върху актинови нишки и се „огъват“ като гребла на лодка, за да придърпат миозин по протежение на актина. Този процес е зависим от аденозин тифосфат АТФ. При отделянето на неорганичния фосфатен остатък на лизирания преди това АТФ, шийката на миозиновата глава се удължава. Аденозин дифосфат АДФ се освобождава от миозиновата глава, която след това свързва нов АТФ, освобождавайки актиновата нишка. След това цикълът може да се повтори, позволявайки на миозина да се премества по протежението на актина и постепенно да скъсява мускулните влакна, стига концентрацията в цитозол на  $\text{Ca}^{2+}$  йони да остане достатъчно висока, за да инхибира действието на  $\text{TnI}$  и да има достатъчно АТФ за образуване на напречни мостове(19). Нагледно е показано на фигура 5.

Колкото по-голяма е концентрацията на  $\text{Ca}^{2+}$ , толкова по-голяма е скоростта на образуване на здрави връзки между актина и миозина. Силата на сърдечната контракция е пропорционална на броя на образуваните напречни мостове(19).



Фигура 5. Контрактилен цикъл

#### 2.4.7.4. Релаксация на миоцитите

Както при съкращението на миоцитите и този процес е синхронизиран с електрическата активност на клетката. Отпускането на кардиомиоцита е свързано с понижаване на концентрацията на  $\text{Ca}^{2+}$  йони (към края на фаза 2), като това се постига чрез преустановяване на входящия калциев ток през L-тип калциевите канали при тяхното инактивиране. От друга страна се активират няколко механизма които изнасят  $\text{Ca}^{2+}$  йони от саркоплазмата. Най-голямо значение има калциевата АТФ-аза на мембраната на саркоплазмения ретикулум., която връща йоните обратно в саркоплазменият резервоар. Тази калциева АТФ-аза се намира под контрола на белтъка фосфоламбин. В сарколемата съществува специфична помпа, която вкарва  $3\text{Na}^{+}$  йона в клетката, срещу изнасянето на  $1\text{Ca}^{2+}$ . Нормално функционирането на този обменник зависи от активирането на  $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -АТФ-аза и поддържането на нормален градиент на натрия. В резултат на това  $\text{Ca}^{2+}$  йони се дисоциират от ТпС, тъй като тяхната вътреклетъчна концентрация пада и тропомиозиновото инхибиране на взаимодействието актин-миозин се възстановява(19).

## 2.5 Метаболизъм на миокарда

Миокардът е една от най-енергийно зависимите структури. Той изисква около 6 килограма АТФ на ден(24). За да поддържа ефективно енергийното снабдяване, сърдечните клетки разполагат със съвършена система, произвеждаща необходимото им количество. В организма съществуват два механизма за поддържане на енергийните нужди: производство и натрупване. Натрупването не е подходящо за сърдечните клетки поради специфична им анатомия (по-голямата част от цитоплазмата е съставена от миофибрили). В зависимост от този факт в сърдечния мускул на възрастните индивиди наблюдаваме ниски концентрации на АТФ и много голямо количество АТФ-хидролази. Времето необходимо за пълния синтез на АТФ отнема само 10 секунди в нормално функциониращ миокард (25, 26). По-голяма част от енергийните ресурси (около 70%) се изразходват за съкращение на миокарда, а останалото количество за правилното функциониране на йонните помпи. Тази система е добре координирана, което спомага за поддържането на нормалния поток от енергийни субстрати и йони.

Средно сърцето консумира около 20 g въглехидрати, 30 g свободни мастни киселини (FFA) и триглицериди (TG). Тези субстрати се окисляват с помоща на около 35 L кислород, за да произведат АТФ от аденозиндифосфат (АДФ) (27).

Окислителното фосфорилиране на FFA дава около 90% от целия произведен АТФ, докато окисляването на глюкоза, лактат и други въглехидрати произвежда около 10% от всички макроергични съединения. При определени условия могат да се използват кетонни тела и аминокиселини, за да допълни енергийните нужди. Използването на глюкоза може да бъде основен енергиен източник при аеробни условия. Разбирането на метаболитните особености на миокарда, допринася за редуцирането и правилно терапевтирани на промените настъпващи по време на глобалната сърдечна исхемия.

Интересен факт е, че ембрионалните и неонаталните кардиомиоцити произвеждат енергия предимно чрез гликолиза, като постнаталното съзряване е придружено от метаболитно преминаване към окисление на FFA, за да се отговори на енергийните нужди на кардиомиоцитите при възрастни [28]. Нарастването на броя на митохондриите в кардиомиоцитите при възрастното

сърце, се дължи на преминаването от гликолитичен метаболизъм при неонаталните кардиомиоцити, към кислород-зависимо митохондриално окислително фосфорилиране в кардиомиоцитите на възрастни (29).

Голямото разнообразие от субстрати за производство на АТФ предразполага към разглеждане на функционалните особености на метаболизма:

- метаболизмът на миокарда е много адаптивен към състоянието на организма и субстратната среда и може да варира между основните енергийни ресурси
- миокардният метаболизъм е саморегулиращ се, като всички междинни съединения на цикъла на трикарбоксилната киселина ТСА (цикъл на Кребс) са медиатори, контролиращи основния метаболитен път и интензивността на производството на енергия (цикъл на Рандъл);
- метаболитите могат да се използват като компоненти за ресинтеза на клетъчните структури, а в същото време клетъчните структури могат да се използват като енергиен субстрат
- метаболитната дисфункция и натрупването на метаболити могат да увредят клетъчните протеини и да променят формата и функцията на контрактилните нишки
- миокардният метаболизъм е функционална система, която е представена със специфична структура и медиаторни механизми, оценяващи адаптацията на кардиомиоцитите към вариациите на околната среда (30,31).

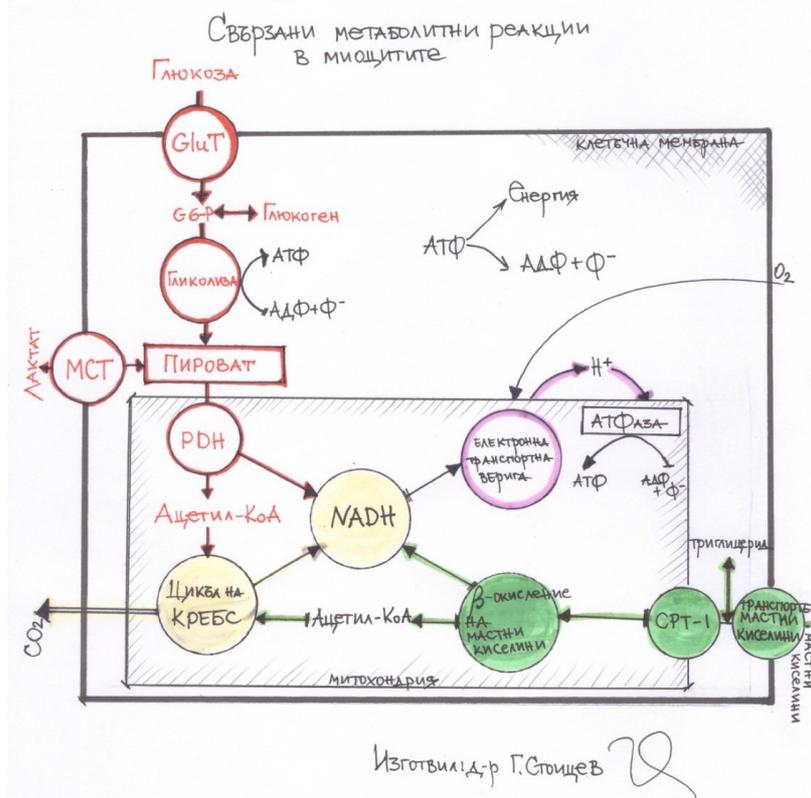
### **2.5.1. Окисление на мастни киселини**

Основните субстрати за производството на АТФ са въглехидратите и свободните мастни киселини (32). По-специално, дълговерижните свободни масни киселини FFA, глюкоза, гликоген, лактат, пируват, кетонни тела (ацетоацетат, бета-хидроксибутират) и аминокиселини (левцин, валин и изолевцин). Тези съединения се метаболизират до междинни продукти, които влизат в цикъла на Кребс като ацетил-коензим А (ацетил-КоА) или други

метаболити. По време на разграждането на изходния субстрат се генерира протон. Този протон създава енергиен градиент между митохондриалните мембрани, който стимулира окислителната верига да произвежда химическа енергия и фосфорилира АДФ до АТФ (33,34,35,36).

Интензивността на използване на FFA от здрав миокард зависи от концентрацията на неестерифицирана FFA в кръвта. Активността на медиаторите за модулиране на метаболизма (катехоламин, тироксин, трийодтиронин, инсулин, кортизол) може да се увеличи до четири пъти през деня. Свободните мастни киселини се транспортират до кардиомиоцитите в неестерифицирана форма, свързани с албумин или като хиломикрони и липопротеини, след което се окисляват в цитоплазмата. Разграждането на FFA зависи от индуцираното от катехоламини активиране на хормон-зависима липаза (37).

При аеробни условия, митохондриалното окислително фосфорилиране е основният източник на АТФ (около 90%), като останалите макроергични съединения се произвеждат чрез анаеробно разграждане. Митохондриалното окислително фосфорилиране произвежда енергия чрез дехидратация на FADH и NADH, получени от бета-окислението на FFA и в по-малки количества от други източници. Схематичната структура на метаболитните взаимодействия, проектирана от Stanley et al. показва основните характеристики на циклите на производство на енергия (38). (фиг. 6).



**Фигура.6** Свързани метаболитни реакции в клетката и митохондриите в кардиомиоцита  
 GLUT—глюкозен транспортер, G 6-P—глюкозо-6-фосфат, MCT—монокарбоксилатен  
 транспортер, PDH—пируват дехидрогеназа, FAT—мембранен транспортер на мастни  
 киселини, TG—триглицерид и CPT-1—карнитин палмитоилтрансфераза 1.

Транспортирането на FFA в кардиомиоцита се осигурява по два начина: чрез пасивна дифузия или чрез специфични протеинови транспортери. Масните киселини могат да преминат през клетъчната мембрана поради своята хидрофобност. Дълговерижните FFA дифундират в клетката, метаболизират се до ацил-КоА и се транспортират до специалните протеини на митохондриалната мембрана, за да взаимодействат с ацетил-КоА синтазата. Активният транспорт на FFA (индуциран от мускулната контракция или инсулиновото действие), се поддържа от FATP1, FATP6 и CD36 (39). Тези протеини пренасят FFA през мембраната и в следствие ги сдвояват с КоА. Карнитин зависими транслокатори ги транспортират през вътрешната митохондриална мембрана, където се включват в цикъла на липидното бета-окисление (40).

Разположен на външната митохондриална мембрана, карнитин палмитоилтрансфераза-1 (CPT-1) свързва ацил-КоА с карнитин, образувайки дълговерижен ацилкарнитин. Това съединение се транспортира с

ацилкарнитин транслоказа през вътрешната митохондриална мембрана с помощта на натриев глутамат. Ацилкарнитинът се използва в циклите на бета-окислението на FFA за производство на ацетил-КоА. След това ацетил-КоА се метаболизира в цикъла на Кребс до АТФ, H<sub>2</sub>O и CO<sub>2</sub>. Например, в цикъла на трикарбоксилната киселина палмитатът се окислява с 23 мола O<sub>2</sub>, за да се получат 105 мола АТФ (41). Въпреки това, в сравнение с глюкозата, FFA не са най-ефективният източник на енергия поради голямата им консумация на кислород. Неизползваната част от транспортираните FFA се реестерифицира и събира в цитоплазмата като липидни капчици (триацилглицерол-TAG) (42, 43). Посредством TAG се произвежда около 10% от целия АТФ при физиологични условия (41).

В допълнение, метаболизмът на FFA на миокарда също се влияе от вторичен посредник, ацетилмонофосфат-активирана протеин киназа (АМФК), чиято активност е тясно свързана със съотношението АМФ/АТФ в цитозола. Тази молекула има няколко действия:

- АМФК инхибира производството на малонил-КоА, изключвайки ацетил-КоА-синтазата, което води до намалено натрупване на FFA в цитозола;
- продължаващото намаляване на малонил-КоА инхибира свързването на СРТ-1 и стимулира транспорта на ацетил-КоА до митохондриите за окисляване;
- АМФК стимулира експресията на FATP и CD36 върху външните мембрани на кардиомиоцитите (42,43).

Следващата стъпка е активиране на цикъла на Кребс. Този цикъл започва с ацетил-КоА, получен от бета-окисление на FFA или декарбоксилиране на пируват. Произведените NADH и FADH<sub>2</sub> транспорти са еквивалентни на електронната верига, която стимулира ресинтеза на АТФ при окислително фосфорилиране.

### **2.5.2. Окисление на Глюкозата**

Въпреки че сърцето на възрастните бозайници използва мастните киселини като основен източник на енергия, глюкозата играе важна роля като енергиен източник (44,45). При нормални условия сърцето използва предимно мастни киселини за производство на енергия, но то преминава към глюкоза

като енергиен източник по време на сърдечна недостатъчност(46,47). В цитоплазмата глюкозата се метаболизира до пируват, който се транспортира до митохондриалния матрикс чрез пируват дехидрогеназа (PDH). Пируватът се трансформира в ацетил-КоА и се включва в цикъла на Кребс (48). Метаболизмът на глюкозата се иницира от усвояването на глюкозата. Глюкозата навлиза в кардиомиоцитите чрез глюкозни транспортери (GLUT), които се експресират от различните типове клетки. Съществуват 14 вида GLUT (49), като най-разпространените GLUT в човешкото сърце са инсулин-чувствителният глюкозен транспортер GLUT4 (50) и инсулин-независимият глюкозен транспортер GLUT1 (50,51). GLUT 4 е инсулинозависим и играе значима роля в образуването на инсулинова резистентност, докато GLUT 1 е слабо зависим от инсулин. GLUT 1 се намира най-вече върху сарколемата, докато GLUT 4 е разположен до Т-тубула което е полезно за „дълбок“ транспорт на глюкоза по време на повишена нужда от енергия (52).

При физиологични условия GLUT1 е основният транспортер на глюкоза в ембрионалните и неонаталните сърца, докато GLUT4 е основният транспортер на глюкоза в сърцата на възрастни (53,54). При сърдечна недостатъчност експресията на GLUT4 се намалява, докато нивата на GLUT1 се повишават (55). Това води до увеличаване на GLUT1-медираната гликолиза при сърдечна недостатъчност, което предполага, че GLUT1 играе важна роля в защитата на сърцето по време на сърдечна недостатъчност. Експресията на GLUT1 също се повишава в сърцето при хипоксични условия (56), което се медира чрез хипоксия-индуцируем фактор-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) (57).

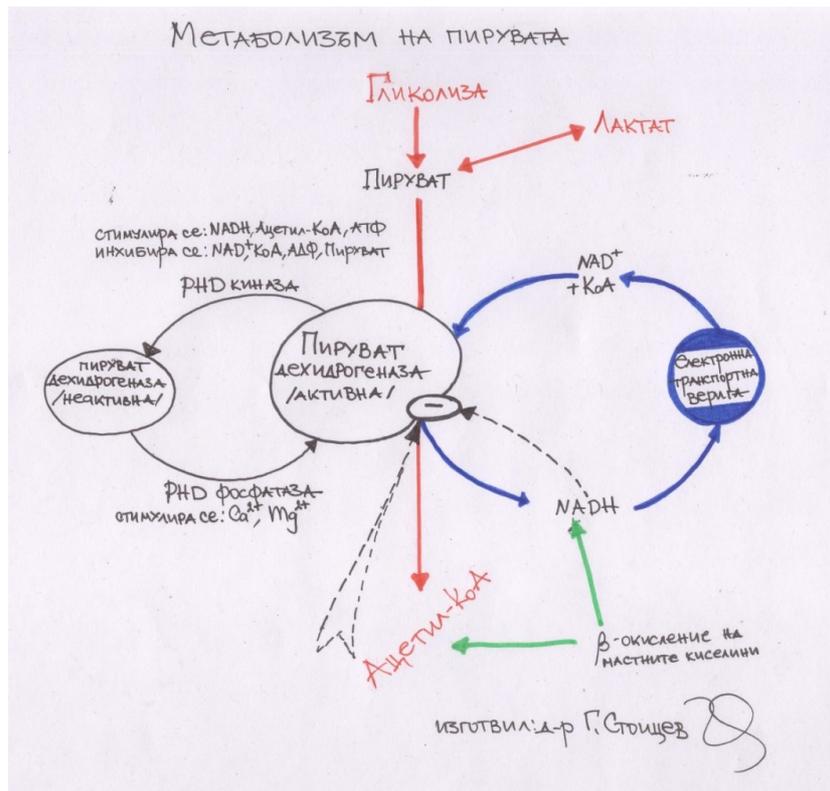
След като глюкозата навлезе в кардиомиоцитите чрез GLUT, глюкозата се фосфорилира и метаболизира от ключови гликолитични ензими като хексокиназа (HK) и фосфофруктокиназа (PFK), за да се образуват две пируватни молекули (58). След това пируватът се окислява до ацетил КоА от пируват дехидрогеназа (PDH), ключов регулатор в метаболизма на пирувата (59), за да премине в цикъла на Кребс в митохондриите.

След транспортиране в клетката, глюкозата се превръща в глюкозо-6-фосфат (G6P) чрез цитозолна хексокиназа (HK). В последствие се използва в гликолитични реакции или се съхранява като гликоген. Хексокиназата (HK) е първият ензим на гликолизата, който фосфорилира глюкозата. Съществуват

четирите различни НК изоензима (НК 1, 2, 3 и 4) (60), като единствено НК-1 и -2 се експресират в сърцето и регулират метаболизма на глюкозата (61,62). Другият важен ензим регулиращ гликолизата е фосфофруктокиназата (PFK), който необратимо превръщат G6P във фруктозо-6-фосфат образувайки фруктозо-1,6-бифосфат и дефосфорилира АТФ в АДФ. PFK има две изоформи (PFK-1 и PFK-2). PFK-2 регулира активността на PFK-1, тъй като PFK-2 регулира синтеза на фруктозо-1,6-бифосфат, който активира PFK1 насърчаващ гликолизата. По този начин PFK-2 е важен ензим, който регулира гликолизата (58).

След превръщането на глюкозата в пируват, нейният метаболизъм се продължава в образуването на лактат, декарбоксилиране до ацетил-КоА и карбоксилиране до малат или оксалоацетат. Декарбоксилирането е необратим процес, катализиран от пируват дехидрогеназа (PDH), нагледно представено на фигура 7. Активирането на PDH е тясно свързано с цитозолните концентрации на  $Ca^{+2}$  и  $Mg^{+2}$ , симпатиковия тонус, докато инхибирането зависи от концентрацията на FFA в интерстициума (63). PDH е мултиензимен комплекс, състоящ се от две основни части: самата пируватдехидрогеназа и пируватдехидрогеназна киназа, модулираща използването на пируват. Пируват дехидрогеназата (PDH) се инхибира от пируват дехидрогеназна киназа (PDK). Има четири PDK изоформи (PDK 1, 2, 3 и 4). Експресията на PDK е значително повишена по време на развитието на сърцето и допълнително се увеличава в сърцето на възрастните (54). Инхибирането на PDK от дихлороацетат индуцира PDH активиране, което насърчава сърдечната функция след KCl-индуциран сърдечен арест (64).

Пируват киназа мускулен изоензим 2 (PKM2), ограничава скоростта в последния етап на гликолизата (65). Интересно е, че свръхекспресията на PKM2 в кардиомиоцитите насърчава клетъчния цикъл и експресията на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа (65). Гликолизата играе важна роля в регулирането на пролиферацията на кардиомиоцитите и регенерацията на сърцето след увреждане. По този начин, насочването към метаболизма на глюкозата е обещаващ подход за насърчаване на регенерацията на сърцето при възрастни (59).



Фигура. 7 Метаболизъм на пируват.

Системата лактат-лактат дехидрогеназа-пируват представлява допълнително производство на пируват в случаите на повишени изисквания или изхвърлянето му като лактат когато участието на FFA се активира в цикъла на Рандъл. При сърдечна недостатъчност консумацията на FAA се увеличава поради адренергична хиперактивация и компенсаторни механизми, което от своя страна води до инхибиране на PDH и глюкозните метаболити се превръщат в лактат вместо в пируват и се елиминират в кръвния поток. Това причинява изчерпване на лактат и пируват в цитозола, а съотношението лактат/пируват се повишава, оказвайки негативно влияние на енергийните запаси на субмембранни структури, които контролират рециркулацията на йони (66,67). Последната стъпка от оползотворяването на глюкозата е окисляване на ацетил-КоА до CO<sub>2</sub> в цикъла на Кребс и образуване на 31 АТФ молекули. Поради голямото количество произведен АТФ, аеробната гликолиза е най-ефективният енергиен източник.

Трябва да се отбележи, че такива междинни продукти като G6P и лактат също могат да се метаболизират по алтернативни начини. G6P може да се използва в пентозофосфатния път (PPP), като произвежда NADH чрез използването на

O<sub>2</sub> или пентоза (субстрат за нуклеотиди) в хипоксична среда. В допълнение, G6P може да се превърне в сорбитол, уридин дифосфат-N-ацетилглюкозамин, който може да осигури кислород-свързано гликозилиране на контрактилни нишки и Ca<sup>2+</sup> йонни помпи на саркоплазмения ретикулум (SR). В случаи на масивно протеиново гликозилиране, клетката може да претърпи апоптоза (68,69).

### **2.5.3. Метаболизъм на Аминокиселините**

Използването на аминокиселини (предимно левцин, валин и изолевцин) в енергийния метаболизъм е по-малко ефективно от гликолизата и бета-окислението на FFA. Активното използване на аминокиселини води до натрупване на метаболити, а това състояние е свързано с кардиомиопатии и увреждане на дихателната верига в митохондриите. Метаболизмът на този субстрат е свързан с образуването на кетокиселини, като част от тях могат да бъдат превърнати в ацетил-КоА и използвани в цикъла на Кребс (70).

За ролята на метаболизма на аминокиселините при сърдечна недостатъчност, основна роля играят аминокиселините с разклонена верига (BCAA), които се използват по различен начин от останалите аминокиселини. BCAA се състоят от левцин, изолевцин и валин (71). BCAA представляват почти 5% от общия въглерод наличен в сърцето и също така действат като регулаторни компоненти за други метаболитни процеси (72). Доказано е, че катаболизмът на BCAA играе роля при сърдечна недостатъчност. Това се наблюдава както при хора, така и при гризачи където всички компоненти в катаболизма на BCAA имат променени нива на експресия при сърдечна недостатъчност (71). Проучване, използващо миши модел с дефицит на протеинова фосфатаза 2См (PP2Сm), която играе важна роля в превръщането на кетонни киселини с разклонена верига в производни на ацетил-КоА, демонстрира че прицелната група има по-висока чувствителност към сърдечна недостатъчност в отговор на стрес от свръхнатоварване (71). Това се дължи на по-високите нива на BCAA в мишки с дефицит на PP2Сm, които намаляват разграждането на глюкозата чрез директно инхибиране на пируват дехидрогеназата (73). Доказано е, че BCAA стимулират активирането на mTOR киназа, което насърчава метаболитното препрограмане към гликолиза от окисляване на мастни киселини чрез HIF-1 $\alpha$  (74). Интересно е, че аденовирусната свръхекспресия на

PP2Cm при инфаркт на диабетни мишки води до значително по-малък размер на цикатрикса в сравнение с контролите (75). Тези проучвания показват, че повишеният катаболизъм на ВСАА може да бъде защитен механизъм срещу сърдечни увреждания.

#### 2.5.4. Цикъл на Кребс (Цикъл на трикарбоксилатовата киселина)ТСА

Ханс Адолф Кребс е роден на 25 август 1900 година в градчето Хилдесхайм, Германия. Той е биолог, физик и биохимик, известен по целия свят с огромния му принос към науката биохимия и по-специално неговото най-известно откритие – **цикълът на трикарбоксилатовата киселина**, известен още като „Цикъла на Кребс“. През 1937 година, Кребс публикува труда си относно цикъла на трикарбоксилатите киселини. Цикълът на Кребс представлява катаболитна верига от реакции, в която става пълно разграждане на различни субстрати до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . При този процес се отделя енергия за нуждите на клетката и се осигурява нейният метаболизъм. За работата си той получи Нобелова награда за физиология и медицина през 1953 г. Въпреки че Кребс изяснява повечето реакции по този метаболитен път, има някои пропуски в неговия дизайн. Откриването на коензим А през 1945 г. от Фриц Липман и Нейтън Каплан позволява на изследователите да разработят цикъла на реакциите, както е познат днес (76).

Цикълът на ТСА играе централна роля в катаболизма на органичните молекули - глюкоза и някои други захари, мастни киселини и някои аминокиселини. Тези доста големи молекули трябва да бъдат разградени извън митохондриите до двувъглеродното съединение ацетил коензим А (ацетил-КоА), преди да влязат в цикъла на ТСА (77). След като постъпи в цикъла на ТСА, ацетил-КоА се превръща във въглероден диоксид и енергия. Цикълът на Кребс протича в матрикса на митохондриите. Той е строго **аеробен** и се осъществява само в присъствието на кислород.

Цикълът на Кребс представлява метаболитна верига от взаимодействия, при която става пълно разграждане на пирогроздена киселина до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ , при което се отделя енергия за нуждите на клетката. Пирогроздена киселина ( $\text{CH}_3\text{COCOOH}$ ) е органична киселина, като в същото време и най-простата кето-киселина. Като всяка киселина и пируватната дисоциира във

вода и дава анион  $\text{CH}_3\text{COCOO}^-$ , известен като пируват. Пируватът е ключов метаболит в няколко метаболитни пътя. Пируватът се получава от глюкоза по пътя на гликолизата. При анаеробни условия от него се получава млечна киселина. Той е основният източник на енергия за клетките, която се освобождава при окислението си в цикъла на Кребс. Цикълът на ТСА се състои от осем стъпки, катализирани от осем различни ензима (фигура 8).

Цикълът се инициира:

- когато ацетил-КоА се свързва с молекула оксалацетат и се превръща в лимонена киселина (цитрат) и се освобождава коензим А (КоА -SH). След това, в последователност от реакции;
- цитратът се пренарежда, за да образува изоцитрат, като се отделя молекула вода;
- Изоцитратът под действието на изоцитратдеhidрогеназа се окислява до алфа-кетоглутарат и отделя молекула въглероден диоксид.;
- алфа-кетоглутаратът губи молекула въглероден диоксид и се окислява, за да образува сукцинил КоА;
- сукцинил КоА се превръща ензимно в сукцинат;
- сукцинатът се окислява до фумарат;
- фумаратът се хидратира за получаване на L-малат; За да завърши цикъла;
- малатът се окислява до оксалоацетат който отново може да взаимодейства с молекула ацетил КоА и цикълът да се повтори.

Всеки пълен цикъл води до регенериране на оксалоацетат и образуване на две молекули въглероден диоксид (54). Енергийният баланс при окислението на една молекула ацетат води до генерирането на максимално дванадесет молекули АТФ, тъй като от една молекула  $\text{NADH}_2$  се генерират 3 молекули АТФ, съответно от една молекула  $\text{FADH}_2$  и две молекули АТФ, както и една молекула GTP която е еквивалентна на една молекула АТФ.

Производството на енергия протича на няколко етапа. Една молекула аденозин трифосфат се синтезира в стъпка 5, докато останалата част от освободената

енергията се улавя от макроергичните съединенията: никотинамид аденин динуклеотид (NAD<sup>+</sup>) и флавин аденин динуклеотид (FAD). На по-късен етап те се превръща в АТФ. Енергийният пренос представлява прехвърлянето на електрони от едно вещество към друго, като процеса е съвкупност от химични реакции. При всяко завъртане на ТСА цикъла три молекули NAD<sup>+</sup> се редуцират до NADH и една молекула FAD се редуцира до FADH<sub>2</sub>. След това тези молекули прехвърлят енергията си към веригата за транспорт на електрони (ЕТС), което представлява третия етап на клетъчното дишане. Веригата за транспортиране на електрони (ЕТС) от своя страна освобождава енергия, така че да може да бъде превърната в АТФ чрез процеса на окислително фосфорилиране (76).



**Фигура 8.** Цикъл на Кребс

### 2.5.5. Анаеробен метаболизъм

Анаеробният метаболизъм представлява създаване на енергия чрез изгаряне на въглехидрати в отсъствието на кислород. Процеса е известен още като гликолиза, при който глюкозата се разгражда до прости съединения лактат

и пируват. Ефективността на анаеробния метаболизъм е ниска и произвежда малко количество макроергични съединения в сравнение с аеробния метаболизъм. Гликолизата се осъществява в цитоплазмата и не изисква органели.

#### Сравнение на аеробен с анаеробен метаболизъм

- Аеробният метаболизъм изисква кислород, докато анаеробният метаболизъм не изисква.
- Анаеробният метаболизъм не може да продължи безкрайно. За разлика от тях, аеробният метаболизъм може да продължи вечно, само при теоретични условия.
- Въглехидратите, мазнините и протеините се използват като източници на аеробен метаболизъм, докато само въглехидратите участват в анаеробния метаболизъм.
- Аеробният метаболизъм включва дейности с ниска до умерена интензивност, докато анаеробният метаболизъм включва само дейности с висока интензивност.
- Анаеробният метаболизъм се осъществява в цитоплазмата на клетките, докато аеробният метаболизъм се извършва в митохондриите.
- Аеробният метаболизъм произвежда повече енергия от анаеробния метаболизъм, ако се използва същото количество от дадения субстрат.
- Гликолизата е анаеробен метаболитен път, докато цикълът на лимонената киселина и електронната транспортна верига са аеробни метаболитни пътища.
- Аеробният метаболизъм допринася повече (около 90%) за снабдяването с енергия в сравнение с анаеробния метаболизъм .
- Краен продукт на анаеробния метаболизъм е млечната киселина, докато този на аеробния метаболизъм е въглеродният диоксид и водата.

### **3. Миокардна протекция**

Идеята за предпазване на сърцето от исхемия по време на оперативната интервенция на сърцето, за да се позволи контролиран сърдечен арест е

толкова стара, колкото и самата идея за сърдечна операция. Настоящият златен стандарт в клиничната практика се базира на високо съдържание на калий, добавен към кристалоидни или кръвни кардиоплегични разтвори, предизвикващи деполяризационен арест. Продължаващите демографски промени, обуславящи все по-възрастни и коморбидни пациенти, както и нарастващите по сложност случаи с все по-увредени структурно сърца, повишават изискванията към съвременната плегията. Много методи за протекция на миокарда от исхемия са навлезли в клиничната практика, въпреки това функционалното възстановяване на сърцето остава основен проблем пряко зависим от нарушаване на перфузия по време на оперативната интервенция. Увреждането на миокарда причинено от и без това инсуфициентната перфузия по време на процедурата, е ключов фактор за възстановяването на нормалната функции на органите, заболяемостта и смъртността при пациентите. Кратка историческа справка ще даде светлина върху съвременните насоки за миокардна протекция, чрез чието усъвършенстване допълнително се изместват границите на хирургически възможното.

### **3.1 Исторически преглед**

С изобретяването на машината за екстракорпорална циркулация (ЕКЦ) започва подема на съвременната кардиохирургия. На 6 май 1953 г. J. H. Gibbon извършва първата успешна операция на отворено сърце, затваряйки ASD, на 18-годишен пациент използвайки тотален кардиопулмонален байпас. Нелечими до тогава заболявания стават домейн на хирурзите. Нерешим обаче остава факта, че хирургическата процедура сама по себе си и тежките исхемични промени в миокарда са в основата на ниския сърдечен дебит, който често завършва фатално или с тежки последици за останалите органи.

Голям напредък в развитието на сърдечната хирургия, а в частност на миокардната протекция е постигнат още през далечната 1950 г от G. Bigelow (Торонто), чрез развитието на повърхностна хипотермия. Така тези две открития поставят началото на съвременната сърдечна хирургия и значително разширяват обхвата на заболяванията подлежащи на оперативна корекция. Терминът кардиоплегия (кардио-сърце и плегия-парализа) е въведен за първи път от Lam през 1957 г. (78), но методът на ареста има своите корени в ранните

експерименти на британския физиолог Sidney Ringer, използващ сърце на жаба в своето проучване. През 1883 г. Ringer съобщава, че калиевият хлорид е мощен арестиращ агент (79). Той прави случайно откритие подобно на много други случаи в медицинската наука. Любопитен е фактът, че в лабораторията на Ringer дестилаторът за вода е бил неизправен, а неговият техник е приготвял сърдечните разтвори, използвайки чешмяна вода доставяна от лондонската компания New River Water Company (80). Така установил, че сърцата перфузирани с този разтвор на водна основа се съкращават ритмично и силно в продължение на няколко часа. След като идентифицирал аномалиите причинени от чешмяната вода, която е с високо съдържание на калциеви и магнезиеви соли, Sidney Ringer повторил експериментите с дестилирана вода, като за разлика от предходния път сърцата бързо спирали. По този начин направил заключението, че за поддържане на съкращението е необходимо да се добавят  $\text{Ca}^{2+}$  и други соли към кристалоидната среда (80). В следствие Ringer и неговият екип открили значението на калия за „успокояване“ на сърцето в диастола и калция за „стимулиране“ на сърцето в систола. Той съобщава, че ако има твърде малко калий, камерните съкращения стават по-чести и това води до сливане на ударите. Ако има по-голямо количество калий, тогава съкращаването на вентрикулите става несъвършено и с увеличаване на количеството калиева сол ритъмът става все по-бавен и по-бавен, докато спре (79,80).

Няколко десетилетия по-късно Hering (1907) съобщава за връзката между високия серумен калий и възникващите „фибриларни“ съкращения, които водят до спиране на сърцето (81). През 1929 г. Hooper разширява тези наблюдения и показва на фибриращо кучешко сърце, че инжектирането на 1 ml 2,5% KCl (336 mM) в коронарните артерии бързо спира сърцето, а след отмиването му сърцето се връща към синусов ритъм (82). През 1950 г. Wiggers показва, че интравенозното приложение на калций след кардиоверзия причинено от KCl, води до по-стабилно възстановяване (83). През 1954 г. Montgomery използва подобен подход с KCl при пациенти с хипотермия, за да дефибрилира сърца (84). Въпреки това, едва през 1955 г. Lam и колегите му в САЩ прилагат интравентрикуларна апликация на KCl (667 mEq/L), за да предизвикат спиране на сърдечната дейност при хипотермични кучета (без байпас) (85). В

последствие Lam изоставил метода с KCl, поради рефрактерна камерна фибриляция (VF) и увреждането на миокарда по време на реперфузия и възстановяване на миокарда(78,86). Lam изпробва ацетилхолин (10 mg/kg телесно тегло), за да предизвика арест. Той забелязал че при този арестиращ агент сърцето бие по-силно по време на възстановяване, но честотата на VF е по-висока в сравнение с използването на KCl (87). Lam отбелязва също, че кислородната консумация на арестираното посредством калий сърцето, е по-ниска от тази при използването на ацетилхолин, което означава че осигурява по-пълен арест (85).

През 1955 г. Melrose и колеги, след като си кореспондират с екипа на Lam, предполагат че вероятният източник на аритмии в KCl модела на Lam е хлоридният йон. Екипът от Лондон извършва първия кардиоплегичен арест, използвайки цитратна форма на калий в кучешки модел на кардиопулмонален байпас. „Техниката на Melrose “, както става известна в последствие използва 2,0 ml 25% разтвор на три-калиев цитрат, добавен към 18 ml топла оксигенирана цяла кръв в спринцовка (съотношение 9:1 кръв: калий) и се инжектира директно в аортния корен на хипотермични кучешки сърца (25°C) (88,89). Сърцето спира за секунди и остава електрически неподвижно за 30 минути и в последствие възвръща добрата си функция при здравето куче. Melrose пръв предлага високо концентриран калиев цитрат, чрез който може да се постигне „елективен обратим сърдечен арест“ при хирургия на отворено сърце при хора (88). Три години по-късно Gerbode и Melrose все повече използват калиев цитрат, за да предизвикат сърдечен арест при хора (89). Въпреки ранния ентузиазъм „техниката на Melrose “ е изоставена в края на 50-те години, защото предразполага сърцето към това, което Lam и колегите винаги са подозирали: рефрактерна камерна фибриляция, контрактилна дисфункция и клетъчна смърт (90). През 1962 г. Weirich пише: „Използването на метода на Melrose за елективен сърдечен арест, предизвикан от еднократна апликация на 2,5% калиев цитрат разтворен в оксигенирана кръв, е изоставено от почти всички лекари, които извършват интракардиални операции (91).

Факт е, че „техниката на Melrose“ се проваля при постигне на ефикасност, но независимо от това Мелроуз, Лам и техните колеги допринесят изключително

много за ранната история на сърдечната хирургия. Техен безспорен принос е, че показаха кардиоплегията като стратегия за удължаване на оперативното време.

През следващите 15 години кардиоплегията с високо съдържание на калий бива извадена от употреба, в резултат на лоши клинични резултати (92), през които се налагат некардиоплегичните техники на миокардна протекция. Разтворите на базата на калий в крайна сметка биват заменени от някои от следните три техники:

- **Перфузирано биещо сърце**, използващо непрекъснатата коронарна перфузия: антеградна, описана първоначално от E. Kay, H. T. Bahnson, J. B. Littlefield или ретроградна, използвана от Lillehei CW, Gott VL, като този метод бива предимно използван за операции на аортна клапа. Проблемите с които хирурзите се сблъскват са тромава настройка на техниката, възможното увреждане на коронарната остииуми и ограничаването на интервенцията до клапа на сърдечна операция (най-вече аортна клапа), я направиха по-малко предпочитана.
- **Локално охладено сърце**, въведено от Shumway и колеги(93), което е подходящо за всички придобити сърдечни заболявания с доказано добри резултати в дългосрочен план. Този метод обаче поражда въпроси за продължителността на безопасното исхемично време.
- **Исхемичен арест**, използващ интермитентна аортна оклузия, при която хирургът клампира аортата при стайна температура. Това се наложи като най-популярният метод, защото беше най-малко взискателен от към техника. Въпреки това, основна предпоставка за използване на аноксични техники (перфузирано биещо сърце и локално охладено сърце) е „бърз оператор“ според Robicsek F (94). Тези техники продължават да се използват ежедневно до популярната статия на Cooley DA, описваща феномена на неразрешима исхемична миокардна контрактура след аноксично спиране, наречена „каменно сърце“. (95)

Миокардната протекцията през 60-те години на миналия век изпитва отчаяна нужда от свежи идеи, иновации и подобрени резултати. В края на 60-те и

началото на 70-те години на миналия век започва да се появява втора вълна от клиничен интерес към калиевата кардиоплегия като Hoelscher 1967, Kirsch 1972, Bretschneider 1975 в Германия, Hearse и Stewart 1974; Hearse 1981 в Обединеното кралство и Gay и Ebert, 1973; Kirklin 1979 в САЩ публикуват своите резултати при използване за кардиоплегични разтвори.

Buckberg в Америка и Menasche в Европа докладват ефикасността и безопасността на ретроградната и комбинираната ретроградна/антеградна инфузия при клапни и коронарни пациенти. Колективната експериментална работа е впечатляваща и формира основата на днешните решения за кардиопротекция и консервиране на органи. Понастоящем над 99% от кардиоплегичните и повечето консервиращи разтвори съдържат концентрации на  $K^+$  над 15 mmol/L (или mM), което деполяризира клетъчната мембрана на миокарда от напрежение в покой от около  $-90\text{ mV}$  ( $\sim 5\text{ mM } K^+$ ) до  $-50\text{ mV}$  (96). Както ще обсъдим по-долу, в продължение на повече от четири десетилетия деполяризиращата калиева кардиоплегия е била нож с две остриета, особено след като Tuers и колеги демонстрират недвусмислено, че калият, а не цитратът, е отговорен за клиничния провал на „метода на Мелроуз“ (97). Деполяризиращите калиеви разтвори остават стандарт за лечение на кардиоплегичен арест в сърдечната хирургия до днес, като основната разлика с първоначалната концепция („техниката на Melrose“) е концентрацията именно на калия.

През 70-те години на миналия век кръвта е въведена като среда за доставяне на кардиоплегия поради увеличението си капацитет за пренасяне на кислород, вродения буферен капацитет (от хистидин) и превъзходни осмотични свойства (98). По онова време голямата част от кардиохирурзите в Съединените щати използвали кръвна кардиоплегия. През 1977г. Buckberg предлага многодозовата кръвна кардиоплегия в съотношение 4:1. Оптималната температура на кардиоплегията е предмет на дебат. Въпреки че хипотермията има предимството да намалява нуждата от кислород на миокарда, тя е критикувана за нарушаване на хомеостатичните процеси на миокарда [99]. Според Buckberg топлокръвната кардиоплегия (WBC) осигурява метаболитно балансирана среда за миокарда и помага при възстановяването на миокард с

изчерпан енергиен запас (100). Lichtenstein et al. са първите, които съобщават за провеждането на нормотермична сърдечна хирургия, като прилагат непрекъснатата топла кардиоплегия при пациент, подложен на сърдечна операция с клампаж от над 6 часа.(101)

През 90-те години продължават споровете за състава, температурата и метода на перфузия при ареста. Matte и del Nido разработват ново решение за кардиоплегия в университета в Питсбърг. Разработките на Pedro del Nido са насочени към протекция на незрели кардиомиоцити, които са особено податливи на исхемия след претоварване с калций. През 1995г професор del Nido разработва в детската болница в Бостън и патентова (102) своята формула, която представлява 20% кръвна кардиоплегия. Протекцията разработена от del Nido първоначално за нуждите на детската кардиохирургия, се радва все повече на засилен интерес, като редица центрове в света публикуват резултати при използването на кардиоплегията и при възрастни пациенти.

### **3.2 Техники за миокардна протекция**

Основната цел, залегнала пред миокардната протекция е усъвършенстване и удължаване на ефективното време на действие. Това ще гарантира задълбочаване на хирургичния подход, както и разширяване на спектъра на пациенти при които въобще е възможно провеждане на кардиохирургична интервенция. В исторически план са разработени множество техники за миокардна защита. С времето част от тях са се наложили като ефективни и надеждни. Използваните в съвременното техниките за протекция на миокарда от исхемия основно се делят на две групи:

#### **3.2.1. Техники за миокардна протекция, без използване на кардиоплегичен разтвор**

### **Интермитентният клампаж на аортата**

Интермитентният клампаж на аортата е един от първите използвани методи за миокардна протекция. Пациентът се охлажда до 30-32С и се предизвиква фибрилация на сърцето. Клампира се възходящата аорта и се осъществяват

дисталните анастомози. След всяка анастомоза, аортата се деклампира и се осъществява проксималната анастомоза. След завършване на анастомозите, сърцето се дефибрилира и се възстановява нормалната му функция. Недостатъците на този метод са по-голямата кислородна консумация на фибрилиращото сърце и трудната приложимост при интракардиални процедури.

### **Системна хипотермия, съчетана с елективен фибрилаторен арест**

Пациентът се охлажда до 28С и посредством фибрилатор се инициират фибрилации на сърцето. Недостатък на този метод е обилното кървене. Използването му при операции на отворено сърце е ограничено.

### **Хирургия на биешо сърце**

Хирургията на биешо сърце е подход, при който се запазва нормалното кръвоснабдяване на сърдечния мускул. При този метод фактически няма миокардна исхемия. Той е приложим единствено при коронарни интервенции, като за целта са необходими специфичен инструментариум.

#### **3.2.2. Кардиоплегични техники за миокардна протекция**

За по-голямата част от кардиохирургичните интервенции спирането на сърцето е неизбежно, за да осигури безкръвно поле, което е есенциално за хирургичната прецизност. По време на контролирания сърдечен арест, системната артериална перфузия и оксигенация се поема от машината за извънтелесно кръвообращение (ЕКК). До ден днешен кардиоплегичният арест остава златният стандарт на кардиопротекцията. Основният компонент на кардиоплегичният разтвор е високата концентрация на калий, посредством който се постига деполяризиращ сърдечен арест (103,104). Кардиоплегията представлява разтвор, който се инфузира в коронарната циркулация. Съществуващите изисквания към един разтвор за да бъде разглеждан като ефективен са следните:

- Да има добро разпределение във всички зони на миокарда
- Да се прилага многократно, поради отмиването му от некоронарния колатерален кръвоток
- Приложението му да е възможно при всички операции

Въпреки почти универсалната си употреба, кардиоплегията в сегашната си форма е свързана с потенциални недостатъци, което прави тези кардиопротективни схеми по-малко ефективни при определени клинични ситуации и определени групи пациенти. В резултат на необходимостта от сигурен метод за протекция на миокарда, са разработени различни варианти на кардиоплегични разтвори. За да разгледаме в детайли кардиоплегичните техники, е необходимо да се запознаем с условията на които трябва да отговаря един разтвор за да се използва за ефективна миокардна защита. Две са основните цели на кардиоплегичният разтвор: да осигури оптимални условия за осъществяване на оперативната интервенция, като същевременно да предпази сърцето от настъпване на структурни увреждания в резултат от глобална исхемия. За пълноценното изпълнение на тези цели, кардиоплегичните разтвори трябва да:

- Предизвикват сърдечен арест в диастола, осигурявайки спокойно оперативно поле.
- Подтискат кардиомиоцитната активност
- Намаляват енергийната консумация на миоцитите
- Осигуряват метаболизма на миоцитите при аеробни и в последствие при анаеробни условия
- Възстановяват енергийния им резерв.
- Поддържат рН от порядъка на 7,8

Позовавайки се на тези условия, концепцията за кардиоплегичните разтвори непрекъснато се обогатява, като техният състав се допълва или заменя. Съществуващите различни по състав разтвори, основно се делят на кръвни и

кристалоидни кардиоплегии. Основната компонента, която разпределя всеки един от разтворите в конкретната група е наличието на кръв в състава им.

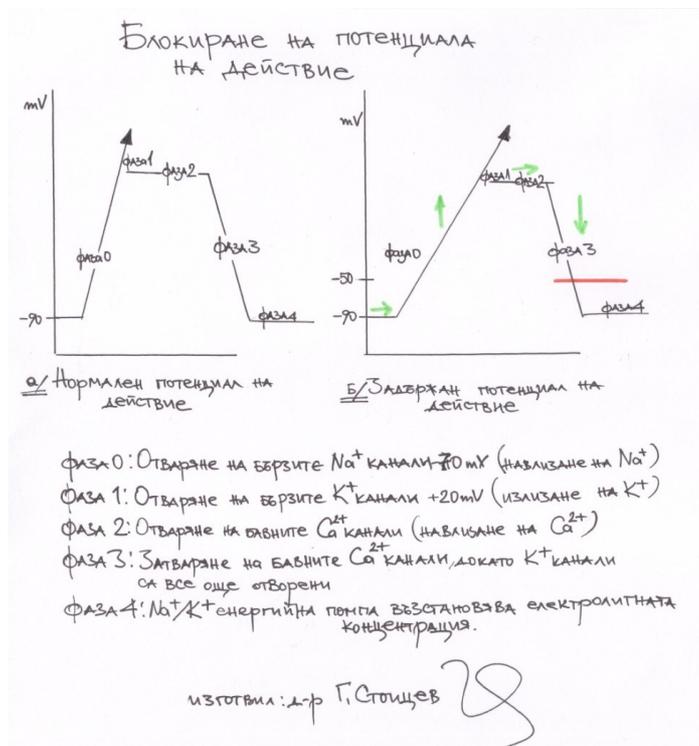
### **3.2.2.1. Биохимична активност на кардиоплегичните разтвори**

#### **3.2.2.1.1. Блокиране на потенциала на действие**

Кардиоплегичната протекция е фармакологичен подход, прилаган по време на хирургчна интервенция за целенасочено и временно спиране на сърдечната дейност. Първоначалното решение използвано по време на кардиопулмонален байпас, е докладвано от д-р Мелроуз в началото на 50-те години, който установява че високите нива на калиев цитрат предизвикват обратим сърдечен арест.(88) Усъвършенстването на кардиоплегичните разтвори изисква разбиране на основните принципи на електрофизиологията. Всички клетки имат електрически градиент (потенциална разлика през техните мембрани). Кардиоплегичните разтвори действат чрез промяна на електрически градиент през клетъчната мембрана на миоцитите, с цел потискане на електрическата активност и последващото механичното съкращение. Равновесният мембранен потенциал на сърдечния миоцит в покой е стабилен и относително отрицателен, приблизително - 90 mV. При това равновесие вътрешните деполяризиращи и външни реполяризиращи токове са равни по големина. Този потенциал на покой се определя от селективната пропускливост на клетъчната мембрана за йони. Клетъчната стена на миоцитите обикновено е най-пропусклива за  $K^+$  и относително непрпусклива за останалите йони. Движението на другите йони през мембраната се определя главно от енергийно зависими канали, които се отварят или затварят при специфични мембранни потенциали. Потенциалът на мембраната в покой следователно е доминиран от равновесния потенциал на  $K^+$  йон, а движението на  $K^+$  през клетъчната мембрана зависи от градиента. Равновесният потенциал за всеки йон може да бъде изчислен с помощта на уравнението на Нернст, което в опростен вид гласи, че (например за  $K^+$ ):

$E_{mK} = 61,5 \log_{10} (C_o / C_i)$ , където  $E_{mK}$  е равновесният потенциал на калия в mV,  $C_o$  е извънклетъчната концентрация на  $K^+$  и  $C_i$  е вътреклетъчната концентрация на  $K^+$ . Тъй като нормалната стойност за  $C_o / C_i$  за  $K^+$  е 4/140, равновесният потенциал на  $K^+$  се изчислява приблизително -90

mV. Хиперкалиемията (независимо кръвен или кристалоиден кардиоплегичен разтвор) променя клетъчния мембранен потенциал на сърдечните миоцити към по-малко отрицателна стойност (т.е. по-близо до нула). Ако извънклетъчната концентрация на  $K^+$  се повиши до 20 mmol/l, стойността за  $C_o / C_i$  се променя на 20/140 и равновесният потенциал се редуцира до -52 mV, далеч над прага на  $Na^+$  канал, което не позволява по-нататъшно предаване на акционен потенциал (генерирано от синуатриалния възел), защото бързите  $Na^+$  канали остават неактивирани. По този начин можем да оценим как манипулирането на извънклетъчната среда влияе върху равновесния потенциал на сърдечния миоцит.



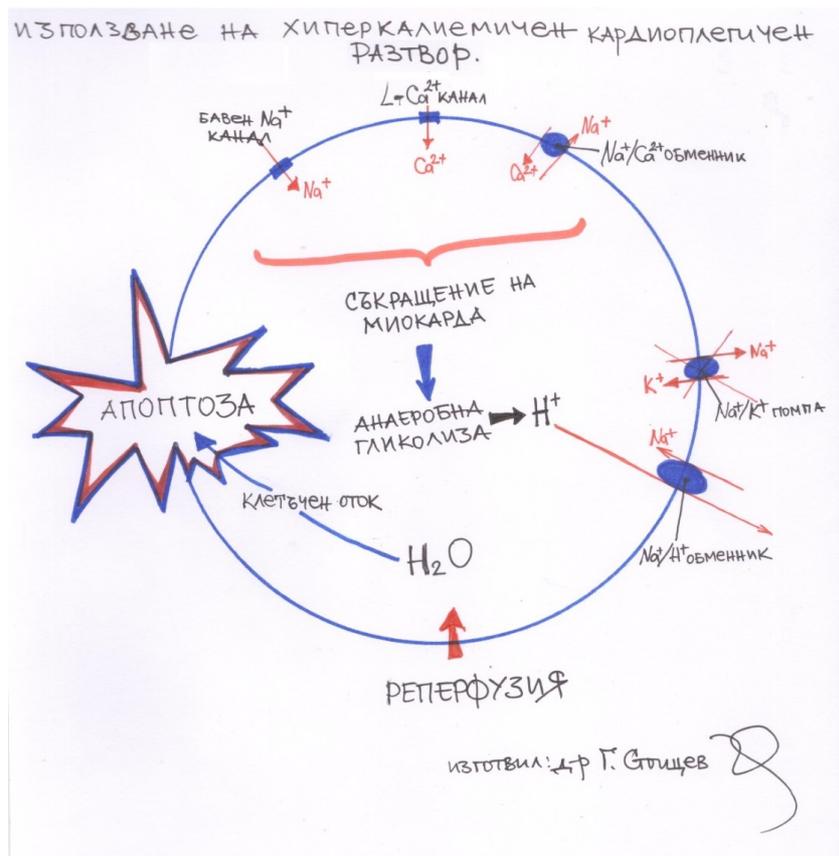
**Фигура 9.** Блокиране на потенциала на действие

Горната фигура показва нормалния потенциал на действие на сърдечен миоцит (фиг 9.а) и блокирания потенциал на действие (9.б). Фаза 4 представлява мембрания потенциал на клетката в покой и описва камерната диастола. Обикновено, тъй като потенциалът на действие се разпространява чрез проводната система на сърцето, мембраната на миоцитите става по-малко отрицателна, до приблизително -70 mV и след като този прагов потенциал бъде достигнат, това задейства бързите натриеви ( $Na^+$ ) канали. Отварянето на

натриевите канали позволява на  $\text{Na}^+$  йони да се насочат към миоцита и много бързо повишава мембранный потенциал, т.е. деполяризира клетката до приблизително  $+20 \text{ mV}$  (фаза 0). Почти веднага щом мембранный потенциал стане положителен, тези контролирани от напрежение  $\text{Na}^+$  канали се затварят и зависими от напрежение  $\text{K}^+$  каналите се отварят, което позволява на  $\text{K}^+$  да напусне клетката и намалява мембранный потенциал до  $+5 \text{ mV}$  (Фаза 1). По това време волтаж-зависимите калциеви ( $\text{Ca}^{2+}$ ) канали в мембраната се отварят и  $\text{Ca}^{2+}$  навлиза в миоцита (фаза 2). Притокът на калций към клетката води до съкращение на миофиламентите, като това представлява камерната систола. Тези  $\text{Ca}^{2+}$  канали остават отворени само временно, а веднага щом се затворят мембранный потенциал се връща до приблизително  $-90 \text{ mV}$ . Този феномен се дължи на все още отворените волтажно зависими  $\text{K}^+$  канали посредством които клетъчната мембрана се реполяризира (фаза 3). Вътреклетъчният калций се редуцира и клетката отново се отпуска.

При фиг. 9.б извънклетъчната кардиоплегия с висока концентрация на  $\text{K}^+$  ( $20 \text{ mmol/l}$ ) измества кръвта около миоцитите, като потенциалът на клетъчната мембрана се повишава и тя се деполяризира постепенно. Деполяризацията кара волтаж зависимите  $\text{Ca}^{2+}$  канали да се отворят, преходният приток на калций през тези канали води до мускулно съкращение. В последствие  $\text{Ca}^{2+}$  канали се затворят и калций отново се депонира в саркоплазмения ретикулум, а клетката се отпуска (диастола). Високата извънклетъчна концентрация на калий, поддържана от кардиоплегията, предотвратява настъпването на реполяризация, така че клетката остава деполяризирана. Когато потенциалът на покой се приближи до  $-50 \text{ mV}$ , бързите  $\text{Na}^+$  канали се инактивират, което води до диастолен арест на сърдечната дейност. Иницираният по този начин кардиоплегичен арест гарантира значително намалена кислородна консумацията, както и редуция на енергийните нужди на сърцето, характерни за тежка исхемия (105-107).

Проблем представляват бавните натриеви канали, които не са напълно инактивирани (натриев прозорец), което води до бавно повишаване на неговата вътреклетъчна концентрация (108,109),(Фигура 10).



Фигура 10. Схема на метаболитния път на хиперкалиемичната кардиоплегия

В допълнение L-тип калциеви канали (дихидропиридин), които се активират при равновесен потенциал между  $-20\text{mV}$  и  $-30\text{mV}$  повишават вътреклетъчната концентрация на калция, феномен известен като калциев прозорец. (110) След това  $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$  обменник се активира в обратен режим, редуцирайки вътреклетъчния натрий за сметка на допълнителен притока на  $\text{Ca}^{2+}$  йони. В резултат на анаеробния метаболизъм се повишава концентрацията на  $\text{H}^+$  йони, като посредством  $\text{Na}^+ / \text{H}^+$  обменник допълнително се увеличава концентрацията на натриевия йон (108,109) .

Помпата  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  се инхибира от повишената концентрация на извънклетъчен калий, ацидоза и хипотермия, което позволява вътреклетъчните нива на натрия да продължат да се повишават. Следователно  $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$  обменник продължава да работи в обратен режим. Повишеният вътреклетъчен калций предизвиква съкращение на миоцитите без да се задейства потенциал на действие. Повишените нива на натрий водят до клетъчен оток и цитолита по

време на реперфузия. По този начин хиперкалиемичната кардиоплегия не може да инхибира притока на калций в миокардните клетки, както да избегне негативните му ефекти (фиг. 10) (110).

### **3.2.2.1.2. Физиология на калция в миокарда**

Калцият функционира като ефектор в миофибрилите свързвайки фазата на камерно съкращение с фазата на възбуждане чрез потенциала на действие. Този механизъм е известен като свързване на възбуждане-съкращение (111) и присъства и в напречно набраздените мускулни клетки, като има няколко разлики при сърдечните влакна с важни последици за тяхното съкращение (112).

Подобно на скелетния мускул, когато потенциалът на действие преминава през миокардната мембрана, той също се разпространява до вътрешността на сърдечните мускулни влакна по протежение на мембраните посредством Т-тубулите. Потенциалът на действие в Т-тубулите от своя страна предизвиква незабавно освобождаване на калциеви йони от саркоплазмения ретикулум в саркоплазмата. След това, за няколко хилядни от секундата калциевите йони дифундират в миофибрилите и катализират химични реакции, които насърчават приплъзването на актиновите и миозинови нишки, което предизвиква мускулното съкращение. Освен калциевите йони, освободени в саркоплазмата от саркоплазмения ретикулум (112), без допълнителния калций постъпващ през Т-тубулите, силата на съкращение на сърдечния мускул би била значително намалена. Цистерните на сърдечния мускул са по-слабо развити, отколкото в скелетните мускули и по този начин не са в състояние да съхраняват достатъчно калций, за да произведат ефективно мускулно съкращение. От друга страна Т-тубулите на сърдечния мускул имат диаметър пет пъти по-голям от този на скелетните Т-тубули. В сърдечните Т-тубули има големи количества отрицателно заредени мукополизахариди, които свързват и съхраняват калциеви йони. Това ги прави винаги достъпни за дифузия във влакната на сърдечния мускул, когато в Т-тубула се появи потенциал на действие. Допълнителното снабдяване с калций от Т-тубулите е един от факторите, които допринасят за по-дълъг потенциал на действие в сърдечния мускул и неговото съкращение продължава 0,3 секунди в сравнение с 0,1 секунда при скелетните мускули (112).

В края на платото на потенциала на действие, притокът на калциеви йони към мускулните влакна внезапно се прекъсва и калциевите йони в саркоплазмата бързо се изпомпват обратно в саркоплазмения ретикулум и Т-тубулите, като по този начин се прекратява контракцията до следващия акционен потенциал (112).

От особен интерес е фактът, че силата на съкращение на сърдечния мускул зависи от концентрацията на калциеви йони в извънклетъчните течности. Това вероятно се дължи на факта, че количеството калциеви йони в Т-тубулите е право пропорционално на концентрацията му в извънклетъчните течности. Следователно, наличието на калциеви йони за предизвикване на сърдечна контракция е пряко зависимо от концентрацията на калциеви йони в извънклетъчната течност (112).

### **3.2.2.2. Класифициране на кардиоплегичните разтвори**

Кардиоплегията може да бъде класифицирана като разтвори на базата на кристалоиди или на кръвна основа. Кристалоидните разтвори могат допълнително да бъдат подкласифицирани въз основа на техния състав и сходството им с нормалната вътреклетъчна или извънклетъчна среда.

Първоначално, през 50-те години на миналия век, разтвори за кардиоплегия на базата на калий бяха въведени с концентрации на  $K^+$  от 200 mmol/l и докато техниката ефективно предизвикваше сърдечен арест, тя беше свързана с увреждане и некроза на миоцитите. Това се дължеше на вътреклетъчно претоварване с калций, в резултат на мембранно претоварване. Основната причина за този парадокс, бе активиране на калциевите канали предизвикано от деполяризация. Едва през 70-те години на миналия век бе въведена клинично безопасната  $K^+$  концентрацията на разтворите за кардиоплегична протекция близка до 20 mmol/l и оттогава кардиоплегията на базата на калий е златен стандарт, използван в сърдечната хирургия за спиране на сърцето (114). Разработването на кардиоплегичният разтвор на St. Thomas hospital, представлява добавяне на калий (16 mmol/l) и магнезий (16 mmol/l) към разтвора на Ringer през 70-те години на миналия век от Hearse и колеги (113). Както показва механизмът на деполяризация и съкращение на миоцитите,

калият не е единственият йон който може да се използва за манипулиране на потенциала на електрическата мембрана на миоцитите и така да повлияе на контрактилитета на миокарда. Хиперкалиемията придружена от хипонатриемия, хипокалцемиа и хипермагнезиемия в крайна сметка ще причинят стабилен диастоличен сърдечен арест. Хиперкалциемия, ако е достатъчно концентрирана може да причини систолен сърдечен арест. Познавайки се на тези факти Bretschneider, разработва безкалциев разтвор за кардиоплегия с ниско съдържание на натрий, който действа чрез намаляване на трансмембрания  $\text{Na}^+$  градиент. Липсата на достатъчно количество  $\text{Na}^+$ , който да може навлезе в миоцита по време на фаза 0 и да предизвика деполяризация, причинява хиперполяризационен диастоличен арест (114) Този разтвор е известен като хистидин-триптофан-кетоглутарат (НТК), Бретшнайдер или Custodiол разтвор, а неговите компоненти са изброени в Таблица 2 . Той се класифицира като разтвор за **вътреклетъчна кардиоплегична** протекция, тъй като съставът му е по-близък до този на вътреклетъчната среда. Специфично предимство на това решение пред разтворите които наподобяват извънклетъчната среда е, че може да се прилага като единична инфузия, което осигурява ефективна защита за период от над 2 часа. Това означава, че хирургът може да се концентрира изцяло върху хирургичната процедура без да бъде прекъсван за да прилага многократно разтвор за кардиоплегия (114). Недостатъците са, че първоначално се дава по-голям обем което може да причини хемодилуция, и че ниското съдържание на натрий може също да доведе до системна хипонатриемия, въпреки че при поддържане на серумния осмоларност това може да не е клинично значимо. Хиперкалиемичните разтвори са базирани по концентрация на електролитите на извънклетъчната среда и се класифицират като **извънклетъчна кардиоплегична** протекция. В Таблица 2 са представени основните кристалоидни кардиоплегични разтвори използвани в хирургичната практика. Класифицирани са в групи според концентрацията на електролитите, като е сравнен техният състав.

	<b>Custodiol</b>	<b>Kirklin</b>	<b>Celsior</b>	<b>Eurocollins</b>	<b>St. Thomas hospital</b>
Вътреклетъчни/ извънклетъчни	Вътреклетъчна	Извънклетъчна	Извънклетъчна	Вътреклетъчна	Извънклетъчна
Na +	15	110	100	10	110
K +	9	30	15	115	16
Ca 2+	0,015	0,5	0,25	0	1.2
Mg 2+	4	0	13	0	16
Cl –	50	113	0	15	160
глюкоза	0	28	0	35	0
кетоглутарат	1		0		0
триптофан	2	0	0	0	0
Хидроксил-етилово нишесте (g/L)	0	0	50	0	0
Лактобионат	0	0	100	80	0
манитол	30	55	0	0	0
фосфат	0	0	0	47	0
Бикарбонат	0	27	0	10	10
хистидин	198	0	30		0
Осмоларност (mOsm/L)	310	309	320	375	324

*Таблица 2. Състав и концентрация на електролити при различни кристалоидни кардиоплегии. Представените количества са измерени в mmol/l , с изключение на упоменатото.*

### **3.2.2.3. Сравнение между кръвна и кристалоидна кардиоплегична защита**

Непрекъснато увеличаващият се спектър от стратегии за миокардна протекция, доведе до разгръщане на почти състезателен характер при избора им. Като цяло протективните разтвори на базата на кръв или кристалоид се използват за транспортна среда на съдържащите се в тях кардиоактивни

субстанции. Разработени са различни методи за протекция основаващи се на пълноценна оксигенирана кръв, които се различават както по концентрация на кардиоактивните събстанции, така и по продължителността на инфузията. Кръвните кардиоплегични разтвори могат да бъдат както студени така и топли. Кръвната кардиоплегия представлява смес от кристалоиден разтвор с части кръв, в различно съотношение (най-често използваното съотношение е 4:1 в полза на кръвта). Една от последните тенденции при кръвната миокардната протекция е микроплегията, която представлява целокръвна кардиоплегия с редуциран обем. По този начин се запазва всички предимства на кръвната кардиоплегия (като превъзходен капацитет за пренасяне на кислород, по-добри осмотични свойства, антиоксидантна способност и др.), а същевременно се редуцират недостатъците на хемодилуцията (като миокарден оток). Кристалоидните кардиоплегични разтвори от своя страна биват от вътреклетъчен тип (Custadiol) или извънклетъчен тип (St. Thomas). Те варират по състав и концентрация на електролитите, като същевременно могат да се разделят на едnodозови и многодозови. Уместно е да се сравняват кръвната и кристалоидната кардиоплегия по отношение на биохимичните и физиологичните различия. В по-голямата си част клиничното сравнение е ограничено до рандомизирани проучвания, а редица разлики и подробности за клиничното управление на двете техники са пропуснати, или защото изглеждат маловажни, или няма достатъчно информация която да позволи обективно сравнение.

Първоначално експерименталните проучвания благоприятстват използването на кръвна кардиоплегия над кристалоидни разтвори при сравняване на освобождаване на сърдечни ензими и метаболитен отговор (115). Øvrum et al. от сърдечния център в Осло провеждат най-голямото проспективно рандомизирано едноцентрово проучване, сравняващо постоперативните резултати при използване студена кръвна плегия спрямо използването на студен кристалоиден кардиоплегичен разтвор. Изследвани са 1440 пациенти подложени на CABG хирургия (116) и 345 пациенти подложени на хирургия на аортната клапа (117). Всички пациенти съвпадат по пол, възраст и периперативен риск и не са наблюдавани статистически значими разлики по отношение на периперативните и следоперативни параметри. Дори и при

пациенти с по-висок оперативен риск (женски пол, възраст над 70 години, нестабилна стенокардия, диабет, спешна операция, фракция на изтласкване <50%, време на клампаж над 50 минути и EuroSCORE II > 5), не могат да се достигнат статистически значими разлики (116,117).

В проучване Alessandro Vivacqua сравнява 110 пациента подложени на клапно протезиране в условия на ЕКК, като за протекция на миокарда са използвани еднородова кардиоплегия Custodiol и студенокръвна кардиоплегия. Няма разлика в освобождаването на сърдечни биомаркери между двете групи (креатин киназа,  $P = 0.18$ , тропонин  $P = 0.23$ ). Не са наблюдавани смъртни случаи или инфаркт на миокарда в двете групи. Няма разлики в продължителността на престоя в интензивно отделение, левокамерна функция, честотата на предсърдно мъждене, употребата на инотропи, времето на интубация или нивата на креатинина (118)

Голям мета-анализ на Guru et al. от университета в Торонто сравняват 34 проучвания с общо 5 444 пациенти. 2582 са получили кръвна кардиоплегия и 2462 са получили кристалоидна кардиоплегия (не е правена разлика между вътреклетъчен и извънклетъчен кристалоиден разтвор). Авторите не откриват разлика между групите по отношение на периоперативен и следоперативен миокарден инфаркт и смърт (респективно  $P=0,19$  и  $P=0,44$ ). Въпреки това, те наблюдават значително по-ниска честота на нискодебитен синдром (LOS) при пациентите работени с кръвна кардиоплегия ( $P=0,006$ ). Освен това освобождаването на СКМВ на 24-ти час след оперативната интервенция е значително по-ниско при групата с кръвна кардиоплегична протекция ( $P=0,007$ ) (119). През 1994 Martin et al. проучва 1001 пациента разпределени в две групи: с топла кръвна или със студена кристалоидна кардиоплегия. Проучването е прекратено поради висока честота на неврологични усложнения при топлокръвната група. Samuel Jacob през 2008г разглежда 20 рандомизирани проучвания, докладващи над 50 пациенти. От тях 10 съобщават за някои статистически значими клинични резултати в полза на кръвната кардиоплегия и пет съобщават за статистически значими разлики в освобождаването на исхемични ензими в полза на кръвната кардиоплегия (120)

Fan et al. в мета-анализ, идентифициращ 41 рандомизирани контролирани проучвания, включващи 5897 пациенти, сравнява топла кардиоплегия със студена кардиоплегия за защита на миокарда при пациенти, подложени на сърдечна операция. Рискът от болнична смърт и инфаркт на миокарда е сходен и в двете групи (121)

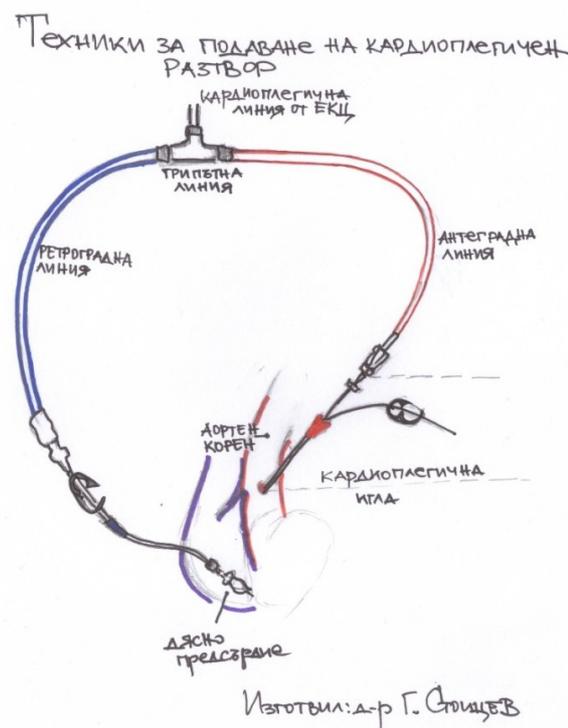
През 2012г друг мета-анализ на 5576 пациенти от 36 рандомизирани проучвания, сравнява ефикасността на кръвната спрямо кристалоидната кардиоплегия за защита на миокарда при пациенти подложени на сърдечна хирургия. Няма сигнификантна разлика между двете групи по отношение на риска от смърт, развитие на инфаркт на миокарда или синдром на нисък сърдечен дебит. Проведеното проучване оспорва всяко превъзходство по отношение на изследваните методи за защита на миокарда по време на сърдечна хирургия (122).

Мета-анализ на Gong et al. публикуван 2014г обобщаващ пет проучвания с общо 296 пациенти, сравнява превъзходството на микроплегията спрямо стандартна кръвна плегия. Групата с микроплегия използва по-малък обем на кардиоплегия (WMD, -514,79 ml, 95% CI: -705,37 ml до -324,21 ml) в сравнение със стандартната група със стандартна кръвна кардиоплегия. Няма статистически разлики в честотата на хиподебитен синдром (RR, 0,95, 95% CI: 0,55 до 1,62), спонтанно възстановяване на синусов ритъм (RR, 1,64, 95% CI: 0,61 до 4,41), както и периперативен инфаркт на миокарда (RR миокарден инфаркт, 0,62, 95% CI: 0,19 до 2,08) (123).

Независимо от първоначалната еуфория, не може да се потвърди превъзходството на кръвната кардиоплегична протекция при проведените проучвания. Това се потвърждава от успоредното използване и на двата протективни метода в отделните центрове по целия свят, като изборът на метод е базиран спрямо индивидуалното предпочитание на опериращия хирург.

#### **3.2.2.4. Доставка на кардиоплегичните разтвори**

За да предизвикат и поддържат диастоличен сърдечен арест, разтворите за кардиоплегия трябва да действат директно върху миоцитната мембрана. На практика това означава, че разтворът трябва да достигне всеки отделен миоцит, за да го защити. За щастие сърцето има съдова мрежа, която е проектирана да перфузира непрекъснато всеки миоцит и при повечето хора това може да се използва ефективно за доставяне на разтвора за кардиоплегия. Високите изисквания към кардиоплегичните разтвори, съвсем очаквано доведе до разработването на различни методи за подаването им. Днес в хирургичната практика разтворите за кардиоплегия могат да се доставят **антеградно** (т.е. през коронарните артерии), **ретроградно** (т.е. през коронарния синус, през венозната система на сърцето) или чрез **комбинация от двете**, както е показано на фигура 11.



**Фигура 11.** Техники за подаване на кардиоплегичен разтвор

В зависимост от хирургичната интервенция, при антеградно подаване, кардиоплегичният разтвор се въвежда директно през канюла в корена на аортата или селективно през коронарните остеуми. Предимството на този метод е, че се запазва физиологичният ход на коронарната циркулация. (124) Недостатък на антеградна доставка на кардиоплегия представлява нарушеният поток, поради камерна хипертрофия или значителна стеноза на коронарната артерия, който се предполага че може да бъдат заобиколен посредством ретроградно подаване. Ретроградната кардиоплегия е утвърден метод за протекция на миокарда представен от Bueckberg още 70-те години на миналия век (125). Проблемът при ретроградната перфузия обаче е чисто анатомичен. Много хирурзи смятат, че тебезиевите вени играят централна роля в разпространението на ретроградна кардиоплегия. Разбира се, това не може да бъде вярно. По дефиниция тебезиевите вени представляват венозни анастомози, които директно се отварят в предсърдната кухина, заобикаляйки коронарния синус. Това се коригира в клиничната практика с по-голям обем на перфузия, а не за сметка на по-високи налягания на перфузия необходими за предизвикване на сърдечен арест. В проучвания, проведени от Gates в Лос Анджелис за прясно експлантирани човешки сърца от реципиенти при трансплантация, става ясно че всички зони на двете камери се перфузират от ретроградна кръвна кардиоплегия (125). При изследване на маркирана с NTB-2 (инертен интракапиларен маркер) кръвна кардиоплегия, се доказва че 67,2% +/- 6,4% от ретроградно доставената плегия шънтира през тебезийните вени, докато 29,3% +/- 6,3% и 3,5% +/- 3,1% преминават съответно през лява и дясна коронарна артерия. Въпреки че всички участъци на вентрикулите са перфузирани с ретроградна кръвна кардиоплегия, по-голямата част от потока е през Тебезиевата система, следователно е неефективна. Освен това хранителният капилярен поток на дясната камера представлява само 10% сравнен с хранителния поток с лявата камера (125). През 2005г. Vähäsilta et al. (126) проучва 16 свински сърца за да сравнят антеградния с ретроградния подход при инфузия на кристалоидна кардиоплегия. Получените резултати за дясна камера показват 3,4 пъти по-голямо количество апоптични кардиомиоцити при ретроградна в сравнение с антеградна доставка на кардиоплегия (0,107% срещу 0,032%,  $P < 0,05$ ). Подобна разлика беше открита и

в лявата камера, макар и в по-ниско количество (0,027% срещу 0,012%, $P<0,05$ ), поради което направените изводи са, че ретроградната кардиоплегия сама по себе си осигурява по-малка кардиопротекция срещу необратимо исхемично-реперфузионно увреждане както в дясната, така и в лявата камера. В последващо клинично проучване Vähäsilta et al. през 2011г. заключава, че ретроградната кардиоплегия е свързана с повишена апоптоза на кардиомиоцитите, нарушена непосредствена следоперативна систолна функция и липса на дългосрочно благоприятно ремоделиране на лявата камера след смяна на аортна клапа, което предполага неадекватна защита на миокарда. Той изследва 20 пациенти подложени на планова операция за смяна на аортна клапа, като отчита ефекта върху апоптозата на кардиомиоцитите и функцията на лявата камера при ретроградна и при антеградна доставка на кардиоплегия. Наблюдава значително увеличение на кардиомиоцитната апоптоза в лявата камера след процедурата при ретроградната, но не и при антеградна група (0,00% срещу 0,092%  $P=0,01$  и 0,00% срещу 0,023%, $P=0,14$ )(127). Lotto et al. от сърдечния институт в Бристол, сравнява 39 пациента подложени на подмяна на аортна клапа разпределени в две групи според доставката на студена кръвна кардиоплегия. Те откриват, че нивата на тропонин I са значително повишени в двете групи, което предполага че защитата на миокарда е неоптимална, а метаболитният стрес е по-изразен в дясната в сравнение с лявата камера, независимо начина на доставка (128). Като допълнително неудобство е описана необходимостта от барометричен мониторинг за ретроградно прилагане на кардиоплегиата, за да се предотврати потенциално увреждане на ендотелните клетки причинено от повишено инфузионно налягане(129). Канюлирането на коронарния синус само по себе си крие риск от перфорация и макар и рядко, може да причини тежки усложнения и дори смърт, поради сложността за реконструкция дължаща се на местоположението му (130).

Съществува твърдение, че последователно антеградно и ретроградно подаване на кардиоплегичния разтвор, решава недостатъците на двата метода. Radmehr et al. през 2008г сравняват антеграда с антеграда / ретроградната студена кръвна кардиоплегия при 87 пациента. Те установяват, че 35,5% спрямо 19,0% от пациентите се нуждаят от инотропна подкрепа след отвикване

от байпас ( $P=0,04$ ), а 8,9% спрямо 4,8% се нуждаят от интрааортна балонна помпа I.A.V.P. ( $p=0,44$ ) в интензивно отделение. Не откриват статистически значима разлика между двете групи в следоперативната заболеваемост и смъртност (131). Позовавайки се на тези изводи, изборът на метод е според индивидуалните предпочитанията на конкретния хирург.

### **3.2.2.5. Съвременни тенденции при кардиоплегичната защита на миокарда**

#### **3.2.2.5.1. Хипокалцемична кардиоплегия**

При ниска концентрация на калциеви йони в извънклетъчната среда се редуцира потока им както през клетъчната мембрана, така и от саркоплазмения ретикулум, предотвратявайки съкращението на миофиламента. Дори и да има потенциал на действие, не протича миокардна контракция (108).

Чрез изследване на ефектите на хипокалцемичен кардиоплегичен разтвор при овчи сърца, подложени на исхемия и хипотермия, Aoki et al. отбелязват влошаване на левокамерната функция, увеличаване на кислородната консумация и коронарното съдово съпротивление при наличие на физиологична концентрация на калций в сравнение с хипокалцемичната. Изводите, които правят са, че ниските нива на калций предпазват сърцето от вредните ефекти на хипотермия и исхемия (132).

Baker et al. сравняват ефектите на няколко концентрации на калций използвайки St. Thomas кардиоплегия при заешки сърца. В резултат на проведения експеримент установяват че по-ниската концентрацията на калций, води до по-ниска концентрация на креатин фосфокиназа (СРК). Те заключват, че наличието на калций в разтвора на St. Thomas II е отговорно отчасти за неговия увреждащ ефект върху исхемичното сърце на заек(133).

Проучване на Bolling et al. сравнява хипокалцемични и нормокалцемични кръвни кардиоплегични разтвори при двадесет неонатални прасенца на възраст от 5 до 18 дни. Всички са включени на кардиопулмонален байпас с продължителност на аортен клампаж от 70 минути, със или без предхождаща хипоксия. Това проучване демонстрира, че добрата защита на миокарда е независима от концентрацията на калций в кардиоплегията при нехипоксични (неувредени) сърца, докато обратното хипоксичните (увредени) сърца са изключително чувствителни към концентрацията на калций.

Нормокалцемиичната кардиоплегия е пагубна за неонаталния миокард, подложен на предоперативен хипоксичен стрес (134).

При оценка на консумацията на кислород при сърца на плъхове подложени на хипокалцемиичен или хиперкалиемичен кардиоплегичен арест, Burkhoff et al. установчват че групата с хипокалцемиичните разтвори консумира по-малко кислород в сравнение с групата, която използва разтвор богат на калций. [135]

Kronon et al. заключиха, че кардиоплегичен разтвор, съдържащ физиологична концентрация на калций, е вреден за незрели свински сърца, освен когато към разтвора е добавен магнезий (10 mEq/L), който предпазва миокарда от вредните ефекти на калция (136). В друго проучване същите автори откриват, че обогатяването с магнезий на хипокалцемиичните кардиоплегични разтвори подобрява защитата на миокарда, което води до пълно функционално запазване. Въпреки това, магнезият не може да предотврати вредните ефекти на нормокалцемиичната кардиоплегия. Следователно това проучване силно подкрепя използването както на хипокалцемиичен кардиоплегичен разтвор, така и на добавки с магнезий, тъй като ползите от тях са допълнителни (137).

Robinson et al. , използвайки по-ниски концентрации на калций при разтвор на St. Thomas (0,6 mmol/L), установи, че има 64% подобрение във възстановяването на аортния поток, 84% намаление на СРК, както и намаляване на постисхемичната реперфузионна аритмия и по-бързо връщане към нормален синусов ритъм в сравнение с класическото решение (138)

Mori et al. съобщават, че кардиоплегията без калций е свързана с по-лошо възстановяване на сърдечната функция, както и повишаване нивата на креатин фосфокиназата и клетъчния оток (139). Тези промени се дължат на явление, известно като "калциев парадокс", което не се наблюдава когато към разтвора се добавят малки количества калций (140).

#### **3.2.2.5.2. Кардиоплегично решение на Педро дел Нидо**

Кардиоплегията за целите на детската кардиохирургия първоначално е била същата като тази използвана при възрастните пациенти, но е била коригирана за обем, поток и налягане (141). Проучване от 1989 г. на Kempsford and Hearse посочва, че ефикасността на кардиоплегията при незрял човешки

миокард е по-вероятно свързана с качествата на разтвора за кардиоплегия, отколкото с физиологията на неонаталното сърце (142).

Това подтиква група от изследователи от университета в Питсбърг (Пенсилвания) да разработят и в последствие да патентоват нова формулировка за защита на миокарда в началото на 90-те години (102). Екип състоящ се от Pedro del Nido, Hung Cao-DanhK, Eric Sommersand и Akihiko Ohkado се фокусира върху все по-сложни и точни измервания на вътреклетъчния калций и неговото регулиране. Високоенергийните фосфати в миокарда, производството на лактат и вътреклетъчното буфериране, са в основата на разработването на тяхната кардиоплегия. Нормалната контрактилна функция разчита на високоенергийни фосфати, поддържане на вътреклетъчно рН и йонна хомеостаза на клетъчна мембранна, като всичко това допринася за аеробния метаболизъм. Освен това се смята, че насърчаването на анаеробната гликолиза, улавянето на свободните кислородни радикали и предотвратяването на вътреклетъчното натрупване на калций са от основно значение за запазването на съдечната функция след ареста (143). Най-често използваният метод за постигане на качествен сърдечен арест е чрез осигуряване на висока концентрация на калиеви йони в извънклетъчното пространство. Въпреки че предимството на тази стратегия е нейната простота и бързото начало, отмиването на съдържащия калий разтвор и фактът, че калият причинява деполяризация на кардиомиоцитите, са основните недостатъци на този подход. Още в началото беше установено, че хиперполяризираните клетки по време на исхемия забавят скоростта на консумация на енергия и вътреклетъчното натрупване на вредния калциев йон. За тази цел към формулата бяха добавени поляризиращи агенти като прокаин и лидокаин, заедно с конкуриращ се с калций йони, а именно магнезий (144). Добавянето на червени кръвни клетки в различни количества еволюира от концепцията за доставка на кислород и енергия по време на исхемия, въпреки че точният механизъм, чрез който червените кръвни клетки подпомагат защитата на миокарда, остава спорен (144).

Кардиоплегията на дел Нидо се използва от десетилетия в педиатричните хирургически центрове, но използването ѝ при възрастни пациенти е сравнително ново явление. Еднократна, студенокръвна кардиоплегия на дел

Нидо може да бъде доставена антеградно. Като се има предвид лекотата на прилагане и по-дългия интервал на повторно дозиране, създава нарастващ интерес сред сърдечната общност към използването на кардиоплегия на дел Нидо при възрастни. При животински модели има доказателства, че разтворът на дел Нидо може да осигури превъзходна защита на миокарда при възрастните сърца (145).

Ретроспективно проучване на Sorabella. et al. от 2014г. изследва използването на кардиоплегия на Del Nido при реоперации на аортна клапа при възрастни. В заключение авторът открива еквивалентни следоперативни резултати при сравнение с кръвна кардиоплегия, а използването на разтвор на del Nido изисква по-малък общ обем на кардиоплегия (146). През 2014г. Kim et al. в свое проучване, открива че кардиоплегията на дел Нидо позволява адекватна защитата на миокарда при сърдечни процедури на възрастни. Както при всяка стратегия за защита на миокарда, адекватното и равномерно разпределение на разтвора за кардиоплегия в миокарда е от решаващо значение (147). В проспективно рандомизирано проучване през 2017г Ad et al. изследват 89 възрастни пациента подложени на кардиохирургична процедура, като са разделени в две групи според кардиоплегичното решение: с дел Нидо или с кръвна плегия. Доказателствата от това проучване предполагат, че употребата на кардиоплегия на дел Нидо при рутинни кардиохирургични случаи при възрастни може да бъде безопасна, да доведе до сравними клинични резултати и да рационализира хирургичния работен процес (148). Мета-анализ от 2019г. на An et al. включва едно рандомизирано контролирано проучване ( $n = 89$ ), 7 коригирани ( $n = 1,104$ ) и 5 некоригирани проучвания ( $n = 717$ ). Няма разлика при вътреболничната смъртност между дел Нидо решението и кръвната кардиоплегия (относителен риск: 0,67, 95% доверителен интервал CI: 0,22, 2,07;  $P = 0,49$ ). При дел Нидо се наблюдават редукция на обема на кардиоплегията (MD: -1,1 L, 95% CI, -1,6, -0,6;  $P < 0,0001$ ), както и намалено освобождаване на тропонин (MD: -0,3, 95% CI, -0,5, -0,1;  $P = 0,001$ ). Вътрешноболничните усложнения като инсулт, предсърдно мъждене, остро бъбречно увреждане, състояние на нисък сърдечен дебит, кръвопреливане, честота на повторна операция, продължителност на престоя в интензивно отделение и вътреболничен престой са без статистическа разлика.

В заключение дел Нидо кардиоплегията е безопасна алтернатива на кръвната в рутинната сърдечна практика при възрастни(149). В свое проучване 2021г. Duan сравнява 160 пациенти подложени на сложна клапна оперативна интервенция, като ги разделя на две групи според кардиопротекцията която получават: съответно дел Нидо решение (DN) и кардиоплегия на базата хистидин-триптофан-кетоглутарат (НТК). И двете групи са постигнали задоволителен резултат при сърдечния арест и не се открива значима разлика в техните нива на TnI и СРК-МВ в рамките на 12 до 72 часа след операцията. Групата с DN има по-висока степен на възстановяване на спонтанен ритъм (0,88 v 0,52,  $P < 0,001$ ) и по-ниска честота на постоперативни тежки аритмии (12% v 26%,  $P = 0,036$ ). Двете групи имат сходна честота на хиподебитен синдром, заболяемост и смъртност. Според автора DN може безопасно да се прилага при сложна клапна хирургия и има подобен ефект на защита на миокарда като НТК (150). Siddiqi в свой труд разглежда безопасността и ефикасността на кардиоплегиите на Bretschneider и на del Nido по време на CABG. Констатираните заключения подкрепят тяхното използване при рутинни нискорискови CABG, но са недостатъчни доказателства в подкрепа на тяхната безопасност при високорискови операции (151).

#### **4.Актуалност на проблема**

Независимо от натрупания огромен опит, миокардната протекция в условия на тотална сърдечна исхемия при клампаж на аортата по време на операции с кардиопулмонален байпас (СРВ), продължава да бъде един от най-належащите въпроси. Безспорните успехи на съвременната сърдечна хирургия и разширяването на показанията за оперативно лечение са свързани с развитието и подобряване на методите за защита на миокарда. Въпреки това, не всички кардиоплегични решения напълно задоволяват нуждите на кардиохирургията. Това се отнася особено за случаи, изискващи продължителен аортен клампаж, при пациенти с изначално увредена функция на миокарда, както и при пациенти с коронарна артериална болест, чийто миокарден толеранс към исхемия е значително намален. Успеха на хирургичното лечение при исхемична болест до голяма степен е свързано с ефективността на интраоперативна миокардна защита.

Неадекватната протекция води до изразен оток на сърдечната тъкан, развитие на исхемични нарушения, електрическа нестабилност и стъннинг, което е основната причина за развитие на остра сърдечна недостатъчност в ранния периоперативен период. Недостатъците на даден протективен метод се проявяват много ясно след продължителен период на клампаж на аортата. Независимо от успехите в областта на сърдечната защита, острата сърдечна недостатъчност заема голям дял от общата смъртност при пациенти с интраоперативна миокардна исхемия над 80 минути.

Непрекъснато усъвършенстване на методите за кардиопротекция, разнообразието на подходи за избор на вариант на кардиоплегия, особено при пациенти с исхемично сърдечно заболяване, показва липсата на оптимален метод и потвърждава необходимостта от по-нататъшно изследване на проблема, а това от своя страна обуславя научно-практическата уместност на проучването, неговата цел и задачи.

### **III. Цел и задачи на проучването**

#### **1. Цел**

Целта на дисертационния труд е да се направи анализ на ефективността и надеждността на модифицирана кардиоплегия на дел Нидо (MDN) при възрастни пациенти с умерено дълъг период на сърдечен арест, като се прави сравнение с един от най-масово използваните класически кристалоиден кардиоплегичен разтвор Kirklin (Laboratorium Dr G. Bichsel AG) (KN). Той съчетава данни от два типа кардиохирургични интервенции, а именно аортно клапно протезиране (AVR) и елективна коронарна реваскуларизация (CABG). Основната цел на научния труд е проследяване на качествата на миокардната протекция при тези две групи пациенти, анализирайки ефективността, надеждността и евентуалните недостатъци на двата кардиоплегични разтвора.

#### **2. Задачи**

- Определяне на зависимост между използваната кардиоплегия и новопоявил се МИ, необходимост от инотропна подкрепа, IABP, време на престой в интензивно отделение, вътреболничен престой и смъртност

- Изследване на зависимост между времето на клампаж и необходимостта от допълнителна доза кардиоплегичен разтвор.
- Проследяване на динамика на СРК и СРК-МВ пред- и следоперативно.

#### **IV. Материали и методи**

##### **1. Дизайн на проучването**

Това амбиспективно клинично-епидемиологично проучване е проведено в Клиника по сърдечна хирургия към УМБАЛ „Св. Анна” гр. София. Изследвани са общо 267 пациента подложени само на един от двата типа оперативна интервенция. Всяка една от оперативните техники е разгледана по отделно, като и при двете е изследвана надеждността на използваните протективни разтвори. От общия брой пациенти 115 пациента са подложени на оперативна коронарна реваскуларизация, а останалите 152 пациента са оперирани по повод аортен клапен порок. В проучването са включени всички оперативни случаи с проведено аортно клапно протезиране за периода между януари 2016 г. и септември 2021 г. Поради по-големия брой пациенти, нуждаещи се от коронарна реваскуларизация, посредством генератор на случайни числа са подбрани останалите 115 пациента, подложени на въпросната оперативна интервенция в периода между януари 2017 г. и септември 2021 г. Пациентите са разделени на две кохорти въз основа на вида на кардиоплегията, прилагана при всеки вид оперативна интервенция по отделно.

##### **A. За пациентите подложени на аортно клапно протезиране:**

**Група 1.** Пациенти третирани с интермитентна студена кристалоидна кардиоплегия Kirklin (KN,  $n = 67$ )

**Група 2.** Пациенти третирани с модифицирана дел Нидо кардиоплегия (MDN,  $n = 85$ ).

## **Б. За пациентите подложени на коронарна реваскуларизация:**

Спазвайки включващите и изключващите критерии, бяха подбрани 120 пациента. След допълнителна обработка на данните от групата на пациентите третирани с Kirklin, допълнително отпаднаха 5 пациента поради използване на оперативна техника 'биещо сърце', за да останат общо 115.

**Група 1.** Пациенти третирани с интермитентна студена кристалоидна кардиоплегия Kirklin (KN,  $n = 55$ )

**Група 2.** Пациенти третирани с модифицирана дел Нидо кардиоплегия (MDN,  $n = 60$ ).

### **2. Включващи и изключващи критерии**

#### **А. За пациентите подложени на аортно клапно протезиране**

- **Включващи критерии**

В проучването са включени всички пациенти подложени на аортно клапно протезиране по повод клапен порок

- **Изключващи критерии**

- От проучването са изключени всички пациенти подложени на комбинирана оперативна интервенция:
  - Байпас хирургия
  - Двойно клапно протезиране/пластика
- От проучването са изключени всички пациенти нуждаещи се от оперативни техники използващи съдова протеза:
  - Bentall de Bono
  - a modo David
  - a modo Yacub
  - a modo Wheat

- От проучването са изключени всички пациенти подложени на пластика на аортна клапа
- От проучването са изключени всички пациенти подложени на оперативна интервенция по повод дисекация на възходяща аорта

## **Б. За пациентите подложени на коронарна реваскуларизация**

- **Включващи критерии**

В проучването са включени всички пациенти, подложени на оперативна реваскуларизация по повод исхемична болест на сърцето

- **Изключващи критерии**

- От проучването са изключени всички пациенти подложени на комбинирана оперативна интервенция, както и пациентите с постинфарктни усложнения:
  - Клапно протезиране
  - Пластика на междукамерен дефект
  - Пластика на аневризма на лява камера
- От проучването са изключени всички пациенти подложени на байпас хирургия на „биешо сърце”, без използване на екстакорпорална циркулация -ОРСАВ
- От проучването са изключени всички пациенти подложени на оперативна интервенция тип ‘биешо сърце’ проведени в условие на екстакорпорална циркулация (ЕКК).

## **3. Разработка и състав на модифицирана дел Нидо кардиоплегия**

В началото на 90-те години на миналия век професор Педро дел Нидо и неговият екип от университета в Питсбърг разработиха кардиоплегичен разтвор за справяне със специфичните нужди на неонаталната и детската сърдечна

хирургия. Решението, което сега наричаме кардиоплегия на дел Нидо (DN), предизвиква деполяризиращо спиране на сърдечната функция по време на сърдечна хирургия. Тя представлява по-разреден разтвор (1:4 кръв : кристалоиден разтвор) в сравнение с традиционната кръвна кардиоплегия, при която най-често използваното съотношение е 4:1 в полза на кръвта. Характерно за разтвора на дел Нидо е редуцираното съдържание на  $\text{Ca}^{2+}$  и добавеният деполяризиращ агент Лидокаин (152). Потенциалното практическо предимство на DN е фактът, че осигурява по-дълъг период на арест, преди да е необходима последваща доза (153). Публикувани са множество доклади, съобщаващи за клиничния опит при използване на DN кардиоплегия при възрастни, като са регистрирани добри резултати с единична доза или по-продължителни интервали между дозите (154-157).

Концепцията за създаване на по-опростен дел Нидо разтвор се изгради на базата на предхождащите модификации, при който основен разтворител е подменен с разтвор на Ringer, вместо класически използваният Plasma Lyte (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL) (158). Прави впечатление, че разработваните до момента модифицирани разтвори на кардиоплегията, задължително съдържат в състава си кръвен компонент. Ние сме на мнение, че не кръвната компонента е в основата на доказаните добри резултати при DN плегията, а именно редуцираната концентрация на  $\text{Ca}^{2+}$  при Plasma Lyte (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL). При наличието на кръвен вехикулум при класическата дел Нидо кардиоплегия, се поражда необходимостта от допълнителен инвентар, а това от своя страна усложнява оперативната интервенция. С цел опростяване на оперативните процедури, се разработи модифициран разтвор базиран изцяло на електролитния и медикаментозен състав на кардиоплегичният разтвор на дел Нидо, като същевременно премахна кръвната компонента и я замени с добавяне на допълнителен  $\text{NaHCO}_3$ . Посредством този маньовър се цели, запазване на основният позитив от използването на кръвта, а именно буферната функция.

### **Състав на MDN**

Единичната доза модифицирана дел Нидо кардиоплегия се приготвя със съдействието на болничния магистър фармацевт, като лекарствения състав на разтвора включва:

- Plasma-Lyte (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL) – 1000 ml
- Mannitol 20% (B.Braun Melsungen AG) - 16ml (3,2 g)
- MgSO<sub>4</sub> 50%, (Wörwag Pharma) - 4 g (16 mmol Mg<sup>2+</sup>)
- NaHCO<sub>3</sub> 8.4% (B.Braun Melsungen AG) - 20 ml (20 mmol HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)
- KCl 14,9% (B.Braun Melsungen AG) - 13ml (26 mmol K<sup>+</sup>)
- Lidocaine 1% (Sopharma pharmaceuticals) - 13 ml (130 mg)
- Plasma-Lyte (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL) – 1000 ml

#### **4. Приложение на кардиоплегия**

Всеки пациент от двете оперативни групи се визитира и консултира от анестезиолог минимум един ден преди операцията при плановите интервенции. Уточняват се алергична предразположеност, непоносимост към медикаменти, затруднения при предишни наркози. Всички пациенти се подготвят за обща анестезия. По протокол всички антиагреганти и антикоагуланти се спират 4-7 дни преди хоспитализацията. При пациенти с неотложна спешност или НАП венозното вливане на нефракциониран хепарин се продължава до началото на анестезията. Предоперативната медикаментозна терапия се ревизира индивидуално и се продължава до деня на оперативната интервенция. Ако е наложително мониторирането на пациента се започва още от предишния ден, като се контролират главно артериално налягане (АН), сърдечен ритъм и честота, диуреза и кислородна сатурация.

С въвеждане в операционна зала започва мониторирането. Първоначално се проследява ЕКГ, неинвазивно АН и кислородна сатурация. Поставят се най-малко два периферни венозни катетри. Уводът се стартира с 2 – 10 µg/kg µg/kg фентанил за аналгезия, 0,15 – 0,3 mg/kg мидазолам за упояване и миорелаксация с пипекурониум 80 – 100 µg/kg. След това пациентът се интубира и се поставят артериален катетър за инвазивно АН,

централен венозен катетър и уретрален катетър, епифарингеален и ректален термометър. За продължаване и поддържане на анестезията интермитентно се апликира фентанил (2-5 µg/kg). След началото на операцията, по назначение на опериращия хирург, се инжектира венозно нефракциониран хепарин 300-400 E/kg, така че измереното след това АСТ > 400 секунди.

#### **А. За пациентите подложени на аортно клапно протезиране**

На операционната маса пациентът е поставен в позиция „по гръб“. Всички операции се извършват от един водещ хирург и двама асистирани хирурзи. Оперативният достъп е средна или горна парциална стернотомия. Обикновено, венозното инжектиране на хепарин се прави непосредствено след стернотомията. След проверка на активираното време на съсирване, се стартира машината за кардиопулмонален байпас при системна нормотермия. При достигане на първоначално изчисленият дебит, аортата се клампира и започва сърдечната исхемия. Протекцията на миокарда се постигна посредством KN или MDN кардиоплегия, както следва: И в двете групи сърцето се арестира посредством инициална доза (1000 ml) студена (2-4°C) кардиоплегия, използвайки антеградно доставяне. Допълнителна доза кардиоплегия се подава през коронарните остеуми, като при KN се извършва на всеки 45 мин. Втора доза (500 ml) MDN беше предоставена само когато времето за клампаж на аортата надвиши 60 минути. Инициална двойна доза се дава по преценка на оператора в случаите с масивна хипертрофия на миокарда.

#### **Б. За пациентите подложени на коронарна реваскуларизация**

Отново пациента е в позиция „по гръб“. Оперативният достъп е средна стернотомия. След достигане на таргетни стойности на активираното време на съсирване, се стартира кардиопулмонален байпас. Аортата се клампира при достигане на първоначално изчисленият дебит. И в двете групи сърцето се арестира посредством инициална доза (1000 ml) студена (2-4°C) кардиоплегия, използвайки антеградно доставяне. Допълнителна доза кардиоплегия се подава в аортния корен и/или през графтовете, като при Kn се извършва на

всеки 30 мин. Втора доза (500 ml) MDN беше предоставена само когато времето за клампаж надвиши 50 минути. Инициална двойна доза се дава по преценка на оператора в с остър коронарен синдром.

## 5. Демографска характеристика

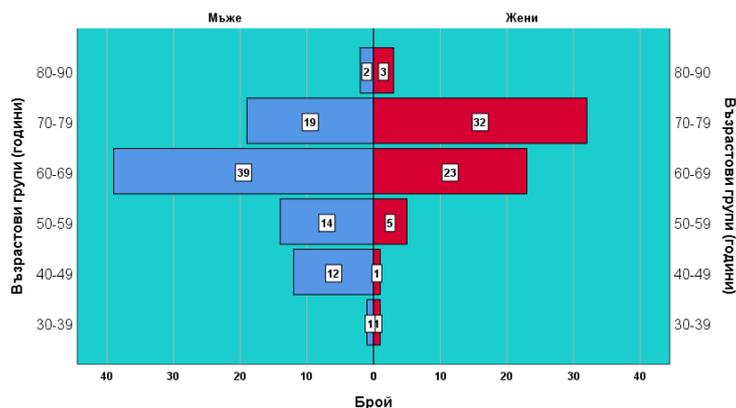
### А. За пациентите подложени на аортно клапно протезиране

Изследваният клиничен контингент е със средна възраст  $65,22 \pm 10,36$  години в диапазона 31 – 90 години. От включените в извадката участници в проучването 87 (57,2%) са мъже и 65 (42,8%) жени (фиг. 12).



Фигура 12: Честотно разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност

Възрастовата група с най-голяма численост (39) при мъжете е 60-69 години, следвана от 70-79 години с 19, а с най-малка (1) – 30-39 години. При жените с най-голяма численост (32) е възрастова група 70-79 години, следвана от 60-69 години с 23, а с най-малка (по 1) – 30-39 и 40-49 години (фиг. 13).



Фигура 13: Разпределение на участниците в проучването по пол и възрастови групи

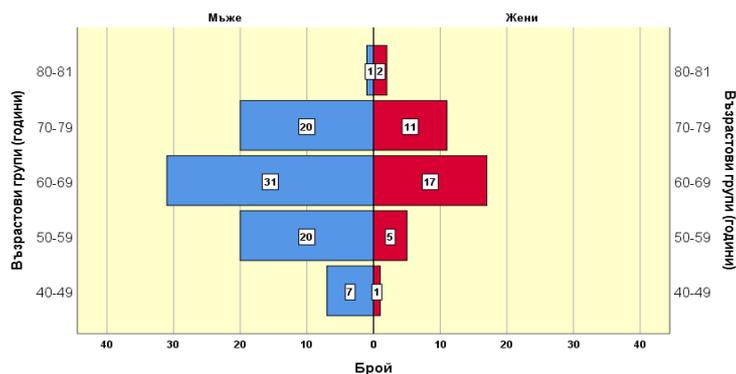
### Б. За пациентите подложени на коронарна реваскуларизация

Изследваният клиничен контингент е със средна възраст  $64,16 \pm 9,15$  години в диапазона 40 – 81 години. От включените в извадката участници в проучването 79 (68,7%) са мъже и 36 (31,3%) жени (фиг. 14).



Фигура 14: Честотно разпределение на изследвания контингент по пола принадлежност

Възрастовата група с най-голяма численост (31) при мъжете е 60-69 години, следвана от 50-59 и 70-79 години с по 20, а с най-малка (1) – 80-81 години. При жените с най-голяма численост (17) е възрастова група 60-69 години, следвана от 70-79 години със 17, а с най-малка (1) – 40-49 години (фиг. 15).



Фигура 15: Разпределение на участниците в проучването по пол и възрастови групи

## 6. Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическите пакети IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 19.6.3., като и Excel на Office 2021. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието  $p < 0.05$ .

Бяха приложени следните методи:

1. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци.
2. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.
3. **Сравняване на относителни дялове.**
4. **Fisher's exact test, Fisher-Freeman-Halton exact test и test  $\chi^2$**  - за проверка на хипотези за наличие на зависимост между категориен променлив.
5. **Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк** – за проверка на разпределението за нормалност.
6. **T-критерий на Стюдънт** - за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки.
7. **Непараметричен тест на Ман-Уитни** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

8. **Непараметричен тест на Уилкоксон** – за проверка на хипотези за различие между две зависими извадки.
9. **Регресионен анализ** - за проверка на хипотези за наличие на зависимост между количествени признаци и избор на математически модел.
10. **Непараметричен тест на Фрийдман** – за проверка на хипотези за различие между няколко зависими извадки.
11. **Множествен линеен регресионен анализ** - за проверка на хипотези за наличие на зависимост на един количествен признак от няколко други признаци.

## V. Резултати

### 1. Описателна статистика

#### A. За пациентите подложени на аортно клапно протезиране

За целите на настоящето проучване пациентите са разпределени на две терапевтични групи (фиг. 16):

**Класическа кардиоплегия KN**–  $n=67$  (44,1%)

**Модифицирана кардиоплегия MDN**–  $n=85$  (55,9%).



Фигура 16: Честотно разпределение на изследвания контингент по терапевтични групи

#### Б. За пациентите подложени на коронарна реваскуларизация

За целите на настоящето проучване пациентите са разпределени на две терапевтични групи (фиг. 17):

**Класическа кардиоплегия KN – n=55 (47,8%)**

**Модифицирана кардиоплегия MDN – n=60 (52,2%).**



Фигура 17: Честотно разпределение на изследвания контингент по терапевтични групи

## **2. Обща характеристика на групите**

### **А. За пациентите подложени на аортно клапно протезиране**

1. На табл. 3 се вижда, че:

Средната възраст на групата с класическа кардиоплегия е  $65,87 \pm 9,49$ , а на тези с модифицирана кардиоплегия –  $64,71 \pm 11,03$ . Разликата между тях е статистически нищожна;

Средната стойност на изследвания контингент по BMI е  $28,22 \pm 4,87$  kg/m<sup>2</sup>, а разликата между двете терапевтични групи няма сигнификантен характер;

Двете групи на изследване са статистически изравнени по известните замъгляващи фактори пол и възраст което предполага коректна основа за последващите сравнения.

Показател	Общо		Класическа		Модифицирана		P
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Възраст (години)	65,22	10,36	65,87	9,49	64,71	11,03	0,396
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,22	4,87	27,56	3,89	28,73	5,49	0,126
	n	%	n	%	n	%	
Пол							1,000
Мъже	87	57,2	38	56,7	49	57,6	
Жени	65	42,8	29	43,3	36	42,4	

Таблица 3: Сравнителен анализ на групите на изследване по възраст, BMI и полова принадлежност

2. По отношение на изследваните количествените предоперативни характеристики (табл. 4):

Статистически значима разлика между двете терапевтични групи се установява при показателите креатининов клирънс, креатининфосфокиназа -МБ фракция, пиков и среден градиент;

По-високите средни стойности се наблюдават в групата с модифицирана кардиоплегия;

При останалите, включени в таблицата показатели – Euroscore, хемоглобин, еритроцити, креатинин, креатининфосфокиназа, фракция на изтласкване и хипертрофия на ЛК разликата между двете групи е статистически нищожна.

Показател	Класическа кардиоплегия			Модифицирана кардиоплегия			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Euroscore (%)	64	4,96	4,10	77	4,58	4,00	0,439
Хемоглобин	67	133,64	18,71	85	134,66	21,09	0,757
Еритроцити	67	4,53	0,63	85	4,57	0,58	0,771
Креатинин ( $\mu\text{mol/l}$ )	64	99,38	19,73	83	99,14	26,64	0,537
Креатининов клирънс	67	68,91	24,81	84	75,52	30,41	<b>0,038</b>
Креатининфосфокиназа	66	100,23	57,32	83	122,24	60,14	0,152
МБ фракция	62	15,71	9,26	77	18,70	10,48	<b>0,011</b>
Фракция на изтласкване	67	54,07	9,81	85	55,66	9,30	0,406
Пиков градиент	56	66,50	22,63	66	79,86	28,25	<b>0,003</b>
Среден градиент	56	36,48	14,14	66	44,09	16,98	<b>0,006</b>
Хипертрофия на ЛК (мм.)	67	14,28	2,16	85	14,69	2,32	0,324

*Таблица 4: Сравнителен анализ на терапевтичните групи по изследваните количествените предоперативни характеристики*

3. Проведеният сравнителен анализ на терапевтичните групи по изследваните категорийни предоперативни характеристики установи (табл. 5), че:

Сигнификантна разлика се наблюдава единствено при показателя предоперативно предсърдно мъждене - по-високият относителен дял е на групата с класическа кардиоплегия;

При останалите, включени в таблицата показатели - захарен диабет, миокарден инфаркт, инсулт, балонна дилатация/стент, пейсмейкър, аортна регургитация, митрална регургитация и пулмонална хипертония разликата между двете групи е статистически нищожна.

Показател	Класическа кардиоплегия		Модифицирана кардиоплегия		P
	n	%	n	%	
Захарен диабет	16	23,9	18	21,2	0,700
Миокарден инфаркт	5	7,5	5	5,9	0,750
Инсулт	3	4,5	4	4,7	1,000
Предоперативно предсърдно мъждене	23	34,3	12	14,1	<b>0,004</b>
Балонна дилатация/стент	6	9,0	7	8,2	1,000
Пейсмейкър	4	6,0	1	1,2	0,170
Аортна регургитация					0,660
Няма	18	26,9	26	30,6	
1 степен	11	16,4	17	20,0	
2 степен	14	20,9	10	11,8	
3 степен	21	31,3	28	32,9	
4 степен	3	4,5	4	4,7	
Митрална регургитация	30	44,8	44	51,8	0,418
Пулмонална хипертония	13	19,4	10	11,8	0,255

Таблица 5: Сравнителен анализ на терапевтичните групи по изследваните категорични предоперативни характеристики

## Б. За пациентите подложени на коронарна реваскуларизация

1. На табл. 6 се вижда, че:

Средната възраст на групата с класическа кардиоплегия е  $65,47 \pm 9,15$ , а на тези с модифицирана кардиоплегия –  $62,95 \pm 9,25$ . Разликата между тях е статистически нищожна;

Средната стойност на изследвания контингент по BMI е  $28,95 \pm 5,18 \text{ kg/m}^2$ , а разликата между двете терапевтични групи няма сигнификантен характер;

Двете групи на изследване са статистически изравнени по известните замъгляващи фактори пол и възраст което предполага коректна основа за последващите сравнения.

Показател	Общо		Класическа		Модифицирана		P
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Възраст (години)	64,16	9,15	65,47	8,93	62,95	9,25	0,140
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,95	5,18	28,17	4,98	29,67	5,29	0,121
	n	%	n	%	n	%	
Пол							0,548
Мъже	79	68,7	36	65,5	43	71,7	
Жени	36	31,3	19	34,5	17	28,3	

Таблица 6: Сравнителен анализ на групите на изследване по възраст, BMI и пола принадлежност

2. По отношение на изследваните количествените предоперативни характеристики (табл. 7):

Статистически значима разлика между двете терапевтични групи се установява при показателите креатинин и креатининов клирънс;

По-високата средна стойност на креатинина се наблюдава в групата с класическа кардиоплегия, а на креатининовия клирънс – в групата с модифицирана;

При останалите, включени в таблицата показатели – Euroscore, хемоглобин, еритроцити, креатининфосфокиназа, креатининфосфокиназа-МБ фракция, фракция на изтласкване и хипертрофия на ЛК разликата между двете групи е статистически нищожна.

Показател	Класическа кардиоплегия			Модифицирана кардиоплегия			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Euroscore (%)	51	4,57	3,85	60	5,16	4,68	0,929
Хемоглобин	55	137,93	16,18	60	137,73	18,47	0,953
Еритроцити	55	4,63	0,61	60	4,69	0,56	0,569
Креатинин ( $\mu\text{mol/l}$ )	51	108,78	32,21	57	94,81	22,57	<b>0,011</b>
Креатининов клирънс	54	67,26	28,41	60	83,67	35,02	<b>0,007</b>
Креатининфосфокиназа	51	135,22	104,78	58	131,87	79,84	0,540
МБ фракция	51	20,02	13,21	57	19,77	12,27	0,626
Фракция на изтласкване	55	50,33	8,68	60	53,33	9,31	0,050
Хипертрофия на ЛК (мм.)	55	9,62	6,04	60	9,32	6,19	0,735

*Таблица 7: Сравнителен анализ на терапевтичните групи по изследваните количествените предоперативни характеристики*

3. Проведеният сравнителен анализ на терапевтичните групи по изследваните категорийни предоперативни характеристики установи (табл. 8), че:

Сигнификантна разлика се наблюдава единствено при показателя предоперативно предсърдно мъждене;

В групата с класическа кардиоплегия е значимо по-висок процентът на имащите предоперативно предсърдно мъждене;

При останалите, включени в таблицата показатели - захарен диабет, миокарден инфаркт, инсулт, балонна дилатация/стент, хронична бъбречна недостатъчност (ХБН), митрална регургитация, пулмонална хипертония и налична стволова стеноза разликата между двете групи е статистически нищожна.

Показател	Класическа кардиоплегия		Модифицирана кардиоплегия		P
	n	%	n	%	
<b>Захарен диабет</b>					0,458
Няма	28	50,9	26	43,3	
Има	27	49,1	34	56,7	
<b>Миокарден инфаркт</b>					
Няма	27	49,1	39	65,0	
Остър	9	16,4	6	10,0	
Преживян	19	34,5	15	25,0	
<b>Инсулт</b>	7	12,7	3	5,0	0,190
<b>Предоперативно предсърдно мъждене</b>	9	16,4	2	3,3	<b>0,025</b>
<b>Балонна дилатация/стент</b>	12	21,8	11	18,3	0,650
<b>ХБН</b>	8	14,5	5	8,3	0,381
<b>Митрална регургитация</b>	26	47,3	24	40,0	0,457
<b>Пулмонална хипертония</b>	7	12,7	4	6,7	0,348
<b>Налична стволова стеноза</b>	23	41,8	19	31,7	0,333

Таблица 8: Сравнителен анализ на терапевтичните групи по изследваните категорийни предоперативни характеристики

### 3. Изследване на зависимостта между времето на клампаж и необходимостта от допълнителна доза кардиоплегия

#### А. За пациентите подложени на аортно клапно протезиране

Средното време за клампаж на аортата при пациентите с модифицирана кардиоплегия е около  $64 \pm 15$  минути и е статистически достоверно по-голямо от това при класическата кардиоплегия ( $59 \pm 14$  минути) (табл. 9). Необходимост от използване на допълнителна доза кардиоплегия е възникнала в около 1/4 от случаите, като разликата в относителните дялове на двата вида кардиоплегия е статистически нищожна (табл. 10).

Показател	Класическа кардиоплегия			Модифицирана кардиоплегия			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Клампаж на аортата (мин.)	64	59,25	13,97	84	64,33	15,43	<b>0,029</b>

Таблица 9: Сравнителен анализ на терапевтичните групи по клампаж на аортата

Необходимост от използване на допълнителна доза кардиоплегия	Класическа кардиоплегия		Модифицирана кардиоплегия		P
	n	%	n	%	
Не	50	74,6	63	74,1	1,000
Да	17	25,4	22	25,9	

Таблица 10: Сравнителен анализ на терапевтичните групи по необходимостта от използване на допълнителна доза кардиоплегия

## Б. За пациентите подложени на коронарна реваскуларизация

Средното време за клампаж на аортата при пациентите с модифицирана кардиоплегия е около  $60 \pm 13$  минути и е статистически достоверно по-голямо от това при класическата кардиоплегия ( $48 \pm 12$  минути) (табл. 11). Необходимост от използване на допълнителна доза кардиоплегия е възникнала при 60% от пациентите с класическа кардиоплегия, докато при модифицираната – при 48,3%, но разликата в относителните дялове е статистически нищожна (табл. 12).

Показател	Класическа кардиоплегия			Модифицирана кардиоплегия			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Клампаж на аортата (мин.)	55	47,76	11,60	60	59,75	13,13	<b>&lt;0,001</b>

Таблица 11: Сравнителен анализ на терапевтичните групи по клампаж на аортата

Необходимост от използване на допълнителна доза кардиоплегия	Класическа кардиоплегия		Модифицирана кардиоплегия		P
	n	%	n	%	
Не	22	40,0	31	51,7	0,262
Да	33	60,0	29	48,3	

Таблица 12: Сравнителен анализ на терапевтичните групи по необходимостта от използване на допълнителна доза кардиоплегия

#### 4. Сравнителен анализ на терапевтичните групи по изследваните количествени и категорийни интра- и постоперативни характеристики

##### А. За пациентите подложени на аортно клапно протезиране

1. Проведеният сравнителен анализ на терапевтичните групи по изследваните категорийни интра- и постоперативни характеристики установи, че (табл. 13):

Сигнификантна разлика се наблюдава единствено при необходимостта от инотропна подкрепа – при класическата кардиоплегия значимо повече е необходимостта в умерени дози, докато при модифицираната – липсата при извеждане;

При останалите, включени в таблицата показатели: необходимост от DC шокове, честота на използване на IABP, новопоявило се предсърдно мъждене, новопоявил се миокарден инфаркт, новопоявил се инсулт и смъртност разликата между двете групи е статистически нищожна.

Показател	Класическа кардиоплегия		Модифицирана кардиоплегия		P
	n	%	n	%	
Необходимост на DC шокове	5	7,5	4	4,7	0,508
Необходимостта от инотропна подкрепа					<0,001
Липса при извеждане	44	65,7	77	90,6	
Умерени дози	22	32,8	7	8,2	
Високи дози	1	1,5	1	1,2	
Честота на използване на IABP	2	3,0	1	1,2	0,583
Новопоявило се предсърдно	4	6,0	2	2,4	0,406
Новопоявил се миокарден инфаркт	0	0,0	0	0,0	-
Новопоявил се инсулт	0	0,0	0	0,0	-
Смъртност	4	6,0	2	2,4	0,460

Таблица 13: Сравнителен анализ на терапевтичните групи по изследваните категорични интра- и постоперативни характеристики

2. По отношение на изследваните количествените интра- и постоперативни характеристики (табл. 14):

Статистически значима разлика между двете терапевтични групи се установява при показателите креатининфосфокиназа след извеждане в интензивно отделение (СРК0), креатининфосфокиназа -МВ фракция след извеждане в интензивно отделение(МВ0), екстракорпорална циркулация, престой в интензивно отделение и болничен престой;

По-високите средни стойности на първите три показателя се наблюдават в групата с модифицирана кардиоплегия, а на последните два – в групата с класическа;

При останалите, включени в таблицата показатели – креатининфосфокиназа 24 час след извеждане в интензивно отделение (СРК24), креатининфосфокиназа-МВ фракция 24 час след извеждане в интензивно отделение (МВ24), креатининов клирънс след извеждане в интензивно отделение (CrCl post) и креатинин след извеждане в интензивно отделение (Creat. Post) разликата между двете групи е статистически нищожна.

Показател	Класическа кардиоплегия			Модифицирана кардиоплегия			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
CPK0	66	509,11	262,14	84	649,38	292,66	<b>0,001</b>
MB0	64	50,55	18,93	85	68,32	22,21	<b>&lt;0,001</b>
CPK24	65	801,31	528,87	83	766,43	442,54	1,000
MB24	66	43,61	26,63	82	39,38	14,82	0,588
CrCl post	67	66,73	29,01	85	68,33	30,96	0,687
Creat. Post ( $\mu\text{mol/l}$ )	64	107,73	25,99	82	111,93	29,72	0,383
Екстракорпорална циркулация (min)	64	93,47	24,80	84	101,35	24,10	<b>0,023</b>
Престой в интензивно отделение (дни)	67	5,22	2,69	85	3,86	2,89	<b>&lt;0,001</b>
Болничен престой (дни)	67	11,99	3,03	85	11,11	3,48	<b>0,020</b>

Таблица 14: Сравнителен анализ на терапевтичните групи по изследваните количествените интра- и постоперативни характеристики

## Б. За пациентите подложени на коронарна реваскуларизация

1.Проведеният сравнителен анализ на терапевтичните групи по изследваните категорийни интра- и постоперативни характеристики установи, че (табл. 15):

Сигнификантна разлика се наблюдава при необходимостта от инотропна подкрепа и използване на IABP – при класическата кардиоплегия значимо повече е необходимостта в умерени и високи дози, както и използването на IABP, докато при модифицираната – липсата при извеждане;

При останалите, включени в таблицата показатели: необходимост от DC шокове, новопоявило се предсърдно мъждене, новопоявил се миокарден инфаркт и смъртност разликата между двете групи е статистически нищожна.

Показател	Класическа кардиоплегия		Модифицирана кардиоплегия		P
	n	%	n	%	
Необходимост на DC шокове	9	16,4	5	8,3	0,256
Необходимостта от инотропна подкрепа					<b>&lt;0,001</b>
Липса при извеждане	9	16,4	31	51,7	
Умерени дози	30	54,5	22	36,7	
Високи дози	16	29,1	7	11,7	
Използване на IABP	12	21,8	4	6,7	<b>0,029</b>
Новопоявило се предсърдно мъждене	3	5,5	1	1,7	0,348
Новопоявил се миокарден инфаркт	4	7,3	2	3,3	0,424
Смъртност	5	9,1	2	3,3	0,257

Таблица 15: Сравнителен анализ на терапевтичните групи по изследваните категорични интра- и постоперативни характеристики

2. По отношение на изследваните количествените интра- и постоперативни характеристики (табл. 16):

Статистически значима разлика между двете терапевтични групи се установява единствено при MB0 – по-високата средна стойност е в групата с модифицирана кардиоплегия;

При останалите, включени в таблицата показатели – креатининфосфокиназа при извеждане от реанимация, СРК24, MB24, CrCl post Creat. post, екстракорпорална циркулация, престой в интензивно отделение и болничен престой разликата между двете групи е статистически нищожна.

Показател	Класическа кардиоплегия			Модифицирана кардиоплегия			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
СРК0	52	579,04	296,64	57	654,98	284,42	0,089
МВ0	52	62,75	32,06	58	67,64	16,40	<b>0,045</b>
СРК24	52	1040,31	701,14	58	1033,40	727,08	0,808
МВ24	51	59,39	53,51	58	63,45	45,41	0,251
CrCl post	55	63,10	24,03	60	72,45	30,86	0,074
Creat. post ( $\mu\text{mol/l}$ )	55	133,95	123,76	60	117,88	41,81	0,769
Екстракорпорална циркулация (min)	55	101,56	45,49	58	101,95	25,29	0,073
Престой в интензивно отделение (дни)	52	3,75	1,79	59	3,64	1,88	0,726
Болничен престой (дни)	52	11,46	3,64	59	11,61	4,25	0,169

Таблица 16: Сравнителен анализ на терапевтичните групи по изследваните количествените интра- и постоперативни характеристики

### 5. Сравнителен анализ на оперативният достъп, вида на използваната протеза (биологична/механична ) и средният размер на протезите при пациентите подложени на аортно клапно протезиране.

На табл. 17 се вижда, че:

Двете терапевтични групи не се различават статистически по вида на използваната протеза – почти при всички е използвана механична, но разликата им по отношение на оперативния достъп е сигнификантна;

При класическата кардиоплегия значимо повече спрямо модифицираната е прилаган конвенционалният достъп (при около 48% срещу 2%), докато при модифицираната – минимално инвазивния (в около 98% срещу 52%).

Средният размер на използваните протези в двете групи е около 21-22 $\pm$ 2 мм. Разликата по този показател е статистически нищожна (табл. 18).

Показател	Класическа кардиоплегия		Модифицирана кардиоплегия		P
	n	%	n	%	
Вид използвана протеза					0,631
Механична	66	98,5	82	96,5	
Биологична	1	1,5	3	3,5	
Оперативен достъп					<0,001
Конвенционален	32	47,8	2	2,4	
Минимално инвазивен	35	52,2	83	97,6	

Таблица 17: Сравнителен анализ на терапевтичните групи по вид на използваните протези и оперативен достъп

Показател	Класическа кардиоплегия			Модифицирана кардиоплегия			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Размер на протезата (мм)	67	21,87	2,21	85	21,40	2,22	0,173

Таблица 18: Сравнителен анализ на терапевтичните групи по размер на протезата

## 6. Сравнителен анализ на среден брой на дисталните анастомози и честотата на незавършени анастомози при пациентите подложени на коронарна хирургия

На табл. 19 и 20 се вижда, че двете терапевтични групи не се различават статистически по броя на дисталните анастомози и относителния дял на незавършените анастомози.

Процентът на незавършените анастомози в групата с класическа кардиоплегия е по-голям (18,2) срещу 11,7 при модифицираната, но само в алгебричен план.

Средният брой използвани дистални анастомози в групата с класическа кардиоплегия е  $2,82 \pm 0,70$ , а в модифицираната –  $2,73 \pm 0,61$ .

Показател	Класическа кардиоплегия		Модифицирана кардиоплегия		P
	n	%	n	%	
Брой дистални анастомози					0,207
1	0	0,0	1	1,7	
2	19	34,5	18	30,0	
3	27	49,1	37	61,7	
4	9	16,4	4	6,7	
Незавършени анастомози	10	18,2	7	11,7	0,432

Таблица 19: Сравнителен анализ на терапевтичните групи по брой на дисталните анастомози и незавършени анастомози

Показател	Класическа кардиоплегия			Модифицирана кардиоплегия			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Брой дистални анастомози	55	2,82	0,70	60	2,73	0,61	0,639

Таблица 20: Сравнителен анализ на терапевтичните групи по брой на дисталните анастомози

**7. Изследване на зависимостта при пред- и постоперативните фракция на изтласкване, креатинин и креатининов клирънс между двете групи кардиоплегия.**

#### **А. За пациентите подложени на аортно клапно протезиране**

На табл. 21 се вижда, че:

Няма сигнификантна разлика между пред- и постоперативните стойности на **фракцията на изтласкване** и при двата вида кардиоплегии;

Проведеният статистически анализ установи наличие на статистически значимо следоперативно повишение на стойностите на **креатинина** спрямо предоперативните. Това се наблюдава и в двете терапевтичните групи;

При **креатининовия клирънс** и при двата вида кардиоплегии се установява намаление на стойностите, но само в групата с модифицирана кардиоплегия то е със сигнификантен характер.

Показател	Вид кардиоплегия	n	Предоперативно		Следоперативно		P
			$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Фракция на изтласкване (%)	Класическа	67	54,07	9,81	52,94	8,80	0,134
	Модифицирана	83	55,59	9,38	56,02	7,28	0,721
Креатинин ( $\mu\text{mol/l}$ )	Класическа	63	100,05	19,13	106,51	24,26	<b>0,005</b>
	Модифицирана	82	98,54	26,22	111,93	29,72	<b>&lt;0,001</b>
Креатининов клирънс	Класическа	67	68,91	24,81	66,73	29,01	0,057
	Модифицирана	84	75,52	30,41	67,19	29,31	<b>&lt;0,001</b>

Таблица 21: Сравнителен анализ на пред- и постоперативните стойности на показателите фракция на изтласкване, креатинин и креатининов клирънс при двата вида кардиоплегии

За решаването на тази задача допълнително бе приложен регресионен анализ.

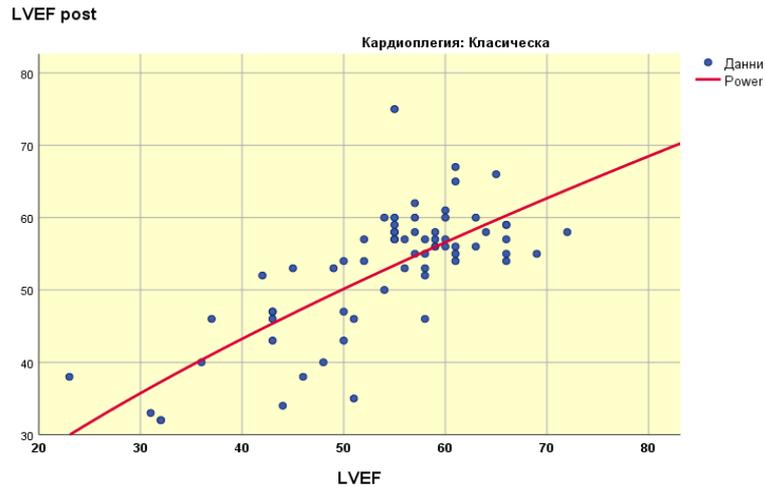
### 1. Фракция на изтласкване

#### Класическа кардиоплегия

Проведеният регресионен анализ установи, че от вградените в статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. единадесет модела зависимостта между пред- и следоперативната фракция на изтласкване се описва най-добре от показателно уравнение ( $R^2=0,584$ ,  $p<0,001$ ):

$$\text{LVEF post} = 3,743\text{LVEF}^{0,663}$$

където LVEF post е постоперативната фракция на изтласкване, а LVEF – предоперативната. Кривата на уравнението нараства перманентно под ъгъл около 40°. Стойността на коефициента на детерминация  $R^2$  показва, че вариациите на изследвания показател след операцията зависят на около 58% от стойностите му преди операцията, а останалите (около 42%) – от други фактори (фиг. 18).



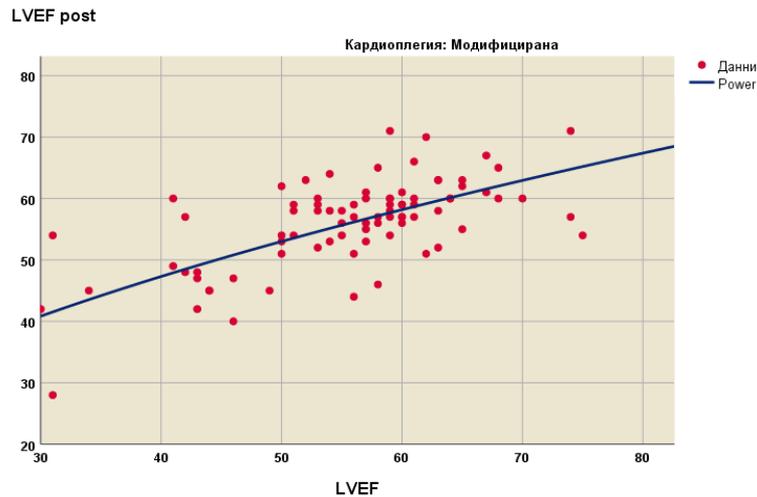
Фигура 18: Регресионен модел на зависимостта между пред- и следоперативната фракция на изтласкване при класическата кардиоплегия

#### Модифицирана кардиоплегия

Проведеният регресионен анализ установи, че от вградените в статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. единадесет модела зависимостта между пред- и следоперативната фракция на изтласкване се описва най-добре от показателно уравнение ( $R^2=0,444$ ,  $p<0,001$ ):

$$\text{LVEF post} = 7,193\text{LVEF}^{0,511}$$

където LVEF post е постоперативната фракция на изтласкване, а LVEF – предоперативната. Кривата на уравнението нараства перманентно под ъгъл около  $40^\circ$ . Стойността на коефициента на детерминация  $R^2$  показва, че вариациите на изследвания показател след операцията зависят на около 44% от стойностите му преди операцията, а останалите (около 56%) – от други фактори (фиг. 19).



Фигура 19: Регресионен модел на зависимостта между пред- и следоперативната фракция на изтласкване при модифицираната кардиоплегия

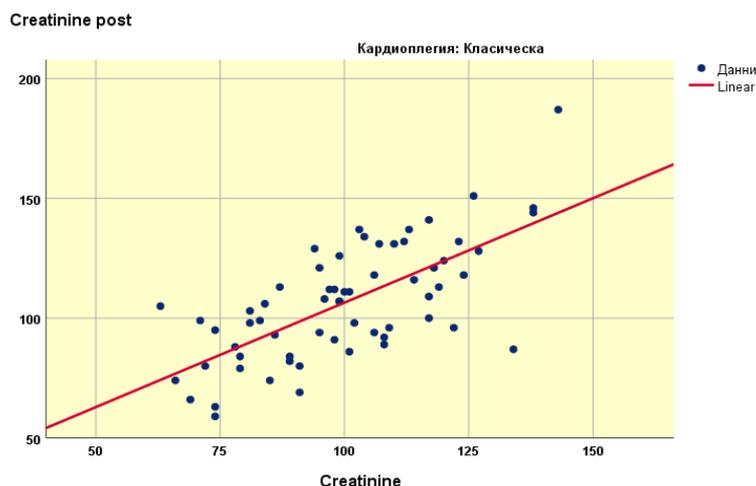
## 2. Креатинин

### Класическа кардиоплегия

Проведеният регресионен анализ установи, че от вградените в статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. единадесет модела зависимостта между пред- и следоперативния креатинин се описва най-добре от линейно уравнение ( $R^2=0,473$ ,  $p<0,001$ ):

$$\text{Creatinine post} = 19,280 + 0,872\text{Creatinine}$$

където Creatinine post е постоперативния креатинин, а Creatinine – предоперативния. Кривата на уравнението нараства перманентно под ъгъл около  $40^\circ$ . В регресионното уравнение коефициентът пред аргумента означава, че при увеличаването на Creatinine с един  $\mu\text{mol/l}$  Creatinine post нараства средно статистически с  $0,872 \mu\text{mol/l}$ . Стойността на коефициента на детерминация  $R^2$  показва, че вариациите на изследвания показател след операцията зависят на около 47% от стойностите му преди операцията, а останалите (около 53%) – от други фактори (фиг. 20).



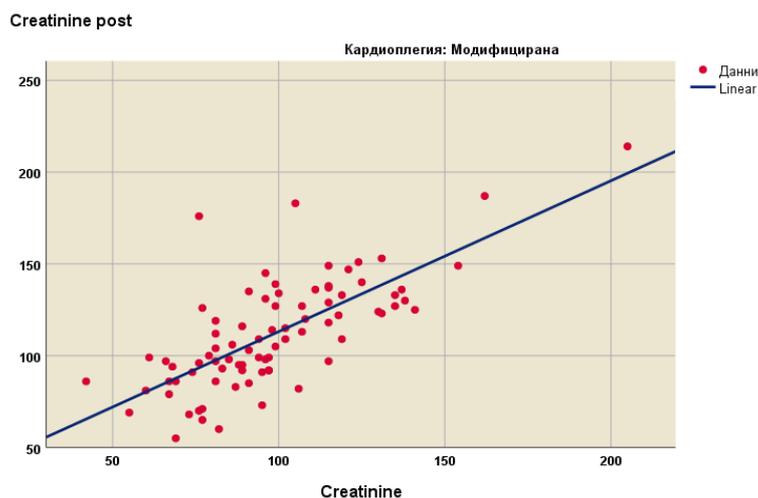
Фигура 20: Регресионен модел на зависимостта между пред- и следоперативния креатинин при класическата кардиоплегия

#### Модифицирана кардиоплегия

Проведеният регресионен анализ установи, че от вградените в статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. единадесет модела зависимостта между пред- и следоперативния креатинин се описва най-добре от линейно уравнение ( $R^2=0,525$ ,  $p<0,001$ ):

$$\text{Creatinine post} = 30,961 + 0,822\text{Creatinine}$$

където Creatinine post е постоперативния креатинин, а Creatinine – предоперативния. Кривата на уравнението нараства перманентно под ъгъл около  $40^\circ$ . В регресионното уравнение коефициентът пред аргумента означава, че при увеличаването на Creatinine с един  $\mu\text{mol/l}$  Creatinine post нараства средно статистически с  $0,822 \mu\text{mol/l}$ . Стойността на коефициента на детерминация  $R^2$  показва, че вариациите на изследвания показател след операцията зависят на около 52% от стойностите му преди операцията, а останалите (около 48%) – от други фактори (фиг. 21).



Фигура 21: Регресионен модел на зависимостта между пред- и следоперативния креатинин при модифицираната кардиоплегия

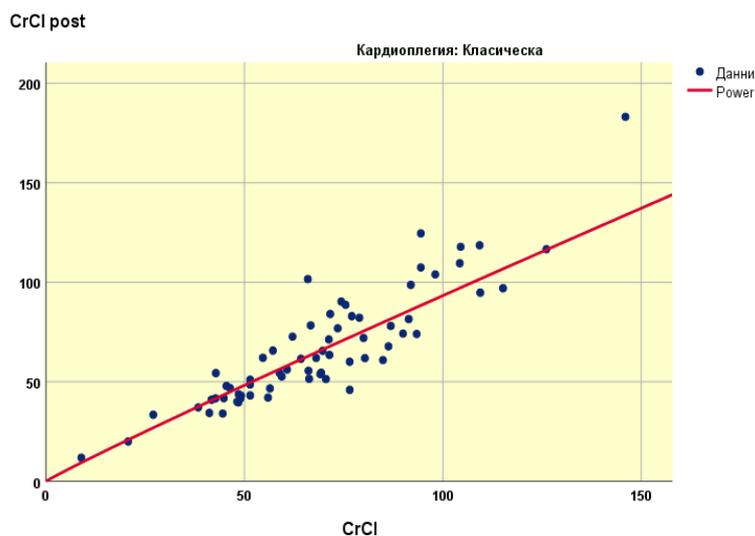
### 3. Креатининов клирънс

#### Класическа кардиоплегия

Проведеният регресионен анализ установи, че от вградените в статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. единадесет модела зависимостта между пред- и следоперативния креатининов клирънс се описва най-добре от показателно уравнение ( $R^2=0,842$ ,  $p<0,001$ ):

$$\text{CrCl post} = 1,167\text{CrCl}^{0,951}$$

където CrCl post е постоперативния креатининов клирънс, а CrCl – предоперативния. Кривата на уравнението нараства перманентно под ъгъл около  $35^\circ$ . Стойността на коефициента на детерминация  $R^2$  показва, че вариациите на изследвания показател след операцията зависят на около 84% от стойностите му преди операцията, а останалите (около 16%) – от други фактори (фиг. 22).



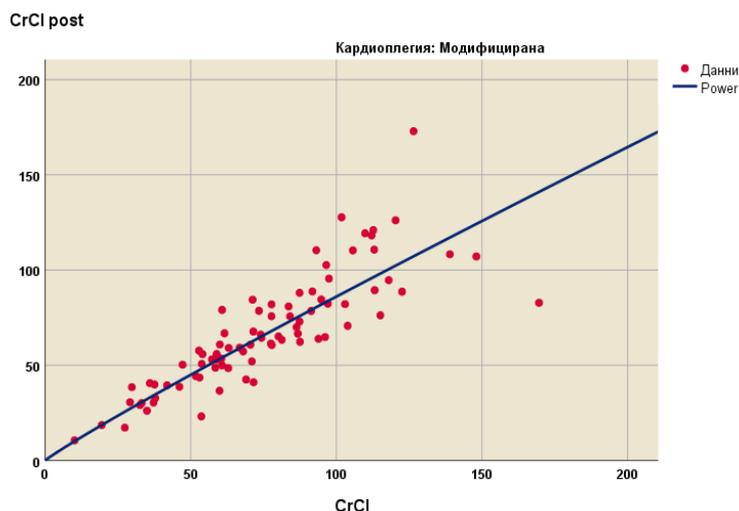
Фигура 22: Регресионен модел на зависимостта между пред- и следоперативния креатининов клирънс при класическата кардиоплегия

### Модифицирана кардиоплегия

Проведеният регресионен анализ установи, че от вградените в статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. единадесет модела зависимостта между пред- и следоперативния креатининов клирънс се описва най-добре от  $m$ показателно уравнение ( $R^2=0,824$ ,  $p<0,001$ ):

$$\text{CrCl post} = 1,158\text{CrCl}^{0,936}$$

където CrCl post е постоперативния креатининов клирънс, а CrCl – предоперативния. Кривата на уравнението нараства перманентно под ъгъл около  $35^\circ$ . Стойността на коефициента на детерминация  $R^2$  показва, че вариациите на изследвания показател след операцията зависят на около 82% от стойностите му преди операцията, а останалите (около 18%) – от други фактори (фиг. 23).



Фигура 23: Регресионен модел на зависимостта между пред- и следоперативния креатининов клирънс при модифицираната кардиоплегия

### Б. За пациентите подложени на коронарна реваскуларизация

На табл. 22 се вижда, че:

Няма сигнификантна разлика между пред- и постоперативните стойности на **фракцията на изтласкване** и при двата вида кардиоплегии;

При **креатинина** и при двата вида кардиоплегии се установява увеличение на стойностите, но само в групата с модифицирана кардиоплегия то е със статистически достоверен характер;

Проведеният статистически анализ установи наличие на статистически значимо следоперативно понижение на стойностите на **креатининовия клирънс** спрямо предоперативните. Това се наблюдава и в двете терапевтичните групи.

Показател	Вид кардиоплегия	n	Предоперативно		Следоперативно		P
			$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Фракция на изтласкване (%)	Класическа	52	50,69	8,66	49,54	7,84	0,398
	Модифицирана	59	53,27	9,37	52,39	8,46	0,358
Креатинин ( $\mu\text{mol/l}$ )	Класическа	51	108,78	32,21	113,38	29,68	0,150
	Модифицирана	57	94,81	22,57	111,04	25,74	<0,001
Креатининов клирънс	Класическа	54	67,26	28,41	62,79	24,14	0,048
	Модифицирана	60	83,67	35,02	72,45	30,86	<0,001

Таблица 22: Сравнителен анализ на пред- и постоперативните стойности на показателите фракция на изтласкване, креатинин и креатининов клирънс при двата вида кардиоплегии

За решаването на тази задача допълнително бе приложен регресионен анализ.

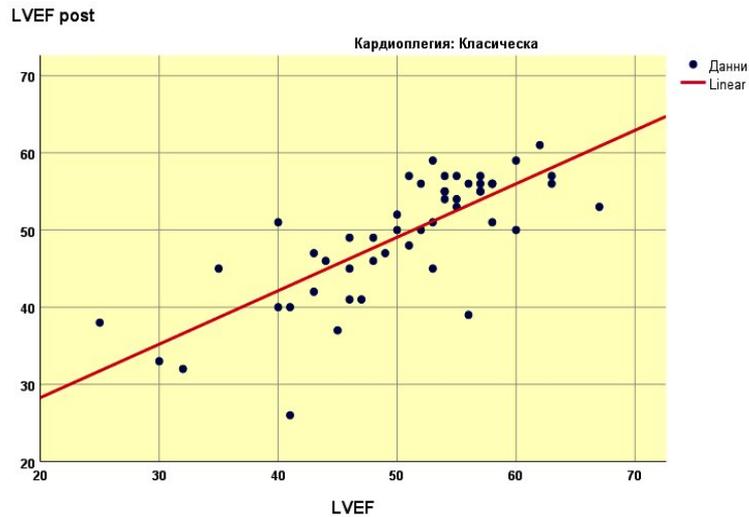
### 1. Фракция на изтласкване

#### Класическа кардиоплегия

Проведеният регресионен анализ установи, че от вградените в статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. единадесет модела зависимостта между пред- и следоперативната фракция на изтласкване се описва най-добре от линейно уравнение ( $R^2=0,586$ ,  $p<0,001$ ):

$$\text{LVEF post} = 14,419 + 0,693\text{LVEF}$$

където LVEF post е постоперативната фракция на изтласкване, а LVEF – предоперативната. Кривата на уравнението нараства перманентно под ъгъл около  $40^\circ$ . Коефициентът пред LVEF показва, че при увеличаването на този показател с 1% LVEF post нараства средностатистически с около 0,7%. Според стойността на коефициента на детерминация  $R^2$  вариациите на изследвания показател след операцията зависят на около 59% от стойностите му преди операцията, а останалите (около 41%) – от други фактори (фиг. 24).



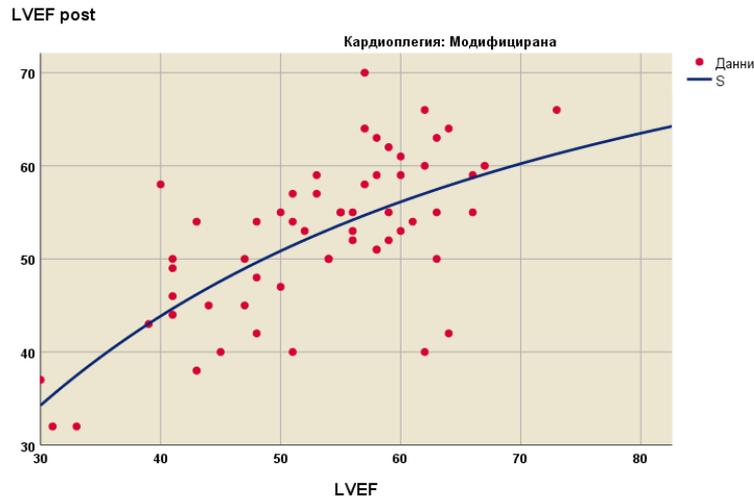
Фигура 24: Регресионен модел на зависимостта между пред- и следоперативната фракция на изтласкване при класическата кардиоплегия

#### Модифицирана кардиоплегия

Проведеният регресионен анализ установи, че от вградените в статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. единадесет модела зависимостта между пред- и следоперативната фракция на изтласкване се описва най-добре от S-крива ( $R^2=0,503$ ,  $p<0,001$ ):

$$\text{LVEF post} = e^{(4,521 - 29,609/\text{LVEF})}$$

където LVEF post е постоперативната фракция на изтласкване, а LVEF – предоперативната. Кривата на уравнението нараства перманентно по-стръмно до около LVEF=55 и по-плавно след това. Стойността на коефициента на детерминация  $R^2$  показва, че вариациите на изследвания показател след операцията зависят на около 50% от стойностите му преди операцията, а останалите (около 50%) – от други фактори (фиг. 25).



Фигура 25: Регресионен модел на зависимостта между пред- и следоперативната фракция на изтласкване при модифицираната кардиоплегия

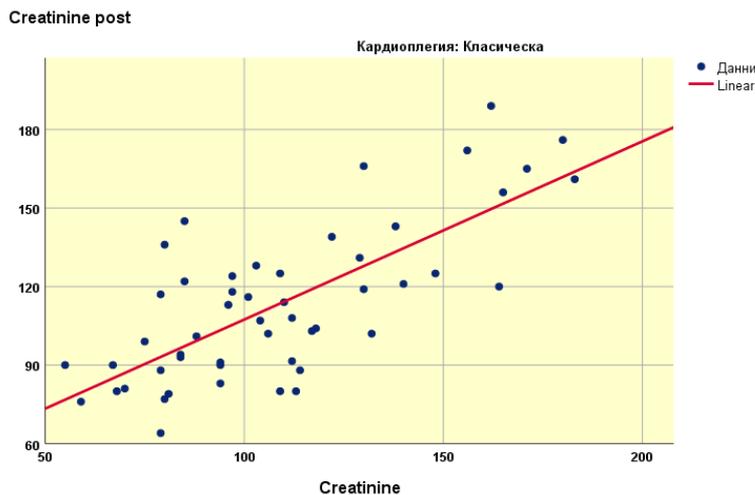
## 2. Креатинин

### Класическа кардиоплегия

Проведеният регресионен анализ установи, че от вградените в статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. единадесет модела зависимостта между пред- и следоперативния креатинин се описва най-добре от линейно уравнение ( $R^2=0,546$ ,  $p<0,001$ ):

$$\text{Creatinine post} = 39,313 + 0,681\text{Creatinine}$$

където Creatinine post е постоперативния креатинин, а Creatinine – предоперативния. Кривата на уравнението нараства перманентно под ъгъл около  $45^\circ$ . В регресионното уравнение коефициентът пред аргумента означава, че при увеличаването на Creatinine с един  $\mu\text{mol/l}$  Creatinine post нараства средно статистически с  $0,681 \mu\text{mol/l}$ . Стойността на коефициента на детерминация  $R^2$  показва, че вариациите на изследвания показател след операцията зависят на около 55% от стойностите му преди операцията, а останалите (около 45%) – от други фактори (фиг. 26).



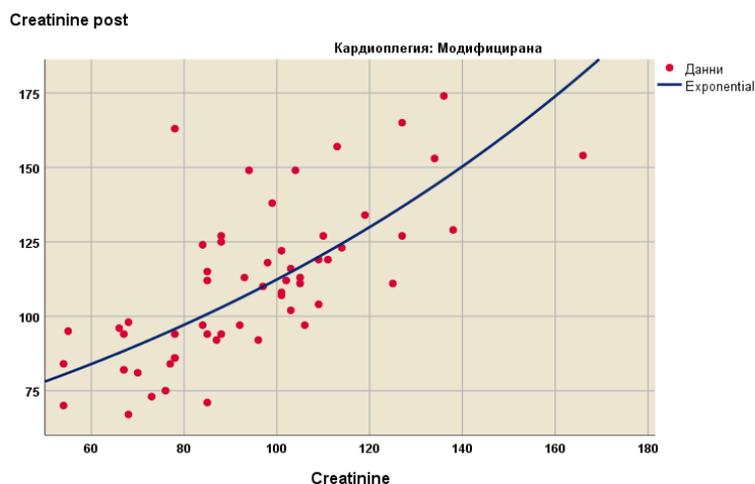
Фигура 26: Регресионен модел на зависимостта между пред- и следоперативния креатинин при класическата кардиоплегия

### Модифицирана кардиоплегия

Проведеният регресионен анализ установи, че от вградените в статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. единадесет модела зависимостта между пред- и следоперативния креатинин се описва най-добре от експоненциално уравнение ( $R^2=0,508$ ,  $p<0,001$ ):

$$\text{Creatinine post} = 52,249e^{(0,007\text{Creatinine})}$$

където Creatinine post е постоперативния креатинин, а Creatinine – предоперативния. Кривата на уравнението нараства перманентно, малко по-плавно до към 110  $\mu\text{mol/l}$  и по-стръмно след това. Стойността на коефициента на детерминация  $R^2$  показва, че вариациите на изследвания показател след операцията зависят на около 51% от стойностите му преди операцията, а останалите (около 49%) – от други фактори (фиг. 27).



Фигура 27: Регресионен модел на зависимостта между пред- и следоперативния креатинин при модифицираната кардиоплегия

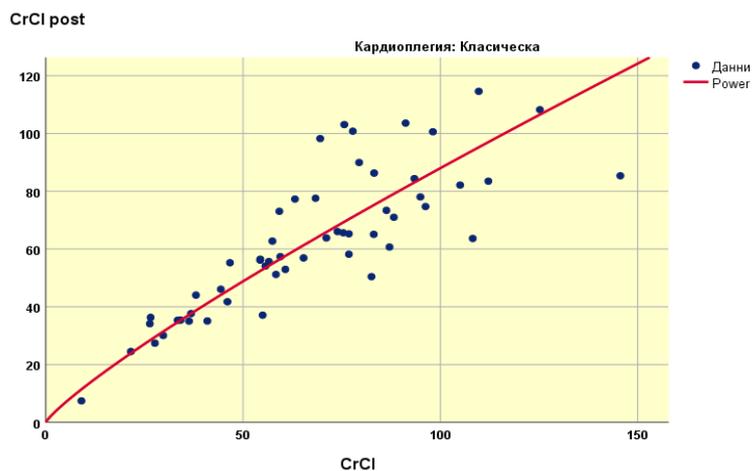
## 2. Креатининов клирънс

### Класическа кардиоплегия

Проведеният регресионен анализ установи, че от вградените в статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. единадесет модела зависимостта между пред- и следоперативния креатининов клирънс се описва най-добре от показателно уравнение ( $R^2=0,834$ ,  $p<0,001$ ):

$$\text{CrCl post} = 1,759\text{CrCl}^{0,850}$$

където CrCl post е постоперативния креатининов клирънс, а CrCl – предоперативния. Кривата на уравнението нараства перманентно под ъгъл около  $45^\circ$ . Стойността на коефициента на детерминация  $R^2$  показва, че вариациите на изследвания показател след операцията зависят на около 83% от стойностите му преди операцията, а останалите (около 17%) – от други фактори (фиг. 28).



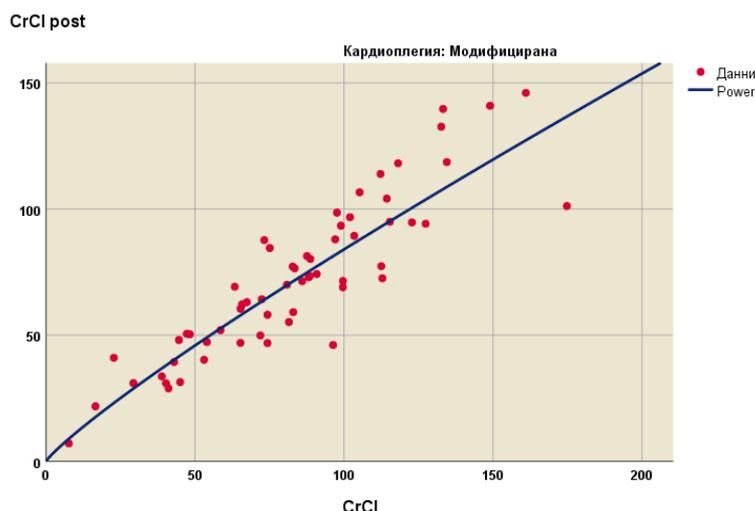
Фигура 28: Регресионен модел на зависимостта между пред- и следоперативния креатининов клирънс при класическата кардиоплегия

### Модифицирана кардиоплегия

Проведеният регресионен анализ установи, че от вградените в статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. единадесет модела зависимостта между пред- и следоперативния креатининов клирънс се описва най-добре от показателно уравнение ( $R^2=0,856$ ,  $p<0,001$ ):

$$\text{CrCl post} = 1,518\text{CrCl}^{0,872}$$

където CrCl post е постоперативния креатининов клирънс, а CrCl – предоперативния. Кривата на уравнението нараства перманентно под ъгъл около  $45^\circ$ . Стойността на коефициента на детерминация  $R^2$  показва, че вариациите на изследвания показател след операцията зависят на около 86% от стойностите му преди операцията, а останалите (около 14%) – от други фактори (фиг. 29).



Фигура 29: Регресионен модел на зависимостта между пред- и следоперативния креатининов клирънс при модифицираната кардиоплегия

## 8. Изследване на динамика на креатининфосфокиназа и креатининфосфокиназа МВ фракция пред- и следоперативно, при двете групи кардиоплегия

### А. За пациентите подложени на аортно клапно протезиране

На табл. 23 и фиг. 30-31 се вижда, че:

- И при двата вида кардиоплегии показателите СРК и МВ бележат сигнификантна промяна във всяко едно от времената на измерване;
- **Креатинфосфокиназата** има перманентно, статистически значимо повишение, като средните стойности при двата вида кардиоплегии се различават статистически достоверно единствено при извеждането от операционна зала;
- **МВ фракцията** бележи сигнификантно повишение при извеждане в интензивно отделение, спрямо предоперативните си стойности, но след това се наблюдава статистически значим спад. Статистически достоверно различие между двете кардиоплегии се наблюдава както при предоперативните, така и при втория момент на измерване.

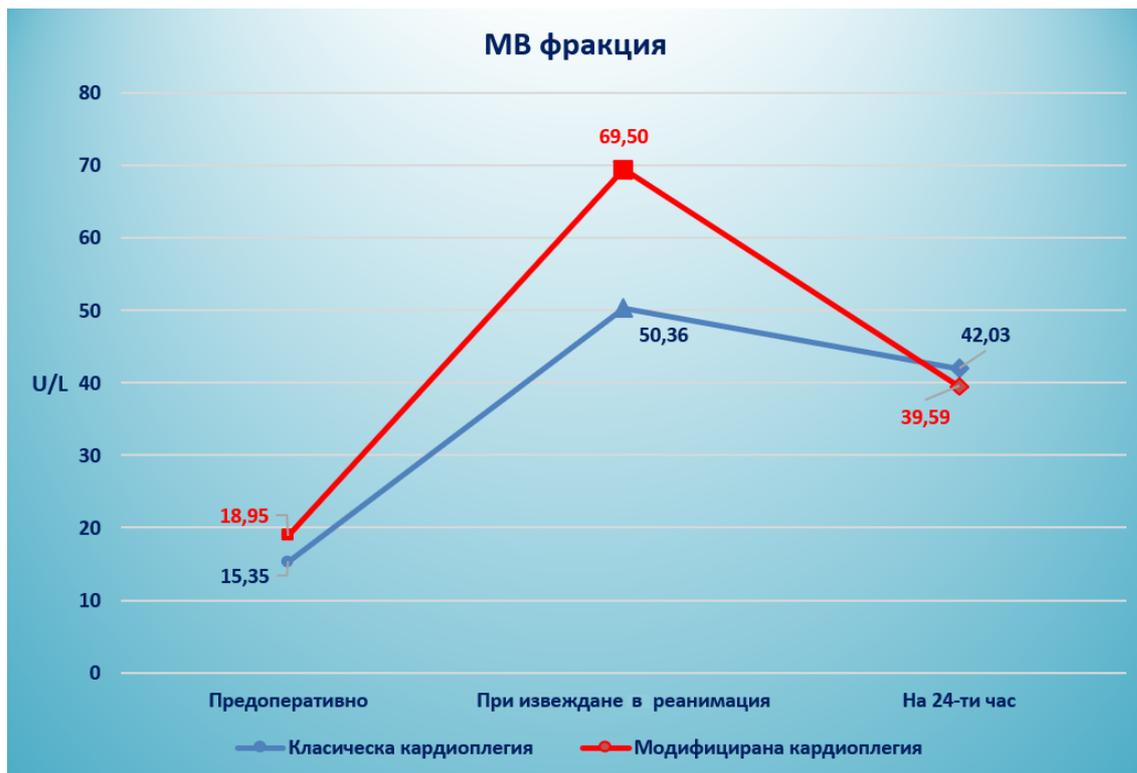
Показател	Вид кардиоплегия	n*	Време на измерване						P		
			1. Предоперативно		2. При извеждане от реанимация		3. На 24-ти час		1-2	1-3	2-3
			$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD			
СРК	Класическа	63	100,7	58,47	495,6	245,7	771,4	502,8	<0,001	<0,001	<0,001
	Модифицирана	80	125,20	59,21	649,29	292,33	780,15	444,24	<0,001	<0,001	0,009
МВ	Класическа	58	15,35	9,13	50,36	19,28	42,03	26,34	<0,001	<0,001	0,001
	Модифицирана	74	18,95	10,61	69,50	22,95	39,59	15,25	<0,001	<0,001	<0,001

Таблица 23: Динамика на показателите СРК и МВ пред- и следоперативно при двата вида кардиоплегии

\* в анализа участват само пациентите, които имат данни и при трите измервания



Фигура 30: Динамика на средните стойности на показателя СРК пред- и следоперативно при двата вида кардиоплегии



Фигура 31: Динамика на средните стойности на показателя МВ пред- и следоперативно при двата вида кардиоплегии

## Б. За пациентите подложени на коронарна реваскуларизация

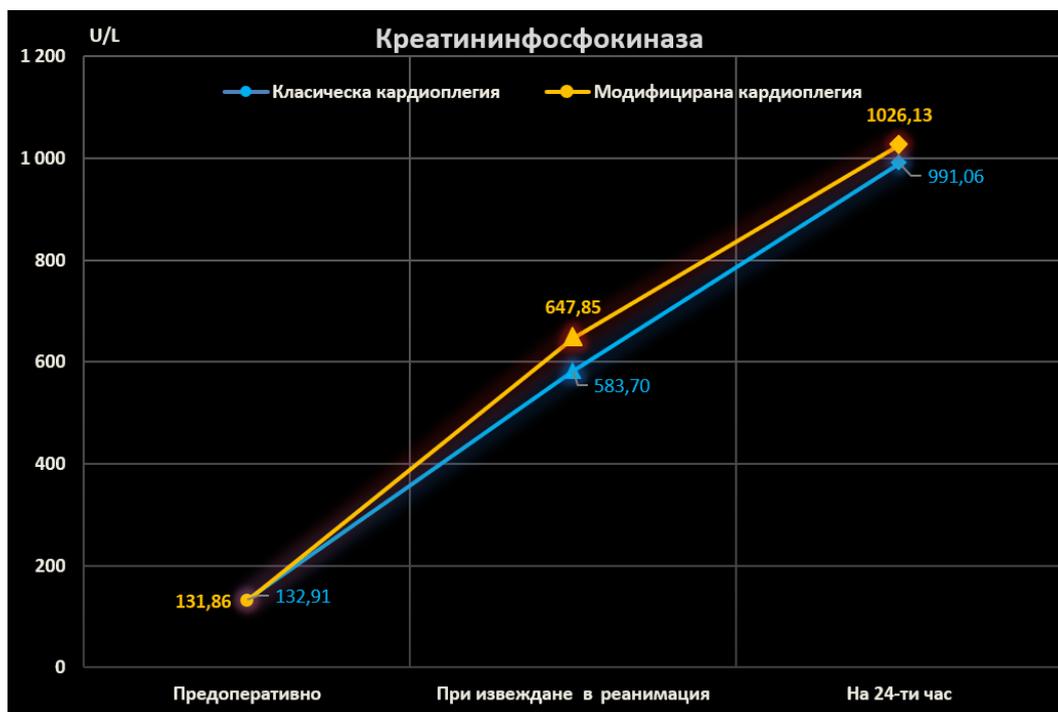
На табл. 24 и фиг. 32-33 се вижда, че:

- И при двата вида кардиоплегии показателите СРК и МВ бележат сигнификантна промяна във всяко едно от времената на измерване с изключение на МВ0 и МВ24 при модифицираната кардиоплегия;
- **Креатинфосфокиназата** има перманентно, статистически значимо повишение, като средните стойности при двата вида кардиоплегии не се различават статистически достоверно през целия период на проследяване;
- **МВ фракцията** бележи сигнификантно повишение при извеждане в интензивно отделение спрямо предоперативните си стойности, но след това се наблюдава статистически значим спад при класическата кардиоплегия и спад, но само в алгебричен план при модифицираната. Статистически достоверно различие между двете кардиоплегии се наблюдава единствено при извеждане от операционна зала.

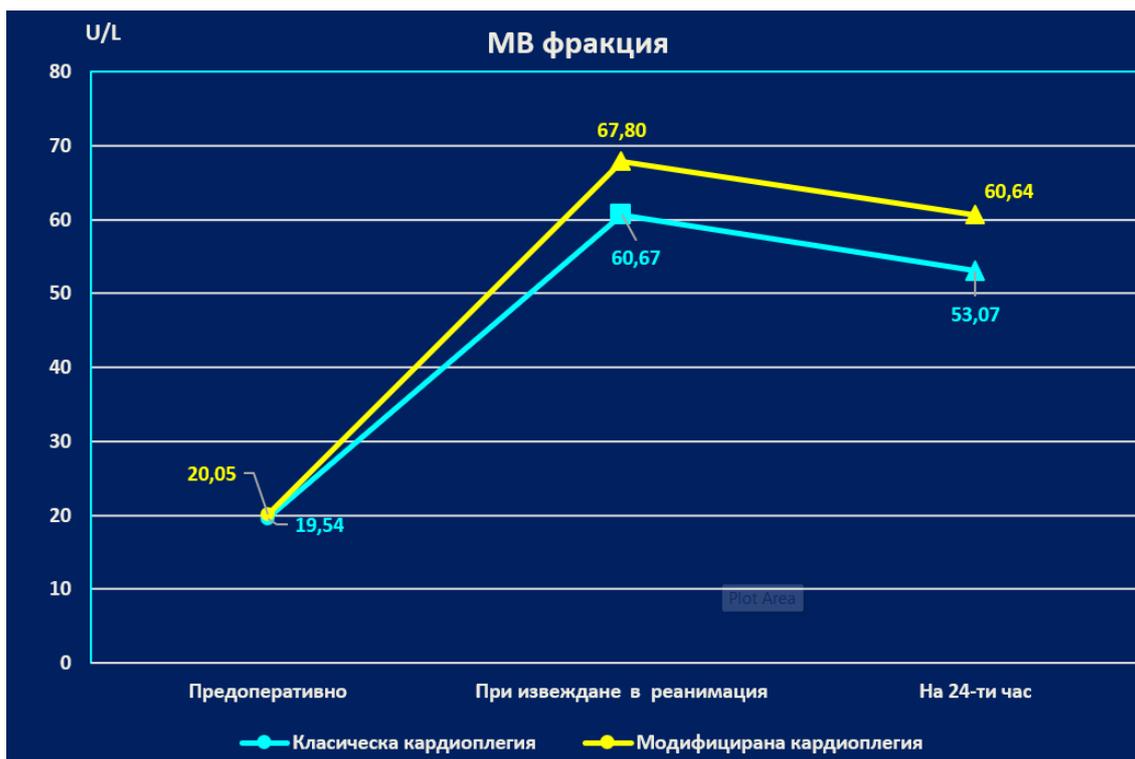
Показател	Вид кардиоплегия	Време на измерване						P			
		1. Предоперативно		2. При извеждане от реанимация		3. На 24-ти час					
		n*	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	1-2	1-3	2-3
СРК	Класическа	47	132,91	108,06	583,70	290,34	991,06	689,78	<0,001	<0,001	<0,001
	Модифицирана	54	131,86	82,59	647,85	236,99	1026,13	740,22	<0,001	<0,001	<0,001
МВ	Класическа	46	19,54	13,15	60,67	23,93	53,07	45,76	<0,001	<0,001	0,017
	Модифицирана	55	20,05	12,38	67,80	16,74	60,64	43,58	<0,001	<0,001	0,115

Таблица 24: Динамика на показателите СРК и МВ пред- и следоперативно при двата вида кардиоплегии

\* в анализа участват само пациентите, които имат данни и при трите измервания



Фигура 32: Динамика на средните стойности на показателя СРК пред- и следоперативно при двата вида кардиоплегии



Фигура 33: Динамика на средните стойности на показателя МВ пред- и следоперативно при двата вида кардиоплегии

**9. Определяне зависимостта на креатинфосфокиназа на 24 час след извеждане в интензивно отделение, от предоперативната креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа при извеждането в интензивно отделение и времето за клампаж на аортата**

**А. За пациентите подложени на аортно клапно протезиране**

*Класическа кардиоплегия*

След елиминиране на екстремните стойности на СРК24 бе проведен множествен линеен регресионен анализ (процедура Backward) който показва, че съществува сигнификантна зависимост ( $R^2=0,470$ ,  $p<0,001$ ) на СРК24 от изследваните предиктивни фактори, която на стъпка 1 се описва от регресионно уравнение със следните параметри:

$$\text{СРК24} = 249,901 - 0,143\text{СРК} + 0,992\text{СРК0} - 0,830\text{КлАо}$$

където СРК24 е креатинфосфокиназата на 24-ия час след извеждането в интензивно отделение, СРК - креатинфосфокиназата предоперативно, СРК0 е

креатинфосфокиназата след извеждането в реанимация, а КлАо - времето за клампаж на аортата.

От стандартизираните коефициенти  $\beta$  (табл. 25) се вижда, че най-голямо влияние върху СРК24 оказва СРК0, следвана от КлАо и СРК.

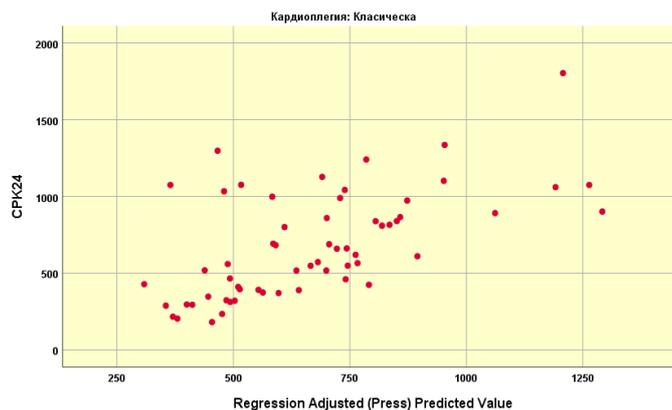
Получените стойности на нестандартизираните коефициенти дават информация относно това, че:

- Увеличението на СРК с 1 U/L води до средностатистическо намаление на СРК24 с около 0,143 U/L;
- Увеличението на СРК0 с 1 U/L води до средностатистическо увеличение на СРК24 с около 0,992 U/L;
- Увеличението на КлАо с 1 минута води до средностатистическо намаление на СРК24 с около 0,830 U/L.

Стойността на коефициента на детерминация ( $R^2$ ) 0,470 означава, че според изследвания модел трите показателя определят около 47% от вариациите на СРК24. Умерената сила на модела се наблюдава и на диаграмата на разсейване между реалните и предиктирани стойности на СРК24 (фиг. 34).

Стъпка	Предиктори	Нестандартизирани коефициенти		Стандар-тизирани коефициенти	P
		B	Std. Error	$\beta$	
1	Constant	249,901	168,441		0,144
	СРК	-0,143	0,616	-0,024	0,818
	СРК0	0,992	0,148	0,687	<0,001
	КлАо	-0,830	20,487	-0,034	0,740

Таблица 25: Регресионни коефициенти на множествения регресионен модел между СРК24 и изследваните предиктивни фактори, класическа кардиоплегия



Фигура 34: Диаграма на разсейване между реалните и предиктирани стойности на CPK24, класическа кардиоплегия

### Модифицирана кардиоплегия

След елиминирание на екстремните стойности на CPK24 бе проведен множествен линеен регресионен анализ (процедура Backward) който показва, че съществува сигнификантна зависимост ( $R^2=0,329$ ,  $p<0,001$ ) на CPK24 от изследваните предиктивни фактори, която на стъпка 1 се описва от регресионно уравнение със следните параметри:

$$\text{CPK24} = 169,618 + 0,573\text{CPK} + 0,719\text{CPK0} + 0,642\text{КлАо}$$

където CPK24 е креатинфосфокиназата на 24-ия час след извеждането в интензивно отделение, CPK е предоперативната креатинфосфокиназа, CPK0 е креатинфосфокиназата след извеждането в реанимация, а КлАо - времето за клампаж на аортата.

От стандартизираните коефициенти  $\beta$  (табл. 26) се вижда, че най-голямо влияние върху CPK24 оказва CPK0, следвана от CPK, а най-слабо – от КлАо.

Получените стойности на нестандартизираните коефициенти дават информация относно това, че:

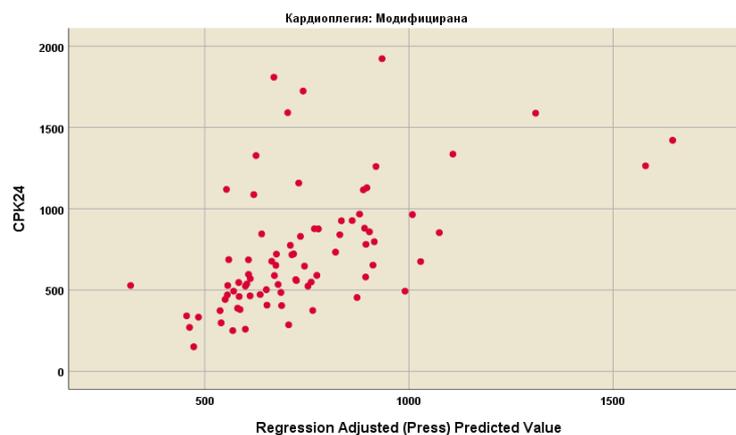
- Увеличението на CPK с 1 U/L води до средностатистическо увеличение на CPK24 с около 0,573 U/L;
- Увеличението на CPK0 с 1 U/L води до средностатистическо увеличение на CPK24 с около 0,719 U/L;

- Увеличението на КлАо с 1 минута води до средностатистическо увеличение на СРК24 с около 0,642 U/L.

Стойността на коефициента на детерминация ( $R^2$ ) 0,329 означава, че според изследвания модел трите показателя определят около 33% от вариациите на СРК24. Умерената сила на модела се наблюдава и на диаграмата на разсейване между реалните и предиктирани стойности на СРК24 (фиг. 35).

Стъпка	Предиктори	Нестандартизирани коефициенти		Стандар-тизирани коефициенти	P
		B	Std. Error	$\beta$	
1	Constant	169,618	172,304		0,328
	СРК	0,573	0,624	0,089	0,362
	СРК0	0,719	0,129	0,547	<0,001
	КлАо	0,642	20,455	0,026	0,794

Таблица 26: Регресионни коефициенти на множествения регресионен модел между СРК24 и изследваните предиктивни фактори, модифицирана кардиоплегия



Фигура 35: Диаграма на разсейване между реалните и предиктирани стойности на СРК24, модифицирана кардиоплегия

## Б. За пациентите подложени на коронарна реваскуларизация

### Класическа кардиоплегия

Проведеният множествен линеен регресионен анализ (процедура Backward) показва, че съществува сигнификантна зависимост ( $R^2=0,294$ ,  $p=0,002$ ) на

CPK24 от изследваните предиктивни фактори, която на стъпка 1 се описва от регресионно уравнение със следните параметри:

$$\text{CPK24} = -37,031 + 0,029\text{CPK} + 1,154\text{CPK0} + 7,342\text{КлАо}$$

където CPK24 е креатинфосфокиназата на 24-ия час след извеждането в интензивно отделение, CPK - креатинфосфокиназата предоперативно, CPK0 е креатинфосфокиназата след извеждането в реанимация, а КлАо - времето за клампаж на аортата.

От стандартизираните коефициенти  $\beta$  (табл. 27) се вижда, че най-голямо влияние върху CPK24 оказва CPK0, следвана от КлАо и CPK.

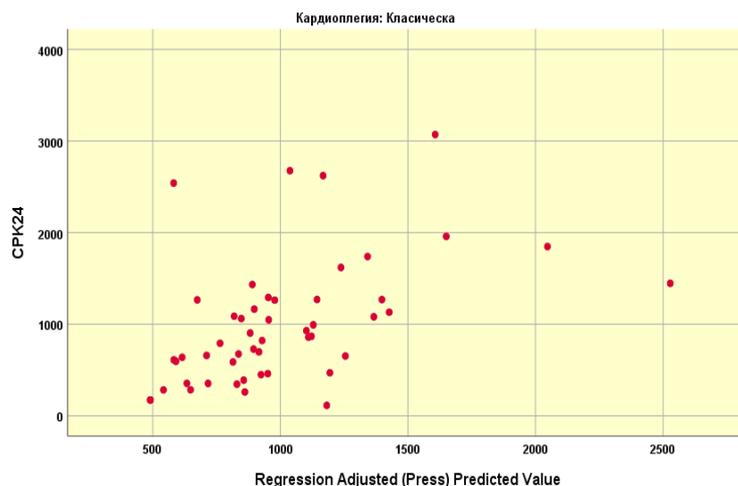
Получените стойности на нестандартизираните коефициенти дават информация относно това, че:

- Увеличението на CPK с 1 U/L води до средностатистическо увеличение на CPK24 с около 0,029 U/L;
- Увеличението на CPK0 с 1 U/L води до средностатистическо увеличение на CPK24 с около 1,154 U/L;
- Увеличението на КлАо с 1 минута води до средностатистическо увеличение на CPK24 с около 7,342 U/L.

Стойността на коефициента на детерминация ( $R^2$ ) 0,294 означава, че според изследвания модел трите показателя определят около 29% от вариациите на CPK24. Малката сила на модела се наблюдава и на диаграмата на разсейване между реалните и предиктирани стойности на CPK24 (фиг. 36).

Стъпка	Предиктори	Нестандартизирани коефициенти		Стандар-тизирани коефициенти	p
		B	Std. Error	$\beta$	
1	Constant	-37,031	375,640		0,922
	CPK	0,029	0,860	0,004	0,974
	CPK0	1,154	0,337	0,486	0,001
	КлАо	7,342	7,774	0,128	0,350

Таблица 27: Регресионни коефициенти на множествения регресионен модел между CPK24 и изследваните предиктивни фактори, класическа кардиоплегия



Фигура 36: Диаграма на разсейване между реалните и предиктирани стойности на СРК24, класическа кардиоплегия

### Модифицирана кардиоплегия

Проведеният множествен линеен регресионен анализ (процедура Backward) показва, че съществува сигнификантна зависимост ( $R^2=0,256$ ,  $p<0,001$ ) на СРК24 от изследваните предиктивни фактори, която на стъпка 1 се описва от регресионно уравнение със следните параметри:

$$\text{СРК24} = -425,192 + 1,937\text{СРК} + 1,055\text{СРК0} + 8,672\text{КлАо}$$

където СРК24 е креатинфосфокиназата на 24-ия час след извеждането в интензивно отделение, СРК е предоперативната креатинфосфокиназа, СРК0 е креатинфосфокиназата след извеждането в реанимация, а КлАо - времето за клампаж на аортата.

От стандартизираните коефициенти  $\beta$  (табл. 28) се вижда, че най-голямо влияние върху СРК24 оказва СРК0, следвана от СРК, а най-слабо – от КлАо.

Получените стойности на нестандартизираните коефициенти дават информация относно това, че:

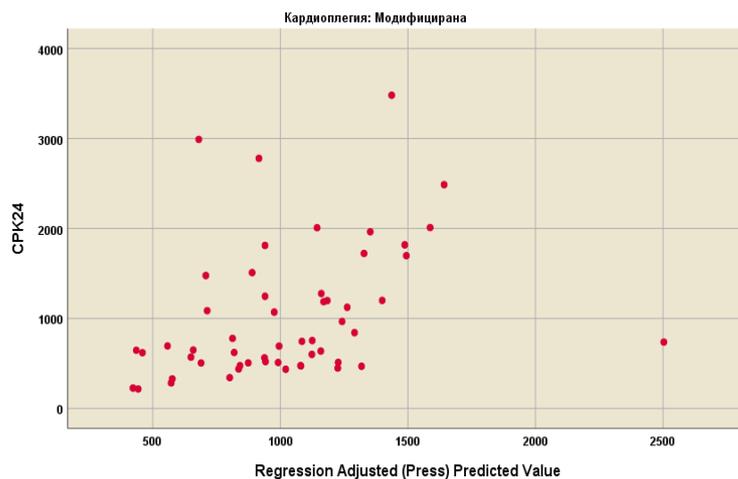
- Увеличението на СРК с 1 U/L води до средностатистическо увеличение на СРК24 с около 1,937 U/L;

- Увеличението на СРК0 с 1 U/L води до средностатистическо увеличение на СРК24 с около 1,055 U/L;
- Увеличението на КлАо с 1 минута води до средностатистическо увеличение на СРК24 с около 8,672 U/L.

Стойността на коефициента на детерминация ( $R^2$ ) 0,256 означава, че според изследвания модел трите показателя определят около 26% от вариациите на СРК24. Малката сила на модела се наблюдава и на диаграмата на разсейване между реалните и предиктирани стойности на СРК24 (фиг. 37).

Стъпка	Предиктори	Нестандартизирани коефициенти		Стандар-тизирани коефициенти	P
		B	Std. Error	$\beta$	
1	Constant	-425,192	430,441		0,328
	СРК	1,937	1,135	0,216	0,094
	СРК0	1,055	0,446	0,338	0,022
	КлАо	8,672	8,499	0,150	0,312

Таблица 28: Регресионни коефициенти на множествения регресионен модел между СРК24 и изследваните предиктивни фактори, модифицирана кардиоплегия



Фигура 37: Диаграма на разсейване между реалните и предиктирани стойности на СРК24, модифицирана кардиоплегия

**10. Определяне зависимостта на креатининфосфокиназа MB24 от креатининфосфокиназа MB предоперативно, креатининфосфокиназа MB след извеждането в интензивно отделение и времето за клампаж на аортата**

**А. За пациентите подложени на аортно клапно протезиране**

*Класическа кардиоплегия*

Проведеният множествен линеен регресионен анализ (процедура Backward) показва, че съществува сигнификантна зависимост ( $R^2=0,107$ ,  $p=0,048$ ) на MB24 от изследваните предиктивни фактори, която на стъпка 1 се описва от регресионно уравнение със следните параметри (КлАо е отпаднало):

$$\mathbf{MB24 = 16,664 + 0,521MB + 0,352MB0}$$

където MB24 е MB фракцията на 24-ия час след извеждането в интензивно отделение, MB - MB фракцията предоперативно, MB0 е MB фракцията след извеждането в реанимация.

От стандартизираните коефициенти  $\beta$  (табл. 29) се вижда, че най-голямо влияние върху MB24 оказва MB0, следвана от MB.

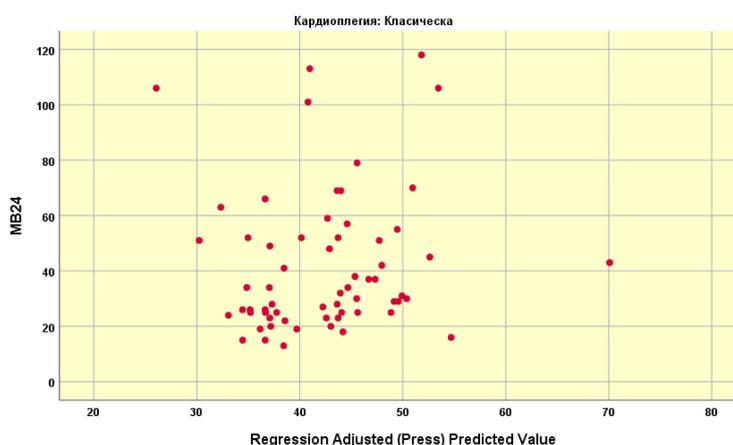
Получените стойности на нестандартизираните коефициенти дават информация относно това, че:

- Увеличението на MB с 1 U/L води до средностатистическо увеличение на MB24 с около 0,521 U/L;
- Увеличението на MB0 с 1 U/L води до средностатистическо увеличение на MB24 с около 0,352 U/L.

Стойността на коефициента на детерминация ( $R^2$ ) 0,107 означава, че според изследвания модел двата показателя определят около 11% от вариациите на MB24. Малката сила на модела се наблюдава и на диаграмата на разсейване между реалните и предиктирани стойности на MB24 (фиг. 38).

Стъпка	Предиктори	Нестандартизирани коефициенти		Стандар-тизирани коефициенти	Р
		В	Std. Error	β	
1	Constant	16,664	10,758		0,127
	МВ	0,521	0,369	0,182	0,163
	МВ0	0,352	0,176	0,257	0,051

Таблица 29: Регресионни коефициенти на множествения регресионен модел между МВ24 и изследваните предиктивни фактори, класическа кардиоплегия



Фигура 38: Диаграма на разсейване между реалните и предиктирани стойности на МВ24, класическа кардиоплегия

### Модифицирана кардиоплегия

След елиминирание на екстремните стойности на МВ24 бе проведен множествен линеен регресионен анализ (процедура Backward) който показва, че съществува сигнификантна зависимост ( $R^2=0,269$ ,  $p<0,001$ ) на МВ24 от изследваните предиктивни фактори, която на стъпка 2 се описва от регресионно уравнение със следните параметри:

$$\mathbf{МВ24 = 23,497 - 0,153МВ + 0,301МВ0 - 0,054КлАо}$$

където МВ24 е МВ фракцията на 24-ия час след извеждането в интензивно отделение, МВ е предоперативната МВ фракция, МВ0 е МВ фракцията след извеждането в реанимация, а КлАо - времето за клампаж на аортата.

От стандартизираните коефициенти  $\beta$  (табл. 30) се вижда, че най-голямо влияние върху МВ24 оказва МВ0, следвана от МВ, а най-слабо – от КлАо.

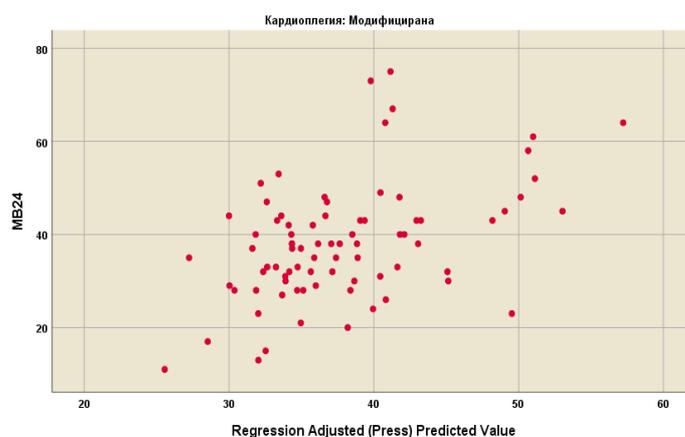
Получените стойности на нестандартизираните коефициенти дават информация относно това, че:

- Увеличението на MB с 1 U/L води до средностатистическо намаление на MB24 с около 0,153 U/L;
- Увеличението на MB0 с 1 U/L води до средностатистическо увеличение на MB24 с около 0,301 U/L;
- Увеличението на КлАо с 1 минута води до средностатистическо намаление на MB24 с около 0,054 U/L.

Стойността на коефициента на детерминация ( $R^2$ ) 0,269 означава, че според изследвания модел трите показателя определят около 27% от вариациите на MB24. Сравнително малката сила на модела се наблюдава и на диаграмата на разсейване между реалните и предиктирани стойности на MB24 (фиг. 39).

Стъпка	Предиктори	Нестандартизирани коефициенти		Стандар-тизирани коефициенти	p
		B	Std. Error	$\beta$	
2	Constant	23,497	7,487		0,003
	MB	-0,153	0,124	-0,129	0,221
	MB0	0,301	0,062	0,512	<0,001
	КлАо	-0,054	0,098	-0,058	0,585

Таблица 30: Регресионни коефициенти на множествения регресионен модел между MB24 и изследваните предиктивни фактори, модифицирана кардиоплегия



Фигура 39: Диаграма на разсейване между реалните и предиктирани стойности на MB24, модифицирана кардиоплегия

## Б. За пациентите подложени на коронарна реваскуларизация

### *Класическа кардиоплегия*

След елиминирание на екстремните стойности бе проведен множествен линеен регресионен анализ (процедура Backward) който показва, че съществува сигнификантна зависимост ( $R^2=0,303$ ,  $p=0,002$ ) на MB24 от изследваните предиктивни фактори, която на стъпка 1 се описва от регресионно уравнение със следните параметри:

$$\mathbf{MB24 = -15,782 - 0,183MB + 0,862MB0 + 0,353КлАо}$$

където MB24 е MB фракцията на 24-ия час след извеждането в интензивно отделение, MB - MB фракцията предоперативно, MB0 е MB фракцията след извеждането в реанимация, а КлАо - времето за клампаж на аортата.

От стандартизираните коефициенти  $\beta$  (табл. 31) се вижда, че най-голямо влияние върху MB24 оказва MB0, следвано от КлАо и MB.

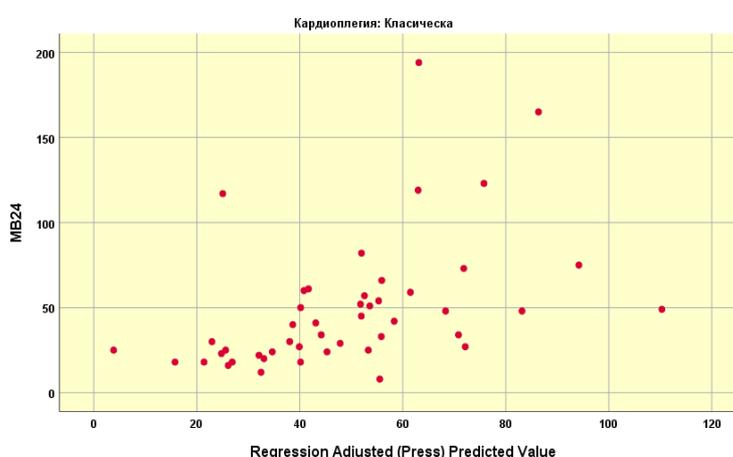
Получените стойности на нестандартизираните коефициенти дават информация относно това, че:

- Увеличението на MB с 1 U/L води до средностатистическо намаление на MB24 с около 0,183 U/L;
- Увеличението на MB0 с 1 U/L води до средностатистическо увеличение на MB24 с около 0,862 U/L;
- Увеличението на КлАо с 1 минута води до средностатистическо увеличение на MB24 с около 0,353 U/L.

Стойността на коефициента на детерминация ( $R^2$ ) 0,303 означава, че според изследвания модел трите показателя определят около 30% от вариациите на MB24. Умерената сила на модела се наблюдава и на диаграмата на разсейване между реалните и предиктирани стойности на MB24 (фиг. 40).

Стъпка	Предиктори	Нестандартизирани коефициенти		Стандар-тизирани коефициенти	Р
		B	Std. Error	β	
1	Constant	-15,782	23,231		0,501
	MB	-0,183	0,402	-0,061	0,651
	MB0	0,862	0,224	0,527	<0,001
	КлАо	0,353	0,423	0,111	0,409

Таблица 31: Регресионни коефициенти на множествения регресионен модел между MB24 и изследваните предиктивни фактори, класическа кардиоплегия



Фигура 40: Диаграма на разсейване между реалните и предиктирани стойности на MB24, класическа кардиоплегия

### Модифицирана кардиоплегия

След елиминирание на екстремните стойности на MB24 бе проведен множествен линеен регресионен анализ (процедура Backward) който показва, че съществува сигнификантна зависимост ( $R^2=0,144$ ,  $p=0,021$ ) на MB24 от изследваните предиктивни фактори, която на стъпка 2 се описва от регресионно уравнение със следните параметри (MB е отпаднала):

$$MB24 = 1,781 - 0,088MB0 + 1,002КлАо$$

където MB24 е MB фракцията на 24-ия час след извеждането в интензивно отделение, MB0 е MB фракцията след извеждането в реанимация, а КлАо - времето за клампаж на аортата.

От стандартизираните коефициенти  $\beta$  (табл. 32) се вижда, че най-голямо влияние върху MB24 оказва КлАо, следвана от MB0.

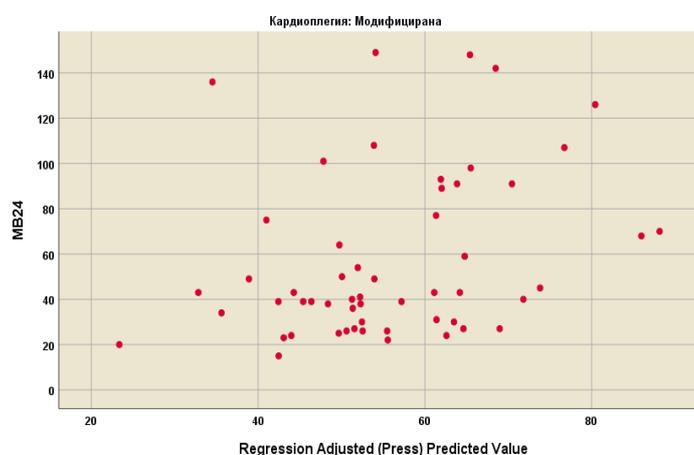
Получените стойности на нестандартизираните коефициенти дават информация относно това, че:

- Увеличението на MB0 с 1 U/L води до средностатистическо намаление на MB24 с около 0,088 U/L;
- Увеличението на КлАо с 1 минута води до средностатистическо увеличение на MB24 с около 1,002 U/L.

Стойността на коефициента на детерминация ( $R^2$ ) 0,144 означава, че според изследвания модел двата показателя определят около 14% от вариациите на MB24. Малката сила на модела се наблюдава и на диаграмата на разсейване между реалните и предиктирани стойности на MB24 (фиг. 41).

Стъпка	Предиктори	Нестандартизирани коефициенти		Стандар-тизирани коефициенти	P
		B	Std. Error	$\beta$	
2	Constant	1,781	24,385		0,942
	MB0	-0,088	0,281	-0,043	0,754
	КлАо	1,002	0,351	0,390	0,006

Таблица 32: Регресионни коефициенти на множествения регресионен модел между MB24 и изследваните предиктивни фактори, модифицирана кардиоплегия



Фигура 41: Диаграма на разсейване между реалните и предиктирани стойности на MB24, модифицирана кардиоплегия

## VI. Обсъждане

Възможностите на сърдечната хирургия, неминуемо нарастват след епохалното въвеждане в практиката на машината за екстракорпорална циркулация през 1953г. от J. H. Gibbon (159). С придобиването на опит от хирурзите, нараства и тяхната непрекъсната жажда за разширяване на обхвата на заболяванията подлежащи на оперативна корекция. В исторически план са разработени множество кардиопротективни решения, но използването на кардиоплегия остава златен стандарт за успешно провеждане на кардиохирургично лечение. Въвеждането на кардиоплегичните разтвори успява коренно да промени оперативния подход при сърдечните операции. Терминът кардиоплегия е въведен за първи път от Lam през 1957 г (78). Разработени са множество кардиоплегии, но няма унифицирана практика за използването им. Това вероятно се корени в несъвършенството на нито един от разтворите, което от своя страна предоставя изключителни възможности в областта за разработване на нови разтвори, чрез които да се подобряват периперативните резултати.

Позовавайки се на постулатите за миокардна протекция и непрекъснатото желание за усъвършенстване в клиника по кардиохирургия при УМБАЛ „Св. Анна“ се възприе основната сентенция на вече утвърдената кардиоплегия на проф. Педро дел Нидо. В желанието си да опростим интраоперативната експлоатация на кардиоплегичното решение на дел Нидо, детайлно проучихме всички налични аспекти на неговите фармакологични съставки. Разгледахме историческото развитие на миокардната протекция и констатирахме, че наличието на Ca<sup>2+</sup> йони в кардиоплегичните разтвори играе ключова роля относно периперативен стъннинг, необходимост от инотропна подкрепа и сериозни ритъмни нарушения. Разгледахме задълбочено предложените модификации на дел Нидо кардиоплегията, които показват чудесни резултати.

Продължителната мода в последните десетилетия се опита да наложи кръвната кардиоплегия като превъзходния избор за сигурна миокардна

протекция. През 1996 г. д-р Филип Менаше официално повдига въпроса „защо се нуждаем от всичката тази вода?“ (160). В Италия, съвместно с Calafiore, докладват концепцията за кардиоплегия с минимална хемодилуция на кръвта, целяща подобряване на реологичните свойства плегичния разтвор. Независимо от нея, в световен мащаб все още съревнованието между институциите използващи кръвна и тези използващи кристалоидна плегия не позволи налагането ѝ като единствен избор. Няколко проучвания, публикувани през 80-те и 90-те години, не показват съществени разлики между типа кардиоплегия -кръвна спрямо кристалоидна, температурата на разтвора (студен, хладък или топъл) или чрез прилагане (антеградно спрямо ретроградно) на кардиоплегията, независимо от това все още се обсъжда кой тип кардиоплегия е по-добър за защита на миокарда по време на сърдечен арест ( 161-165 ). В редица проучвания на кръвната кардиоплегия се разглеждат именно нейните позитиви, а като водещи се посочват нейните буферни свойства и най-вече транспортната функция за кислород от еритроцитите. Първите опити за редуциране на кръвната компонента при подобряване на миокардната протекция прави именно проф. дел Нидо, като променя съотношението кръв/кардиоплегичен разтвор от 4/1 при класическа кръвна плегия до 1/5 за неговия разтвор. В стремежа си да продължим да работим с кристалоидна кардиоплегия, ние елиминирахме кръвната компонента на разтвора утвърден от проф. Педро дел Нидо. За да увеличим буферния капацитет на плегията, добавихме допълнително количество с допълнително количество  $\text{NaHCO}_3$ .

От друга страна се задълбочихме върху другият базисен факт от позитивите посочени при кръвната плегия, а именно кислородната доставка. Тук съществена роля изигра именно решението на дел Нидо. В публикациите проучващи кардиоплегичният му разтвор е посочено именно по-дългото време на сигурен сърдечен арест между отделните инфузии, в сравнение с други разтвори, а резултатите са впечатляващи (166-168). От тук може на се направи изводът, че кислородът пренесен с кръвта, участва основно в първите няколко минути след инфузията, поради факта че последващата доставка до миоцитите е значително отложена във времето. Неговото решение значително наруши основните стълбове на които се позоваваха привържениците на кръвната

кардиоплегия. Друг аспект, който допълнително насочи нашите усилия за разработка на модифицирания разтвор се позовава на добре познатият факт за всички кардиохирурзи, а именно екстракардиалният коронарен кръвоток(169), като повечето от екстракардиалните анастомози произхождат от артерии, които захранват перикарда(170). Припомняйки си този факт, позовавайки се на идеята че кардиоплегията на дел Нидо осигурява кислород основно в първите няколко минути от своята инфузия и добавяйки допълнително буферни агенти, установихме че елиминирането на кръвната компонента от кардиоплегичния разтвор няма негативно въздействие върху възстановителния процес и не представлява допълнителен риск за пациента. По този начин се оформи крайният състав на нашият кардиоплегичен разтвор. Взе се съгласие на етичната комисия на УМБАЛ 'Св. Анна' и се започна клиникоепидемиологично проучване на разтвора. След регистриране на добри резултати, постепенно се въведе в ежедневната практика на клиниката.

Качествата на кардиоплегичния разтвор първоначално бяха изследвани при пациенти с ИБС. Изборът на таргетно проучваната популация е съвсем целенасочен, поради изначално увредения миокард при този тип сърдечно заболяване. Това от своя страна изисква безупречна миокардна протекция, която не търпи никакви компромиси. При сравними изходни показатели при двете терапевтични групи прави впечатление, сигнификантно по-дългото клампажно време при пациентите третирани с MDN  $59,75 \pm 13,13$  срещу  $47,76 \pm 11,60$  за KN,  $p < 0,001$ . Разликата в продължителността на клампажа е продиктувана от нарастване на комплексността на класическите кардиохирургични операции и от индивидуалния опит на опериращия хирург. Независимо от по-дългото време на исхемия при групата с MDN, прави впечатление редуцираната необходимост от допълнителна доза кардиоплегия. Резултатите не постигат статистическа значимост, като допълнителна плегия е необходима при 29 пациента (48,3%) в групата с MDN, срещу 33 пациента (60%) при тези третирани с KN  $p = 0,262$ . Тези данни в голяма степен потвърждават резултатите от проучваният както на DN кардиоплегията, така и на предходните модификации(146-151).

Сигнификантна разлика се наблюдава при необходимостта от инотропна подкрепа и използване на IABP. При класическата кардиоплегия значимо повече е необходимостта в умерени и високи дози, съответно 30 пациента (54,5%) и 16 пациента (29,1%) срещу 22 пациента (36,7%) и 7 пациента (11,7%) в групата третирана с модифицираната  $p < 0,001$ . Честотата на използване на IABP в групата с KN е сигнификантно по-висока 12 пациента (21,8%) спрямо групата третирана с MDN- 4-ма пациенти (6,7%)  $p = 0,029$ . Сигнификантна разлика се наблюдава и при броя пациенти при които въобще не е била необходима инотропна поддръжка (31 пациента (51,7%) в групата с MDN срещу 9 пациента (16,4%) с KN  $p < 0,001$ ). МВ фракцията бележи сигнификантно повишение при извеждане в реанимацията спрямо предоперативните си стойности, но след това се наблюдава статистически значим спад при класическата кардиоплегия и спад, но само в алгебричен план при модифицираната. Статистически достоверно различие между двете кардиоплегии се наблюдава единствено при извеждане в реанимация. По-висока средна стойност се наблюдава в групата с модифицирана кардиоплегия  $67,64 \pm 16,40$  срещу  $62,75 \pm 32,06$  при KN, като  $p = 0,045$ . Новопоявило се предсърдно мъждене, периперативен миокарден инфаркт и вътреболнична смъртност се наблюдават по-често в групата третирана с KN, но не показват статистическа значимост. При останалите изследвани характеристики не се наблюдава значима разлика. Изложените данни потвърждават резултатите от предходните проучвания, което доказва надеждността и ефективността на кардиоплегичния разтвор при пациенти с исхемична болест на сърцето(146-151).

Беше необходимо допълнителна яснота в качествата на кардиоплегичен разтвор, поради което проучването бе усложнено с изследване на друга есенциална група за потвърждаване на ефективността на разтвора, а именно пациенти с хипертофия на миокарда. С цел да се тълкуват правилно резултатите от изследването, в него бяха включени пациенти подложени на изолирана хирургия на аортната клапа. Изключени бяха случаите с утежнява исхемична патология, както и тези подложени на комбинирана оперативна интервенция, поради риск от замъгляване на резултатите. В изследването бяха включени всички пациенти подложени на AVR за проучвания период.

Статистически сравнимите демографски показатели поставят коректна основа за последващите сравнения. От изходните показатели прави впечатление сигнификантната разлика в средния и пиковия градиент на аортна клапа, изходната стойност на МВ фракцията и стойността на креатининовия клирънс които са сигнификантно завишени в групата третирана с MDN, а честотата на предсърдно мъждане е сигнификантно по-голяма в групата работена с KN. Отново прави впечатление сигнификантно по-дългото клампажно време в групата третирана с MDN  $64,33 \pm 15,43$  срещу  $59,25 \pm 13,9$  за групата с KN,  $p=0,029$ . Не се постига сигнификантна разлика при необходимостта от използване на допълнителна доза кардиоплегия. Сигнификантна разлика се наблюдава при необходимостта от инотропна подкрепа, като при класическата кардиоплегия значимо по-голяма е необходимостта от умерени дози катехоламини в групата с KN 22-ма пациента (32,8%) срещу 7 пациента (8,2%) в групата с MDN,  $p<0,001$ . Сигнификантна разлика се наблюдава и при броя пациенти при които въобще не е била необходима инотропна поддръжка (77 пациента (90,6%) в групата с MDN срещу 44 пациента (65,7%) с KN  $p<0,001$ ). Креатининфосфокиназата и нейната МВ фракцията бележат сигнификантно повишение при извеждане в реанимацията спрямо предоперативните си стойности в групата третирана с MDN. Средната стойност на креатининфосфокиназата при пациентите протектирани с MDN е  $649,38 \pm 292,66$  срещу  $509,11 \pm 262,14$  в групата с KN,  $p<0,001$ . Средната стойност на МВ фракцията при пациентите протектирани с MDN е  $68,32 \pm 22,21$  срещу  $50,55 \pm 18,93$  в групата с KN,  $p<0,001$ . Престоят в интензивно отделение, както и болничния престой са статистически по-дълги в групата третирана с KN. Средната стойност на престоя в интензивно отделение в дни е съответно  $5,22 \pm 2,69$  при KN, срещу  $3,86 \pm 2,89$ ,  $p<0,001$ . Средният болничен престой в дни за групата третирана с KN е  $11,99 \pm 3,03$  срещу  $11,11 \pm 3,48$  за тези работени с MDN,  $p=0,02$ . При останалите изследвани характеристики не се наблюдава значима разлика.

Добрите първоначални резултати допълнително засилиха интереса на нашата институция, като към днешна дата кардиопротективният разтвор е рутинно въведен в нашата практика. Предстоят допълнителни изследвания, целта на

които ще бъде евентуално доказване на превъзходство на модифицираният дел Нидо кардиоплегичен разтвор.

## **VII. Изводи**

### **Общи**

- Използваният в проучването модифициран кардипротективен разтвор на професор дел Нидо се доказва като достатъчно ефективен и абсолютно безвреден и при двете изследвани оперативни интервенции.
- Резултатите от клиничните изследвания показаха, че и при двата типа интервенции модифицираният дел Нидо разтвор сигнификантно редуцира необходимостта от инотропна подкрепа в ранния постоперативен период.
- И при двата типа оперативни интервенции се наблюдава статистически значимо увеличение на стойностите на инициалната постоперативна MB фракция на креатининфосфокиназата, в случаите третирани с MDN, която бързо претърпява обратно развитие още на 24 постоперативен час.
- При двата типа оперативни интервенции, използването на модифицирана дел Нидо кардиоплегия показва редуциране на използваната доза, но в това проучване не се достига статически значима достоверност.

### **Аортно клапно протезиране**

- При пациентите, подложени на аорно клапно протезиране, използването на модифицирана дел Нидо кардиоплегия сигнификантно скъсява средният престоят в интензивно отделение, както и средният болничен престой.
- При пациентите, подложени на аорно клапно протезиране, се наблюдава статистически значимо увеличение на стойностите на инициалната постоперативна креатининфосфокиназа, в случаите третирани с MDN,

която бързо претърпява обратно развитие още на 24 постоперативен час.

### **Коронарна реваскуларизация**

- При пациентите подложени на коронарна реваскуларизация, сигнификантно се намалява честотата на използване на интрааортна балонна помпа I.A.V.P (механична сърдечна поддръжка)

### **VIII. Приноси на дисертационния труд**

1. Разгледани са и са илюстрирани основните техники за миокардна протекция, като са цитирани множество резултати от техни проучвания.
2. Представена е иновативна модификация на дел Нидо кардиоплегичен разтвор, чиито аналог не е представен в литературата до момента.
3. Изследвани и анализирани са предимствата и недостатъците на модификацията, като за целта се сравнява с една от утвърдените класически кардиоплегии.
4. Обсъдени са множество научни разработки и публикации след използване както на класически дел Нидо разтвори, така и на техни модификации.

### **IX. Заключение**

Доказателствата от този труд предполагат, че употребата на модифицирана кардиоплегична миокардна протекция на del Nido в рутинната практика при възрастни пациенти подложени на аортно клапно протезиране или коронарна хирургия, може да бъде безопасна и да доведе до сравними клинични резултати, както и да рационализира хирургичния работен процес. Тенденцията за редуцирана честота на новопоявило се постоперативно ритъмно нарушение, постоперативен миокарден инфаркт, полиорганна недостатъчност и вътреболнична смъртност трябва да бъде проучена още по-детайлно, което да затвърди превъзходството на миокардната защита с модифицирания разтвор на професор дел Нидо. Допълнителен интерес представлява изследването на разтвора при по-комплексни случаи, където миокардната протекция би била с

още по-голяма значимост за изхода от оперативната интервенция. Необходими са бъдещи, проспективни и дългосрочни проучвания, за да се изследват приложенията на MDN кардиоплегия и да се потвърдят настоящи заключения.

#### **Х. Библиография**

1. Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, et al.: Cadiac Surgery in Germany During 2007: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008, 56:328-36
2. Trummer G, Beyersdorf F: [Heart Surgery in the Elderly]. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130:731-4
3. Ghanta RK, Shekar PS, McGurk S, Rosborough DM, Aranki SF. Long-term survival and quality of life justify cardiac surgery in the very elderly patient. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011; 92(3):851–857.
4. Nicolini F, Agostinelli A, Vezzani A, et al. The evolution of cardiovascular surgery in elderly patient: a review of current options and outcomes. *BioMed Research International*. 2014;2014:10 pages.736298
5. Chambers DJ, Fallouh HB. Cardioplegia and cardiac surgery: pharmacological arrest and cardioprotection during global ischemia and reperfusion. *Pharmacology & Therapeutics*. 2010;127(1):41–52.
6. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 22;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2021 Apr 20;77(15):1958-1959. PMID: 33309175; PMCID: PMC7755038.
7. Roth G.A., Forouzanfar M.H., Moran A.E. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015; 372:1333–1341.
8. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division *World Population Ageing 2019: Highlights*. ST/ESA/SER.A/430.
9. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division *World Population Prospects 2019: Highlights*. ST/ESA/SER.A/423.
10. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006, 3(11): e442.

11. EHN ESC Fighting cardiovascular disease – a blueprint for EU action, June 2020
12. Flack J.M., Kvasnicka J.H., Gardin J.M., Gidding S.S., Manolio T.A., Jacobs D.R. Anthropometric and physiologic correlates of mitral valve prolapse in a biethnic cohort of young adults: the CARDIA study. *Am Heart J.* 1999; 138:486–492.
13. Freed L.A., Levy D., Levine R.A. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med.* 1999; 341:1–7.
14. Avierinos J.-F., Gersh B.J., Melton L.J. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation.* 2002; 106:1355–1361.
15. Nienaber C.A., Fattori R., Mehta R.H. Gender-related differences in acute aortic dissection. *Circulation.* 2004; 109:3014–3021.
16. Cheitlin M.D. Pathophysiology of valvular aortic stenosis in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol.* 2003; 12:173–177.
17. [www.nsi.bg/bg/content/3351](http://www.nsi.bg/bg/content/3351)
18. "Human Anatomy & Physiology" Pearson (2017)
19. "Medical Physiology" Elsevier (2016)
20. "Principles of Anatomy and Physiology" Wiley (2014)
21. Catterall WA. Cellular and molecular biology of voltage-gated sodium channels. *Physiol Rev* 1992;72: S15–S48.
22. Whalley DW, Wendt DJ, Starmer CF, Rudy Y, Grant AO.. Voltage-independent effects of extracellular K<sup>+</sup> on the Na<sup>+</sup> current and phase 0 of the action potential in isolated cardiac myocytes. *Circ Res* 1994;75:491–502.
23. Maltsev VA, Sabbah HN, Higgins RSD, Silverman N, Lesch M, Undrovinas AI. Novel, ultraslow inactivating sodium current in human ventricular cardiomyocytes. *Circulation* 1998 ; 98 :2545–2552.
24. Neubauer S. The failing heart—An engine out of fuel. *New England Journal of Medicine.* 2007; 356:1140-1151
25. Fell DA, Sauro HM. Metabolic control analysis. The effects of high enzyme concentrations. *European Journal of Biochemistry.* 1990; 192:183-187
26. Houtkooper RH, Canto C, Wanders RJ, Auwerx J. The secret life of nad: An old metabolite controlling new metabolic signaling pathways. *Endocrine Reviews.* 2010; 31:194-223

27. Taegetmeyer H, Young M, Lopaschuk G. Assessing cardiac metabolism. A scientific statement from the American heart association. *Circulation Research*. 2016; 118:1659-1701
28. Lopaschuk GD, Collins-Nakai RL, Itoi T. Developmental changes in energy substrate use by the heart. *Cardiovasc Res*. 1992; 26:1172–80.
29. Ritterhoff J, Tian R. Metabolism in cardiomyopathy: every substrate matters. *Cardiovasc Res*. 2017; 113:411–21.
30. Knupfer C, Beckstein C. Structure, function and behavior of computational models in system biology. *BMC Systems Biology*. 2013; 7:43
31. Taegetmeyer H, Young M, Lopaschuk G. Assessing cardiac metabolism. A scientific statement from the American heart association. *Circulation Research*. 2016; 118:1659-1701
32. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiological Reviews*. 2010; 90:207-258
33. Ingwall JS. *ATP and the Heart*. Norwell, MA: Kluwer Academic; 2002
34. Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodelling. *Cardiovascular Research*. 2009; 81:412-419
35. Taegetmeyer H, Young M, Lopaschuk G. Assessing cardiac metabolism. A scientific statement from the American heart association. *Circulation Research*. 2016; 118:1659-1701
36. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Energy metabolism in heart failure. *The Journal of Physiology*. 2004; 555:1-13
37. Yokoyama M, Yagyu H, Hu Y, Seo T, Hirata K, Homma S, et al. Apolipoprotein B production reduces lipotoxic cardiomyopathy: Studies in heart specific lipoprotein lipase transgenic mouse. *Journal of Biological Chemistry*. 2004; 279: 4204-4211
38. Recchia FA, Osorio JC, Chandler MP, Xu X, Panchal AR, Lopaschuk GD, et al. Reduced synthesis of NO causes marked alterations in myocardial substrate metabolism in conscious dogs. *American Journal of Physiology—Endocrinology and Metabolism*. 2002; 282:197-206

39. Koonen DP, Glatz JF, Bonen A, Luiken JJ. Long-chain fatty acid uptake and FAT/CD36 translocation in heart and skeletal muscle. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2005;1736 :163-180
40. Luiken JJ, Willems J, van der Vusse GJ, Glatz JF. Electrostimulation enhances FAT/CD36-mediated long-chain fatty acid uptake by isolated rat cardiac myocytes. *American Journal of Physiology—Endocrinology and Metabolism*. 2001; 281: 704-712
41. Jaswal JS, Keung W, Wang W, Ussher JR, Lopaschuk GD. Targeting fatty acid and carbohydrate oxidation—A novel therapeutic intervention in the ischemic and failing heart. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2011; 1813:1333-1350
42. Kampf JP, Parmley D, Kleinfeld AM. Free fatty acid transport across adipocytes is mediated by an unknown membrane protein pump. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. 2007; 293: E1207-E1214
43. Luiken JJ, Koonen DP, Willems J, Zorzano A, Becker C, Fischer Y, et al. Insulin stimulates long-chain fatty acid utilization by rat cardiac myocytes through cellular redistribution of FAT/CD36. *Diabetes*. 2002; 51: 3113-3119
44. Schulze PC, Drosatos K, Goldberg IJ. Lipid use and misuse by the heart. *Circ Res*. 2016; 118: 1736–51.
45. Young LH, Russell RR, Yin R, Caplan MJ, Ren J, Bergeron R, et al. Regulation of myocardial glucose uptake and transport during ischemia and energetic stress. *Am J Cardiol*. 1999; 83:25–30.
46. Barger PM, Kelly DP. Fatty acid utilization in the hypertrophied and failing heart: molecular regulatory mechanisms. *Am J Med Sci*. 1999; 318:36–42.
47. Dávila-Román VG, Vedala G, Herrero P, de las Fuentes L, Rogers JG, Kelly DP, et al. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:271–7.
48. Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodelling. *Cardiovascular Research*. 2009; 81:412-419
49. Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st century. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010; 298:E141–5.
50. Abel ED. Glucose transport in the heart. *Front Biosci*. 2004; 9:201–15.
51. Montessuit C, Lerch R. Regulation and dysregulation of glucose transport in cardiomyocytes. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1833:848–56.

52. Stockli J, Fazakerley D, James D. GLUT4 exocytosis. *Journal of Cell Science*. 2011; 124: 4147-4159
53. Shao D, Tian R. Glucose transporters in cardiac metabolism and hypertrophy. *Compr Physiol*. 2015; 6:331–51
54. Sugden MC, Langdown ML, Harris RA, Holness MJ. Expression and regulation of pyruvate dehydrogenase kinase isoforms in the developing rat heart and in adulthood: role of thyroid hormone status and lipid supply. *Biochem J*. 2000; 352:731–8.
55. Pereira RO, Wende AR, Olsen C, Soto J, Rawlings T, Zhu Y, et al. GLUT1 deficiency in cardiomyocytes does not accelerate the transition from compensated hypertrophy to heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2014; 72:95–103.
56. Sivitz WI, Lund DD, Yorek B, Grover-McKay M, Schmid PG. Pretranslational regulation of two cardiac glucose transporters in rats exposed to hypobaric hypoxia. *Am J Physiol*. 1992; 263: 562–9.
57. Huang Y, Lei L, Liu D, Jovin I, Russell R, Johnson RS, et al. Normal glucose uptake in the brain and heart requires an endothelial cell-specific HIF-1 $\alpha$ -dependent function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109:17478–83.
58. Tran DH, Wang ZV. Glucose metabolism in cardiac hypertrophy and heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8:e012673.
59. Zhang S, Hulver MW, McMillan RP, Cline MA, Gilbert ER. The pivotal role of pyruvate dehydrogenase kinases in metabolic flexibility. *Nutr Metab (Lond)*. 2014; 11:10. doi: 10.1186/1743-7075-11-10
60. Wilson JE. Isozymes of mammalian hexokinase: structure, subcellular localization and metabolic function. *J Exp Biol*. 2003; 206:2049–57. doi: 10.1242/jeb.00241
61. Southworth R, Davey KA, Warley A, Garlick PB. A reevaluation of the roles of hexokinase I and II in the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:H378–86. doi: 10.1152/ajpheart.00664.2006
62. Smeele KM, ter Horst LH, Koeman A, Heikkinen S, Laakso M, Weber NC, et al. The effect of standard chow and reduced hexokinase II on growth, cardiac and skeletal muscle hexokinase and low-flow cardiac ischaemia-reperfusion injury. *Lab Anim*. 2011; 45:160–6.

63. McCormack JG, Denton RM. Influence of calcium ions on mammalian intramitochondrial dehydrogenases. *Methods in Enzymology*. 1989; 174:95-118
64. Piao L, Fang YH, Kubler MM, Donnino MW, Sharp WW. Enhanced pyruvate dehydrogenase activity improves cardiac outcomes in a murine model of cardiac arrest. *PLoS ONE*. 2017; 12: e0185046. doi: 10.1371/journal.pone.0185046
65. Magadum A, Singh N, Kurian AA, Munir I, Mehmood T, Brown K, et al. Pkm2 regulates cardiomyocyte cell cycle and promotes cardiac regeneration. *Circulation*. 2020; 141:1249–65.
66. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiological Reviews*. 2010; 90:207-258
67. Shibayama J, Yuzyuk TN, Cox J, Zaitsev AV, et al. Metabolic remodeling in moderate synchronous versus dyssynchronous pacing-induced heart failure; integrated metabolomics and proteomics study. *PLoS One*. 2015;10(3):32
68. Clark RJ, McDonough PM, Swanson E, Trost SU, Suzuki M, Fukuda M, et al. Diabetes and the accompanying hyperglycemia impairs cardiomyocyte calcium cycling through increased nuclear O-GlcNAcylation. *The Journal of Biological Chemistry*. 2003;278: 44230-44237
69. Hu Y, Belke D, Suarez J, Swanson E, Clark R, Hoshijima M, et al. Adenovirusmediated overexpression of O-GlcNAcase improves contractile function in the diabetic heart. *Circulation Research*. 2005; 96:1006-1013
70. Romano S, Valayannopoulos V, Touati G, Jais JP, Rabier D, de Keyzer Y, et al. Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation. *The Journal of Pediatrics*. 2014;156 :128-134
71. Sun H, Olson KC, Gao C, Prosdocimo DA, Zhou M, Wang Z, et al. Catabolic defect of branched-chain amino acids promotes heart failure. *Circulation*. 2016; 133:2038–49.
72. Nie C, He T, Zhang W, Zhang G, Ma X. Branched chain amino acids: beyond nutrition metabolism. *Int J Mol Sci*. 2018; 19:954. doi: 10.3390/ijms19040954
73. Li T, Zhang Z, Kolwicz SC Jr, Abell L, Roe ND, Kim M, et al. Defective branched-chain amino acid catabolism disrupts glucose metabolism and

- sensitizes the heart to ischemia-reperfusion injury. *Cell Metab.* 2017; 25:374–85.
74. Hu J, Nie Y, Chen S, Xie C, Fan Q, Wang Z, et al. Leucine reduces reactive oxygen species levels via an energy metabolism switch by activation of the mTOR-HIF-1 $\alpha$  pathway in porcine intestinal epithelial cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2017; 89:42–56.
  75. Lian K, Guo X, Wang Q, Liu Y, Wang RT, Gao C, et al. PP2Cm overexpression alleviates MI/R injury mediated by a BCAA catabolism defect and oxidative stress in diabetic mice. *Eur J Pharmacol.* 2020; 866:172796. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172796
  76. Britannica, The Editors of Encyclopaedia. "tricarboxylic acid cycle". *Encyclopedia Britannica*, 16 May. 2013, <https://www.britannica.com/science/tricarboxylic-acid-cycle>. Accessed 3 February 2022.
  77. Sánchez-García FJ, Pérez-Hernández CA, Rodríguez-Murillo M and Moreno-Altamirano MMB. The Role of Tricarboxylic Acid Cycle Metabolites in Viral Infections. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021; 11:725043. doi: 10.3389/fcimb.2021.725043
  78. Lam, C. R., Gahagan, T., Sergant, C., and Green, E. Clinical experiences with Induced cardiac arrest during intracardiac surgical procedures. *Ann. Surg.* 1957; 146, 439–449.
  79. Ringer, S. A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. *J. Physiol.* 1883; 4, 29–42.
  80. Moore, B. (1911). In memory of Sidney Ringer [1835-1910]: some account of the fundamental discoveries of the great pioneer of the bio-chemistry of crystallo-colloids in living cells. *Biochem. J.* 5, i.b3-xix.
  81. Hering, H. E. Quoted by Wiggers, C. J. Defibrillation of the ventricles. *Circ. Res.* 1953; 1, 191–199.
  82. Hooker, D. R. On the recovery of the heart in electric shock. *Am. J. Physiol.* 1929; 91, 305–328.
  83. Wilde AA, Aksnes G. Myocardial potassium loss and cell depolarisation in ischaemia and hypoxia. *Cardiovasc Res.* 1995 Jan;29(1):1-15.

84. Montgomery, A. V., Prevedel, A. E., and Swan, H. Prostigmine inhibition of ventricular fibrillation in the hypothermic dog. *Circulation* 1954 ;10: 721–727.
85. Lam, C. R., Geoghegan, T., and Lepore, A. Induced cardiac arrest for intracardiac surgical procedures; an experimental study. *J. Thorac. Surg.* 1955;30: 620–625.
86. Shiroishi, M. S. Myocardial protection: the rebirth of potassium-based cardioplegia. *Tex. Heart Inst. J.*1999; 26: 71-86.
87. Weirich, W. L. (1962). The effects of elective cardiac arrest on ventricular function. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1962; 4: 526-536. doi: 10.1016/S0033-0620(62)80024-3
88. Melrose, D. G., Dreyer, B., Bentall, H. H., and Baker, J. B. E. Elective cardiac arrest. *Lancet* 1955;2: 21-22. doi: 10.1016/S0140-6736(55)93381-X
89. Gerbode, F., and Melrose, D. G. The use of potassium arrest in open cardiac surgery. *Am. J. Surg.* 1958;96: 221-227. doi: 10.1016/0002-9610(58)90906-1
90. Tyers, G. F., Todd, G. J., Niebauer, I. M., Manley, N. J., and Waldhausen, J. A. The mechanism of myocardial damage following potassium citrate (Melrose) cardioplegia. *Surgery* 1975;78: 45-53.
91. Weirich, W. L. The effects of elective cardiac arrest on ventricular function. *Prog. Cardiovasc. Dis.*1962; 4: 526-536. doi: 10.1016/S0033-0620(62)80024-3
92. Nunn, D. D., Belisle, C. A., Lee, W. H. Jr., and Parker, E. F. A comparative study of aortic occlusion alone and of potassium citrate arrest during cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1959; 45: 848-851.
93. Shumway, N. E., Lower, R. R., and Stofer, R. C. Selective hypothermia of the heart in anoxic cardiac arrest. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1959;104: 750-756.
94. Robicsek F. Editorial: Local cardiac hypothermia in lieu of coronary perfusion. *Coll Works Cardiopulm Dis.* 1975 Dec; 20:1-2.
95. Cooley, D. A., Reul, G. J. J., and Wukasch, D. C. Ischemic myocardial contracture (“stone heart”). A complication of cardiac surgery. *Isr. J. Med. Sci.*1975; 11, 203-210.
96. Dobson, G. P. (2010). Membrane polarity: a target for myocardial protection and reduced inflammation in adult and pediatric cardiothoracic surgery (editorial - free standing). *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010;140, 1213-1217.

97. Tyers, G. F., Todd, G. J., Niebauer, I. M., Manley, N. J., and Waldhausen, J. A. The mechanism of myocardial damage following potassium citrate (Melrose) cardioplegia. *Surgery*. 1975; 78, 45–53.
98. Follette DM, Mulder DG, Maloney JV, Buckberg GD. Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. Experimental and clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1978 Nov;76(5):604-19.
99. Fremes SE, Weisel RD, Mickle DA, Ivanov J, Madonik MM, Seawright SJ, Houle S, McLaughlin PR, Baird RJ. Myocardial metabolism and ventricular function following cold potassium cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985 Apr;89(4):531-46.
100. 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(5):667-77.
101. Lichtenstein SV, el Dalati H, Panos A, Slutsky AS. Long cross-clamp time with warm heart surgery. *Lancet*. 1989 Jun 24;1(8652):1443.
102. Patent 5,407,793. 1995. U.S. Patent and Trademark Office; Alexandria, VA.
103. Leszek P, Sochanowicz B, Brzóška K, Kraj L, Kuśmierczyk M, Śmigielski W, Rywik TM, Sobieszczkańska-Małek M, Rozentryt P, Kruszewski M. Accurate Noninvasive Assessment of Myocardial Iron Load in Advanced Heart Failure Patients. *Dis Markers*. 2020; 2020:8885189.
104. Ibrahim AM, Nuliyalu U, Lawton EJ, O'Neil S, Dimick JB, Gulseren B, Sinha SS, Hollingsworth JM, Engler TA, Ryan AM. Evaluation of US Hospital Episode Spending for Acute Inpatient Conditions After the Patient Protection and Affordable Care Act. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 02;3(11):e2023926.
105. K. Fey, D. Follette, J. Livesay et al., "Effects of membrane stabilization on the safety of hypothermic arrest after aortic cross-clamping," *Circulation*, 1977;56(3) 143-147.
106. S. M. Goldstein, R. L. Nelson, D. H. McConnell, and G. D. Buckberg, "Effects of conventional hypothermic ischemic arrest and pharmacological arrest on myocardial supply/demand balance during aortic cross clamping," *The Annals of Thoracic Surgery*. 1977;23,(6): 520-528.

107. L. W. Traverso, B. T. Ferrari, G. D. Buckberg, and R. K. Tompkins, "Elevated postoperative renal clearance of amylase without pancreatitis after cardiopulmonary bypass," *The American Journal of Surgery*. 1977;133, (3):298-303.
108. Fallouh HB, Kentish JC, Chambers DJ. Targeting for cardioplegia: arresting agents and their safety. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9(2):220-6.
109. Chambers DJ, Hearse DJ. Developments in cardioprotection: "polarized" arrest as an alternative to "depolarized" arrest. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(5):1960-6.
110. Chen RH. The scientific basis for hypocalcemic cardioplegia and reperfusion in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1996;62(3):910-4.
111. Oliveira MAB, Godoy MF, Braile DM, Lima-Oliveira APM. Solução cardioplégica polarizante: estado da arte. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2005;20(1):69-74.
112. Guyton AC. Músculo cardíaco; o coração como bomba. In: Guyton AC, ed. *Fisiologia humana e mecanismos das doenças*. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p.130.
113. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Hypothermic arrest and potassium arrest: metabolic and myocardial protection during elective cardiac arrest. *Circ Res*. 1975;36(4):481-9.
114. Hogan, M., & Jenkins, D. (2015). Myocardial protection and cardioplegia. In S. Ghosh, F. Falter, & A. Perrino, Jr (Eds.), *Cardiopulmonary Bypass* (pp. 100-115). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9781139871778.008
115. H. B. Barner, "Blood cardioplegia: a review and comparison with crystalloid cardioplegia," *The Annals of Thoracic Surgery*, 1991;52,(6):1354-1367.
116. E. Øvrum, G. Tangen, S. Tølløfsrud, R. Øystese, M. A. L. Ringdal, and R. Istad, "Cold blood cardioplegia versus cold crystalloid cardioplegia: a prospective randomized study of 1440 patients undergoing coronary artery bypass grafting," *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2004;128(6): 860-865.
117. E. Øvrum, G. Tangen, S. Tølløfsrud, R. Øystese, M.-A. L. Ringdal, and R. Istad, "Cold blood versus cold crystalloid cardioplegia: a prospective randomised study of 345 aortic valve patients," *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2010;38(6):745-749.

118. Vivacqua A, Robinson J, Abbas AE, Altshuler JM, Shannon FL, Podolsky RH, Sakwa MP, "Single-dose cardioplegia protects myocardium as well as traditional repetitive dosing: a noninferiority randomized study" *Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2020, 159(5): 1857-1863.
119. V. Guru, J. Omura, A. A. Alghamdi, R. Weisel, and S. E. Fremes, "Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials," *Circulation*, 2006;114(1): I331-I338.
120. Samuel Jacob, Antonios Kallikourdis, Frank Sellke, Joel Dunning, Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 2008; 7(3): 491-498,
121. Fan, Y., Zhang, A.-M., Xiao, Y.-B., Weng, Y.-G. & Hetzer, R. Warm versus cold cardioplegia for heart surgery: a meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010;37: 912-919
122. Sá M, Rueda F, Ferraz P, Chalegre S, Vasconcelos F, Lima R. Is there any difference between blood and crystalloid cardioplegia for myocardial protection during cardiac surgery? A meta-analysis of 5576 patients from 36 randomized trials. *Perfusion.* 2012;27(6):535-546.
123. Gong B, Ji B, Sun Y, Wang G, Liu J, Zheng Z. Is microplegia really superior to standard blood cardioplegia? The results from a meta-analysis. *Perfusion.* 2015;30(5):375-382.
124. Lopes JB, Santos CCMD. Coronary Perfusion Pressure during Antegrade Cardioplegia in On-Pump CABG Patients. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2017 May-Jun;32(3):171-176.
125. R. N. Gates, H. Laks, D. C. Drinkwater et al., "Gross and microvascular distribution of retrograde cardioplegia in explanted human hearts," *The Annals of Thoracic Surgery.* 1993;56(3): 410-417.
126. T. Vähäsilta, A. Saraste, V. Kytö et al., "Cardiomyocyte apoptosis after antegrade and retrograde cardioplegia," *Annals of Thoracic Surgery.* 2005;80(6): 2229-2234.
127. T. Vähäsilta, M. Malmberg, A. Saraste et al., "Cardiomyocyte apoptosis after antegrade and retrograde cardioplegia during aortic valve surgery," *The Annals of Thoracic Surgery.* 2011;92(4): 1351-1357.

128. A. A. Lotto, R. Ascione, M. Caputo et al., "Myocardial protection with intermittent cold blood during aortic valve operation: antegrade versus retrograde delivery," *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003;76(4): 1227-1233.
129. Katayama O, Amrani M, Ledingham S, Jayakumar J, Smolenski RT, Severs N, Rothery S, Yacoub MH. Effect of cardioplegia infusion pressure on coronary artery endothelium and cardiac mechanical function. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997 Apr;11(4):751-62.
130. Carvajal C, Goyal A, Tadi P. Cardioplegia. [Updated 2021 Sep 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
131. H. Radmehr, A. Soleimani, H. Tatari, and M. Salehi, "Does combined antegrade-retrograde cardioplegia have any superiority over antegrade cardioplegia?" *Heart, Lung & Circulation*. 2008; 17 (6): 475-477,.
132. Aoki M, Nomura F, Kawata H, Mayer JE Jr. Effect of calcium and preischemic hypothermia on recovery of myocardial function after cardioplegic ischemia in neonatal lambs. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;105(2):207-12.
133. Baker EJ 5th, Olinger GN, Baker JE. Calcium content of St. Thomas' II cardioplegic solution damages ischemic immature myocardium. *Ann Thorac Surg*. 1991;52(4):993-9.
134. Bolling K, Kronon M, Allen BS, Ramon S, Wang T, Hartz RS, et al. Myocardial protection in normal and hypoxically stressed neonatal hearts: the superiority of hypocalcemic versus normocalcemic blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112(5):1193-200.
135. Burkhoff D, Kalil-Filho R, Gerstenblith G. Oxygen consumption is less in rat hearts arrested by low calcium than by high potassium at fixed flow. *Am J Physiol*. 1990;259(4 Pt 2):H1142-7.
136. Kronon M, Bolling KS, Allen BS, Rahman S, Wang T, Halldorsson A, et al. The relationship between calcium and magnesium in pediatric myocardial protection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114(6):1010-9.
137. Kronon MT, Allen BS, Hernan J, Halldorsson AO, Rahman S, Buckberg GD, et al. Superiority of magnesium cardioplegia in neonatal myocardial protection. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(6):2285-91.
138. Robinson LA. Calcium in neonatal cardioplegia. *Ann Thorac Surg*. 1991;51(6):1043-4.

139. Mori F, Suzuki K, Noda H, Kato T, Tsuboi H, Miyamoto M, et al. Evaluation of a new calcium containing cardioplegic solution in the isolated rabbit heart in comparison to a calcium-free, low sodium solution. *Jpn J Surg*. 1991;21(2):192-200.
140. Rebeyka IM, Axford-Gatley RA, Bush BG, del Nido PJ, Mickle DA, Romaschin AD, et al. Calcium paradox in an in vivo model of multidose cardioplegia and moderate hypothermia. Prevention with diltiazem or trace calcium levels. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990;99(3):475-83.
141. Allen BS. Pediatric myocardial protection: Where do we stand? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 128:11–13.
142. Kempsford RD, Hearse DJ. Protection of the immature myocardium during global ischemia. A comparison of four clinical cardioplegic solutions in the rabbit heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989; 97:856–863.
143. Jennings RB, Reimer KA. Lethal myocardial ischemic injury. *Am J Pathol*. 1981; 102:241–255.
144. Matte GS, del Nido PJ. History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children's Hospital [published correction appears in *J Extra Corpor Technol*. 2013 Dec;45(4):262]. *J Extra Corpor Technol*. 2012;44(3):98-103.
145. Govindapillai A, Hua R, Rose R, Friesen CH, O'Blenes SB. Protecting the aged heart during cardiac surgery: Use of del Nido cardioplegia provides superior functional recovery in isolated hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 146:940–948.
146. Sorabella RA, Akashi H, Yerebakan H, et al. Myocardial protection using del nido cardioplegia solution in adult reoperative aortic valve surgery. *J Card Surg*. 2014;29(4):445-449.
147. Kim K, Ball C, Grady P, Mick S. Use of del Nido Cardioplegia for Adult Cardiac Surgery at the Cleveland Clinic: Perfusion Implications. *J Extra Corpor Technol*. 2014;46(4):317-323.
148. Ad, N., Holmes, SD., Massimiano, PS et al. The use of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 1011–1018.

149. An KR, Rahman IA, Tam DY, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of del Nido Versus Conventional Cardioplegia in Adult Cardiac Surgery. *Innovations*. 2019;14(5):385-393.
150. Duan, L., Hu, Gh., Wang, E. et al. Del Nido versus HTK cardioplegia for myocardial protection during adult complex valve surgery: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord* 21, 604 (2021).
151. Siddiqi S, Blackstone EH, Bakaeen FG. Bretschneider and del Nido solutions: are they safe for coronary artery bypass grafting? If so, how should we use them? *J Card Surg*. 2018;33(5):229-34.
152. Matte GS, del Nido PJ. History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children's Hospital. *JECT*. 2012; 44:98–103.
153. Charette K, Gerrah R, Quaegebeur J, Chen J, Riley D, Mongero L, Corda R, Bacha E. Single dose myocardial protection technique utilizing del Nido cardioplegia solution during congenital heart surgery procedures. *Perfusion*. 2012; 27:98–103.
154. Smigla G, Jaquiss R, Walczak R, Bonadonna D, Kaemmer D, Schwimer C, Lodge A. Assessing the safety of del Nido cardioplegia solution in adult congenital cases. *Perfusion*. 2014; 29:554–558.
155. Sorabella RA, Akashi H, Yerebakan H, Najjar M, Mannan A, Williams MR, Smith CR, George I. Myocardial protection using del Nido cardioplegia solution in adult reoperative aortic valve surgery. *J Card Surg*. 2014; 29:445–449.
156. Yerebakan H, Sorabella RA, Najjar M, Castillero E, Mongero L, Beck J, Hossain M, Takayama H, Williams MR, Naka Y, Argenziano M, Bacha E, Smith CR, George I. Del Nido cardioplegia can be safely administered in high-risk coronary artery bypass grafting surgery after acute myocardial infarction: a propensity matched comparison. *J Cardiothorac Surg*. 2014; 9:141.
157. Mick SL, Robich MP, Houghtaling PL, Gillinov AM, Soltesz EG, Johnston DR, Blackstone EH, Sabik JF., 3rd Del Nido versus Buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 149:626–634.
158. Kantathut N, Cherntanomwong P, Khajareern S, Leelayana P. Lactated Ringer's as a Base Solution for del Nido Cardioplegia. *J Extra Corpor Technol*. 2019;51(3):153-159.
159. Cohn LH. Fifty years of open-heart surgery. *Circulation*. 2003; 107:2168–2170

160. Menasche P. Blood cardioplegia: Do we still need to dilute? *Ann Thorac Surg.* 1996;62:957–60
161. Barner HB. Blood cardioplegia: a review and comparison with crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1991; 52:1354-67.
162. Catinella FP, Cunningham JN, Spencer FC. Myocardial protection during prolonged aortic cross-clamping. Comparison of blood and crystalloid cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88:411-23.
163. Feindel CM, Tait GA, Wilson GJ, et al. Multidose blood versus crystalloid cardioplegia. Comparison by quantitative assessment of irreversible myocardial injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87:585-95.
164. Boening A, Sanuri M, Buchwald D, et al. Aortic valve replacement: better myocardial protection by cold or warm retrograde cardioplegia? *J Heart Valve Dis* 1996; 5:273-80.
165. Hendry PJ, Masters RG, Haspect A. Is there a place for cold crystalloid cardioplegia in the 1990s? *Ann Thorac Surg* 1994; 58:1690-4.
166. Ad N, Holmes SD, Massimiano PS, et al. The use of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: A prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155:1011-8.
167. Li Y, Lin H, Zhao Y, Li Z, et al. Del Nido cardioplegia for myocardial protection in adult cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *ASAIO J* 2018; 64:360-7.
168. Mishra P, Jadhav RB, Mohapatra CK, et al. Comparison of del Nido cardioplegia and St. Thomas Hospital solution - two types of cardioplegia in adult cardiac surgery. *Kardiochir Torakochirurgia Pol* 2016; 13:295-9.
169. Piciche M. Noncoronary Collateral Myocardial Blood Flow: The Human Heart's Forgotten Blood Supply. *Open Cardiovasc. Med. J.* 2015; 9:105–113.
170. Hudson C.L., Moritz A.R., Wearn J.T. The Extracardiac Anastomoses of the Coronary Arteries. *J. Exp. Med.* 1932; 56:919–925.