

Kardioplegie del Nido u dospělých pacientů

(Del Nido cardioplegia in adult patients)

Jan Roček^{a,b}, Tomáš Vaněk^{a,b}, Vladislav Rogozov^{a,b}, Michal Smetana^{a,b},
Barbora Filipová^a, David Janda^a, Martin Jedlinský^a, Petr Kačer^{a,b}

^a Klinika kardiochirurgie, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

^b 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 17. 6. 2021

Přepřevzat: 18. 7. 2021

Přijetí: 20. 7. 2021

Dostupný online: 27. 1. 2022

Klíčová slova:

Del Nido

Kardiochirurgie dospělých

SOUHRN

Většina kardiologických operací je v současnosti prováděna na zastaveném srdci. Základním předpokladem takto vedených výkonů je kvalitní ochrana myokardu před ischemií. Studená krevní kardioplegie je jednou z nejčastěji používaných metod. Kardioplegická zástava umožňuje operovat v klidném a bezkrevním operačním poli a významně snižuje spotřebu kyslíku. Jejím principem je aplikace okysličené krve obohacené o studený kardioplegický roztok, který v důsledku suprafyziologické koncentrace kalia vyvolá asystolii v diastole a zchlazení myokardu. Existuje přitom několik různých kardioplegických roztoků, které se liší svým složením i intervalem, v jakém musí být během výkonu podávány. Zatím ale neexistuje žádné jasné doporučení pro použití konkrétních kardioplegických roztoků. V poslední dekádě se do popředí zájmu v kardiokirurgii dospělých dostává kardioplegie del Nido, která je původně navržena pro dětské pacienty. Ačkoli nejsou dostupná přesvědčivá data kvantifikující míru ochrany během srdeční zástavy, rutinně se u dospělých pacientů používá a je považována za bezpečnou. Dokonce je strategie podávání tohoto roztoku předpokladem pro zkrácení chirurgických časů a zvýšení plynulosti práce ve srovnání s konvenční studenou krevní kardioplegií.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Most cardiac surgeries are currently performed on a stopped heart. The basic premise of those procedures is a sufficient protection of the myocardium against ischemia. Cold blood cardioplegia is one of the most commonly used methods. Cardioplegic arrest allows working in a calm and bloodless operating field and significantly reduces oxygen consumption. Its principle is the application of oxygenated blood enriched with cold cardioplegic solution, which due to the supra-physiological concentration of potassium causes cardiac arrest in diastole and cooling of the myocardium. There are several different cardioplegic solutions, which differ in their composition and the interval in which they must be administered during the procedure. However, there is no recommendation for the use of specific cardioplegic solutions. In the last decade, del Nido cardioplegia, which was originally designed for pediatric patients, has occurred in adult cardiac surgery. Although, convincing data quantifying the level of protection during cardiac arrest are not available, del Nido is routinely used in adult patients and it seems to be safe. Moreover the strategy of administering this solution is a prerequisite for shortening surgical times and increasing the flow of work compared to conventional cold blood cardioplegia.

Keywords:

Adult cardiac surgery

Del Nido

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jan Roček, Klinika kardiokirurgie, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 1150, 100 34 Praha 10,
e-mail: jan.rocek@fnkv.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.088

Tento článek prosím citujte takto: Roček J, Vaněk T, Rogozov V, et al. Kardioplegie del Nido u dospělých pacientů. Cor Vasa 2022;64:38–45.

Úvod

Většina současných kardiokirurgických operací vyžaduje provedení výkonu na stojícím srdci. Tento způsob vedení výkonu je možný díky mimotělnímu oběhu, který během srdeční zástavy zajišťuje krevní oběh, výměnu krevních plynů, stabilizaci vnitřního prostředí a regulaci tělesné teploty. Během srdeční zástavy po naložení svorky na vzestupnou aortu koronárním řečištěm neprotéká krev, a dochází tak k ischemii myokardu. Z toho důvodu je nutné snížit metabolické nároky srdce tak, aby byly dopady ischemie co nejmenší. Ochrana myokardu je zajištěna na jedné straně samotnou dekompresí srdce během mimotělního oběhu a na druhé straně antegrádním či retrográdním podáním kardioplegického roztoku do koronárního řečiště.

Studená krevní kardioplegie je jednou z nejčastěji používaných perioperačních metod ochrany myokardu před ischemií. Kardioplegická zástava umožňuje operovat v klidném a bezkrevním operačním poli a významně snižuje spotřebu kyslíku. Jejím principem je aplikace okysličené krve obohacené o studený kardioplegický roztok, který v důsledku suprafyziologické koncentrace kalia vyvolá asystolii v diastole a zchlazení myokardu.

Existuje několik studených krevních kardioplegických roztoků, které jsou v současnosti používány. Liší se svým složením i intervalem, v jakém musejí být během výkonu podávány. Jsou dostupné strategie pro opakované i jednorázové podání kardioplegie během jedné operace. Zatím neexistuje žádné jasné doporučení pro použití konkrétních kardioplegických roztoků a současná literatura nedává jasnou informaci o superioritě ochrany myokardu při použití některého z roztoků.

Ischemicko-reperfuční poškození myokardu

Během kardiokirurgického výkonu vyžadujícího srdeční zástavu dochází k buněčné smrti a částečnému poškození myokardu. Porozumění těmto procesům je důležité pro strategii ochrany srdce během operace. Kvalita ochrany myokardu se pak odráží na dalším pooperačním průběhu a celkovém osudu pacienta. Je důležité si uvědomit, že k poškození myokardu dochází ve dvou fázích. Nejprve dochází k ischemickému poškození během srdeční zástavy při naložení příčné svorky na vzestupnou aortu. Toto poškození se dále prohlubuje po sejmutí svorky ve fázi reperfuze. Hovoříme proto o ischemicko-reperfučním poškození.¹

Deplece kyslíku během ischemie způsobuje sníženou produkci adenosintrifosfátu (ATP), pokles aktivity Na^+/K^+ -ATPázy a postupné intracelulární hromadění sodíku. To způsobí mj. snížení membránového potenciálu, otevření napětově řízených vápníkových kanálů a zvýšení koncentrace vápníku v buňce. Probíhající anaerobní metabolismus, resp. anaerobní glykolýza rezultuje v hromadění laktátu a pokles pH. Tento stav aktivuje Na^+/H^+ -antiport, který způsobí další akumulaci sodíku v buňce. Jeho vysoká koncentrace způsobí díky $3\text{Na}^+/\text{1Ca}^{2+}$ -antiportu další zvýšení koncentrace vápníku v buňce. Během reperfuze dochází k obnově aktivity Na^+/K^+ -ATPázy pomalu. Současně fáze reoxygenace působí vznik volných kyslíkových

radikálů. Stále vysoká intracelulární koncentrace vápníku způsobuje hyperkontraktilitu a poškození myokardu.² Zvýšená koncentrace vápníku spolu s oxidačním stresem má dále za příčinu otevření mitochondriálního póru přechodné propustnosti (mPTP), který se nachází na vnitřní membráně mitochondrií. Tato událost se považuje za důležitou příčinu vedoucí k buněčné smrti.³

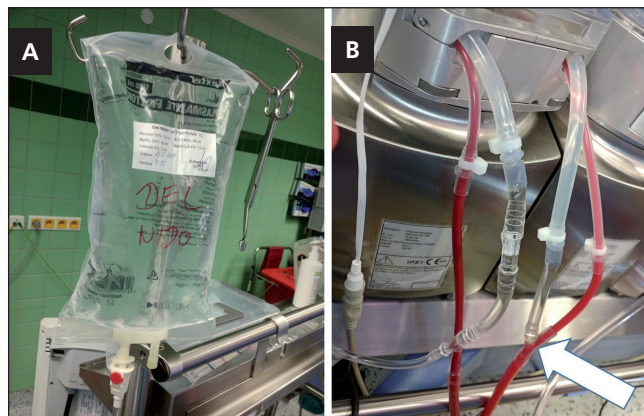
Kardioplegický roztok

Ochrana před ischemicko-reperfučním poškozením myokardu je naprosto nezbytným předpokladem pro úspěšné provedení operace na stojícím srdci. Během posledních desetiletí jsou základními pilíři ochrany myokardu vyprázdnění – unloading – srdce během mimotělního oběhu, hypotermie a zástava srdce pomocí roztoku s vysokým obsahem draslíku.⁴ Možnost použití hyperkalemické kardioplegie poprvé uveřejnil D. G. Melrose (1955) v experimentu na psech při použití citrátu draselného.⁵ Principem je zde zvýšení membránového potenciálu dodaným roztokem a inaktivace rychlých sodíkových kanálů potřebných ke spuštění akčního potenciálu kardiomyocytů; dochází tak k zástavě srdce v diastole. Několik let po svém vzniku však četné zprávy začaly zpochybňovat bezpečnost tohoto přístupu a od počátku šedesátých let byla metoda Melrose opuštěna. Uplynulo téměř 15 let, než si kardioplegie na bázi draslíku znovu získala popularitu. Několik evropských vědců jako Hoelscher, Bretschneider a Kirsch si zachovalo svůj zájem o chemickou kardioplegii a právě díky jejich úsilí došlo za přispění panů Hearse, Gaye aj. k návratu ke kardioplegii na bázi draslíku.⁶ Postupně se začaly používat různé kardioplegické roztoky, které je možné rozdělit na intracelulární (IC – St. Thomas, Buckberg, del Nido...) či extracelulární (EC – Custodiol® HTK Solution) podle toho, jak se liší poměrem iontů v nich obsažených.⁷

V roce 1976 uveřejňuje D. Hearse ze St. Thomas' Hospital v Londýně svou experimentální práci o použití kardioplegie na krysách s vynikajícími výsledky.⁸ Její složení se stává základem pro „St. Thomas solution“. To, co je pro tento roztok typické, je přítomnost magnezia jakožto blokátoru kalciového kanálu. Postupně došlo k pozměnění složení této kardioplegie (snížení koncentrace sodíku, kalcia a zvýšení koncentrace draslíku) a v roce 1981 vzniká St. Thomas Solution no. 2, resp. Plegisol®.⁶ Současná centra tento roztok v různých modifikacích kombinují v poměru 1 : 4 s krví pacienta. Tato varianta snižuje hemodiluci během mimotělního oběhu, krev působí jako přirozený pufrovací systém, zlepšuje přenos kyslíku, zvyšuje koloidně-onkotický tlak, a tím snižuje otok tkáně a zachovává přítomnost vysokoenergetických fosfátů v tkáni.⁹

Kardioplegie del Nido

S rozvojem kardiokirurgie bylo možné postupně operovat i dětské pacienty. Jak v pediatrické populaci, tak u dospělých nemocných bylo možné efektivně používat roztok St. Thomas v různých modifikacích. Přes to všechno je však důležité si uvědomit některé rozdíly mezi nezralým a dospělým srdcem. Novorozenecké srdce se skládá pouze z 30 % z kontraktilní části ve srovnání s 60 % objemu



Obr. 1 – Základem roztoku del Nido je Plasmalyte A® spolu s dalšími aditivy (A); takto připravený krystaloidní roztok je následně smíchán s krevní komponentou v poměru 4 : 1 (B).

u dospělého člověka. Dětské srdce má méně mitochondrií a menší oxidační kapacitu. Dospělé srdce získává až 90 % ATP z oxidace mastných kyselin ve srovnání se srdcem dětským, jehož substrátem je glukóza. Experimentálně bylo také zjištěno, že nezralé srdce má větší toleranci k ischemii, protože má větší zásoby glykogenu, a tím prodlouženou utilizaci glukózy. Jiné práce naopak uvádějí, že dětské srdce je k ischemii citlivější než dospělé. Nezralé srdce je méně poddajné, citlivější ke zvýšenému preloadu, má nižší senzitivitu ke katecholaminům, menší inotropní rezervu a je více negativně inotropně senzitivní k anestezii. Srdce u dětí je citlivější k extracelulárnímu kalciumu než zralý myokard. Důvodem je nevyvinutost sarkoplazmatického retikula, a tím nižší kapacita pro ukládání kalcia spolu s nižší aktivitou sarkoplazmatické Ca-ATPázy.¹⁰

Specifika nezralého myokardu vedla v 90. letech výzkumníky z University of Pittsburgh k vývoji kardiologického roztoku del Nido. Ten sestává z 20 % z krevní komponenty a z 80 % z krystaloidního roztoku, jehož základem je Plasmalyte A® a další aditiva (obr. 1).⁷ Mannitol obsažený v roztoku slouží k neutralizaci volných radikálů a působí proti edému myokardu. Magnezium působí jako blokátor kalciových kanálů a slouží k prevenci hromadění vápníku v buňkách, a tím k lepšímu zotavení myokardu během reperfuze. Hydrogenuhličitán sodný slouží jako pufrovací složka roztoku k udržení intracelulárního pH, které je nezbytné pro anaerobní glykolýzu probíhající během srdeční zástavy. Jako pufrovací systém kardioplegického roztoku zde mj. slouží i krevní složka s vysokým obsahem enzymu karboanhydrázy. Samozřejmě nezbytnou součástí této kardioplegie je chlorid draselný zajišťující rychlou srdeční zástavu, a tím udržení makroergních sloučenin v kardiomyocytech. Lidocain obsažený v roztoku má funkci blokátoru sodíkového kanálu, a snižuje tak hromadění natria v buňce. Současně tak prodlužuje refrakterní fázi během srdeční zástavy.¹¹

Experimentální práce

Experimentálně na králičím modelu bylo zjištěno, že myokard starších jedinců je citlivější na ischemicko-reperfúzní poškození ve srovnání s dospělým srdcem. Důvodem

je, že stárnoucí myokard vykazuje větší akumulaci vápníku během ischemie a menší funkční rezervu k udržení jeho intracelulární homeostázy.¹² Podobně jako stárnoucí myokard se chová nezralé srdce. Vzhledem k tomu, že nejrozsáhlejší populací pacientů v kardiochirurgii dospělých jsou senioři, vyvstává otázka, zda v této oblasti může roztok del Nido přinést některé výhody.

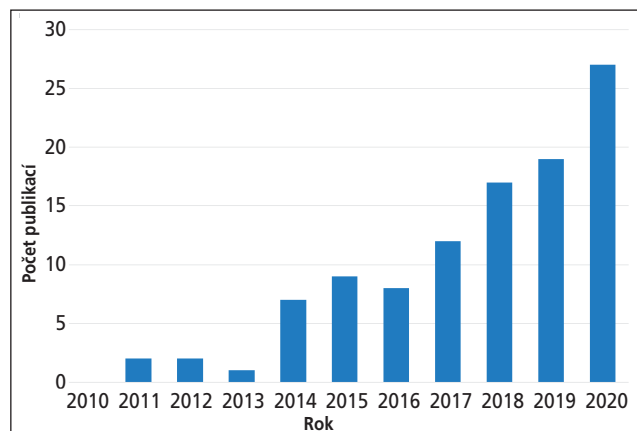
Výzkum na kryším modelu stárnoucího srdce ukázal, že během srdeční zástavy při použití plegie del Nido byl signifikantně nižší výskyt spontánních/vyvolaných kontrakcí srdce, byla signifikantně nižší hodnota intracelulárního kalcia a po kardioplegické zástavě byl pozorován signifikantně nižší výskyt hyperkontraktility myokardu.¹³

Přehled literatury – del Nido v kardiochirurgii dospělých

Jak již bylo zmíněno, del Nido může nabízet určité výhody v ochraně myokardu u seniorské populace pacientů. V poslední dekádě dochází k postupnému rutinnímu zavedení této kardioplegie do běžné praxe kardiochirurgie dospělých. Tomu odpovídá nárůst publikovaných komparativních studií věnujících se srovnání konvenční krevní plegie a roztoku del Nido (obr. 2). V následujícím přehledu uvádíme některé významné práce v impaktovaných časopisech vyhledané pomocí PubMed (klíčová slova *kardioplegia, adult, del, nido*).

Kardiochirurgie Cleveland Clinic, Ohio, publikuje v roce 2014 článek, v němž popisuje rutinní použití roztoku del Nido u dospělých pacientů. Dle protokolu je tento roztok podáván jako studený 4 °C, rychlostí 250–450 ml/min a jeho efektivní čas během srdeční zástavy je 90 min, po níž je nutné plegii znovu opakovat. Množství plegie je udáváno 20 ml/kg, resp. max. 1 000 ml při tělesné hmotnosti nad 50 kg. V případě očekávané doby ischemie < 30 min je podávána poloviční dávka roztoku, u hypertrofických srdcí potom plná dávka. Del Nido nesmí být podáván u pacientů s předpokládanou reakcí na lidocain. Autoři také pochybují o použití této plegie u pacientů s koronární nemocí, neboť se domnívají, že distribuce roztoku v myokardu nemusí být uniformní a dostatečná.¹⁴

V roce 2014 publikují Yerebakan a spol. retrospektivní analýzu u pacientů s akutním infarktem myokardu,



Obr. 2 – Nárůst publikovaných článků na téma del Nido v kardiochirurgii dospělých v uplynulých letech (data převzata z PubMed.gov)

kteří podstoupili mezi roky 2010 a 2012 chirurgickou revascularizaci myokardu. Jednalo se celkem o 88 případů, kdy u 40 nemocných byla použita krevní plegie s poměrem 4 : 1 a u 48 pacientů roztok del Nido. Po analýze charakteristiky pacientů bylo provedeno retrospektivní srovnání pomocí propensity score matching. Bylo zjištěno, že v případě použití del Nido byly signifikantně kratší časy mimotělního oběhu a ischemické zástavy; současně v této skupině byl nižší počet podání a nižší celkový objem kardioplegie. Během mimotělního oběhu byl ve skupině del Nido použit nižší počet krevních transfuzí ve srovnání s krevní plegií. V pooperačním období u pacientů, kterým byl podán del Nido, byla nižší potřeba krevních transfuzí, kratší doba strávená na umělé plicní ventilaci, byl zde kratší pobyt na pooperačním oddělení a taktéž celkový čas strávený v nemocničním zařízení. Pooperačně byl rovněž ve skupině del Nido nižší výskyt fibrilace síní.¹⁵

Další retrospektivní studie srovnávající krevní kardioplegii a kardioplegii del Nido byla publikována v roce 2016. U 53 pacientů byl použit roztok del Nido, přičemž ve většině případů stačila iniciální dávka okolo 1 000 ml; u 15 pacientů bylo po 90 min nutno dávku o objemu 500 ml opakovat. Byla sledována perioperační data, která byla srovnána (propensity score matching) s kontrolní skupinou 168 pacientů, jimž byla podána konvenční krevní plegie. Ta byla opakována každých 20 min během ischemické zástavy. Jednalo se o pacienty, kteří podstoupili izolovaný/kombinovaný výkon na chlopni (67,9 %), náhradu aorty (13,2 %) či jinou proceduru (pro vrozenou srdeční vadu či intrakardiální nádor; 34 %). U některých pacientů byla provedena konkomitantní chirurgická revascularizace myokardu (17 %). Bylo zjištěno, že v případě skupiny del Nido bylo menší celkové množství kardioplegického roztoku a vyšší četnost spontánního návratu srdečního rytmu po ukončení zástavy. Nemocným byla před výkonem a po výkonu (0 h, 6 h, 1 den, 2, 3 dny) odebrána krev ke stanovení hodnoty troponinu I, která byla ve skupině del Nido nižší; tento rozdíl však nebyl statisticky významný. Hodnota troponinu ve skupině del Nido taktéž nevykazovala žádnou statistickou korelaci ve vztahu k délce ischemické zástavy nebo echokardiograficky stanovené hmotnosti levé komory.¹⁶

V roce 2016 uveřejňuje Mishra retrospektivní srovnávací studii použití kardioplegie del Nido (n = 50) vs. St. Thomas (n = 50) u nemocných, kteří podstupují aortokoronární bypass (CABG) nebo náhradu dvou srdečních chlopní (DVR). Výsledky ukázaly, že skupina pacientů s ochranou myokardu pomocí kardioplegie del Nido vykazuje signifikantně kratší čas ischemické zástavy a mimotělního oběhu a dále nižší počet dávek plegického roztoku během studené ischemie. Dále ve skupině využívající plegii St. Thomas došlo pooperačně ke statisticky signifikantnímu poklesu ejekční frakce levé komory (3,3 %) ve srovnání s kardioplegií del Nido. Taktéž byla nižší potřeba inotropní farmakoterapie ve skupině del Nido těsně po operaci, nižší potřeba intraaortální balonkové kontrapulsace a nižší pooperační mortalita; tato data však nevykazovala statistickou významnost.¹⁷

Jedna z prvních prospektivních randomizovaných studií s použitím kardioplegie del Nido byla uveřejněna v roce 2017. Byli do ní zahrnuti dospělí pacienti, kteří podstou-

pili izolovaně aortokoronární bypass (n = 55) nebo výkon na chlopni (n = 35) (izolovaně/konkomitantní s aortokoronárním bypasseem). Obě tyto skupiny byly randomizovány pro použití kardioplegie del Nido (CABG n = 28, výkon na chlopni n = 20) nebo konvenční krevní kardioplegie (CABG n = 26, výkon na chlopni n = 15). V případě kardioplegie del Nido byl celkově menší objem podané plegie a bylo nutné ji během výkonu méně často opakovat. Časy mimotělního oběhu byly v obou skupinách podobné, délka svorky byla kratší v případě kardioplegie del Nido (statisticky nevýznamné). U pacientů, kterým byla podána kardioplegie del Nido, byla během operace pozorována větší tendence ke spontánnímu nastolení srdečního rytmu po sejmutí aortální svorky (statisticky nevýznamné). Taktéž nebyl pozorován významný rozdíl v nutnosti defibrilace během reperfuze srdce. Ve skupině del Nido bylo méně nemocných, kterým byla pooperačně podávána inotropní podpora oběhu. Taktéž pacienti po podání kardioplegie del Nido měli nižší hodnoty troponinu I po operaci (odběry provedeny před výkonem, 2 h, 12 h a 24 h po operaci); tento údaj však nebyl statisticky významný.¹⁸

Další komparativní retrospektivní studii je publikace z roku 2018, která zahrnuje pacienty, kteří podstoupili aortokoronární bypass (trojnásobný a více) spolu s náhradou mitrální chlopně. Nemocným byla podávána kardioplegie del Nido (n = 30) nebo konvenční krevní kardioplegie (n = 30). Bylo zjištěno, že ve skupině del Nido bylo celkově nižší množství podaného kardioplegického roztoku, kratší celkový čas mimotělního oběhu, kratší celkový čas srdeční zástavy a nižší incidence nutnosti defibrilace během kardiokirurického výkonu. U kardioplegie del Nido byla taktéž zjištěna signifikantně nižší hodnota kreatinkinázy (CK-MB; 1 + 24 h po operaci) a troponinu T (24 h po operaci). V kontrolní skupině krevní kardioplegie byla významně nižší hodnota hemoglobinu/hematokritu a vyšší hodnota kalie (1 h po operaci).¹⁹

Další publikací je článek vydaný v roce 2019, který se týká miniinvazivních zákroků v kardiokirurгии. Retrospektivní studie zahrnuje 165 dospělých pacientů, kteří majoritně podstoupili zákrok na mitrální chlopni, z nichž 76 obdrželo (většinou jednu) dávku kardioplegie del Nido a 89 pacientům byl opakovaně podán roztok krevní kardioplegie (4 : 1 roztok St. Thomas). Výsledky byly analyzovány pomocí propensity score matching. Ve skupině pacientů, kterým byla podána kardioplegie del Nido, byl nižší celkový objem kardioplegického roztoku a větší počet případů spontánního návratu srdečního rytmu po ukončení srdeční zástavy. Vzhledem k vyššímu podílu krystaloidu v roztoku del Nido byla v této skupině pozorována vyšší ultrafiltrace ve srovnání s krevní kardioplegií. Jiné perioperační rozdíly (v délce srdeční zástavy a mimotělního oběhu, hodnotě troponinu, natriuretického peptidu typu B [BNP], renálních a jaterních funkcí aj.) nebyly mezi oběma skupinami pozorovány.²⁰

Rozsáhlá komparativní retrospektivní studie je publikována v roce 2019. Zahrnuje celkem 2 108 kardiokirurických pacientů, kteří podstoupili mezi lety 2016 a 2017 výkon na mimotělním oběhu s použitím kardioplegie del Nido (n = 1 236; 59 %) nebo krevní kardioplegie (n = 872; 41 %). Jednalo se o nemocné, kteří podstoupili aortokoronární bypass, výkon na chlopni nebo kombinaci obou. U nemocných, kde byla použita kardioplegie del

Nido, byla pozorována delší doba mimotělního oběhu a studené ischemie a kardioplegii bylo během této doby nutné méně často opakovat. Bylo pozorováno, že u pacientů, kterým byla podána kardioplegie del Nido, byla vyšší pooperační hodnota troponinu T. Po úpravě více proměnných však model vícenásobné lineární regrese naopak ukázal, že použití kardioplegie del Nido bylo spojeno s nižšími pooperačními hodnotami troponinu. Čas studené ischemie a předoperační hodnoty troponinu byly hlavními faktory ovlivňujícími jeho pooperační hodnotu. Signifikantní rozdíl v pooperační mortalitě nebyl pozorován.²¹

Retrospektivní studie srovnávající kardioplegii del Nido a konvenční krevní kardioplegii u pacientů, kterým byla provedena chirurgická procedura v oblasti aortálního kořene, vychází v roce 2020. Bylo srovnáno (propensity score matching) celkem 283 pacientů ve věku $48,6 \pm 1,5$ roku, kteří podstoupili Rossovu operaci nebo záchovný výkon na aortální chlopni. U obou skupin nebyl pooperačně pozorován rozdíl v hodnotě myokardiálního izoenzymu kreatinkinázy, nicméně ve skupině del Nido byla vyšší pooperační hodnota troponinu T (statisticky nesignifikantně). U nemocných, kde byla nutná delší studená ischemie během výkonu, tj. > 180 min, byla signifikantně vyšší hodnota kreatinkinázy ve skupině del Nido. Obecně byla délka mimotělního oběhu a studené ischemie kratší u del Nido ve srovnání s kontrolní skupinou krevní kardioplegie. Po sejmutí aortální svorky byl statisticky významně častější spontánní návrat k normálnímu srdečnímu rytmu u kardioplegie del Nido. V obou skupinách nebyl pooperačně významný rozdíl v použití farmakologické podpory oběhu, ejekční frakci levé komory a mortalitě.²²

V roce 2020 publikuje Marzouk retrospektivní komparativní studii dospělých pacientů ($n = 131$), kterým byl podán kardioplegický roztok del Nido mezi roky 2016 a 2017. Perioperační data těchto nemocných byla srovnána (propensity score matching) s kontrolní skupinou 251 nemocných, u nichž byla použita konvenční krevní kardioplegie. Tito pacienti podstoupili aortokoronární bypass a/nebo výkon na chlopni. Ve skupině del Nido byly pozorovány kratší chirurgické časy (délka mimotělního oběhu a srdeční zástavy), nižší objem kardioplegického roztoku, nižší četnost defibrilace během reperfuze a nižší glykemie během mimotělního oběhu. Většina pooperačních výsledků byla v obou skupinách srovnatelná, pouze hodnota troponinu T pooperačně (0, 1, 2, 4 dny, max. hodnota) byla ve skupině del Nido nižší (nicméně ne statisticky významně).²³

Důležitou publikací na téma použití roztoku del Nido u dospělé populace je článek z roku 2020, který publikuje Sanetra. Jedná se o prospektivní studii 150 pacientů, kteří podstoupili náhradu aortální chlopně. Polovina ($n = 75$) z nich byla randomizovaná pro použití kardioplegie del Nido, zbývající pacienti potom pro studenou krevní kardioplegii. Primárním cílem studie bylo sledování elektrické aktivity během srdeční zástavy a po srdeční zástavě a sledování kardioprotektivních enzymů (troponin T, CK-MB) v pooperačním období. Výsledkem studie je, že četnost elektrické aktivity během srdeční zástavy je nižší ve skupině del Nido (statisticky nevýznamně) a výskyt komorové fibrilace po sejmutí aortální svorky je taktéž nižší ve skupině del Nido (statisticky významný rozdíl). Hodnoty

kardiospecifických enzymů jsou pooperačně ve skupině del Nido nižší ve srovnání s hodnotami u pacientů, kterým byla podána konvenční studená krevní plegie, nicméně tento údaj není statisticky významný.²⁴

Další retrospektivní studie uveřejněná v roce 2020 se věnuje pacientům, kteří podstoupili výkon na ascendentní aortě a aortálním kořeni (Bentallova operace, záchovné operace chlopně s náhradou aortálního kořene, náhrada aortální chlopně + suprakoronární náhrada ascendentní aorty). Byly srovnány (propensity score matching) dvě skupiny pacientů – použití konvenční krevní kardioplegie ($n = 50$) a kardioplegie del Nido ($n = 43$). Statisticky významné rozdíly v perioperačních výsledcích byly pozorovány v případě kardioplegie del Nido, u níž byl nižší celkový objem ultrafiltrace během kardiokirurgického výkonu, dále vyšší potřeba použití dočasného stimulátoru po výkonu a nižší počet spontánní srdeční akce ve srovnání s konvenční kardioplegií. V ostatních perioperačních datech nebyl žádný významný rozdíl.²⁵

S ohledem na chirurgickou revaskularizaci myokardu bychom rádi zmínili dvě velké retrospektivní studie. V roce 2019 publikují Timek a spol. retrospektivní studii 851 pacientů, kteří podstoupili aortokoronární bypass, z nichž u 350 byla použita krevní kardioplegie a u 501 kardioplegie del Nido. Pooperační výsledky obou skupin byly velmi podobné – srovnatelná hodnota troponinu T a ejekční frakce levé komory. Pouze incidence fibrilace síní pooperačně byla vyšší ve skupině del Nido. Taktéž u nemocných starších 75 let, s dysfunkcí levé komory (ejekční frakce [EF] < 35 %), s postižením kmene levé koronární tepny či jinak rizikových nemocných nebyly významné rozdíly mezi oběma skupinami.²⁶ V roce 2020 Schutz publikuje další retrospektivní studii na podobné téma zahrnující 863 pacientů podstupujících aortokoronární rekonstrukci s použitím kardioplegie del Nido ($n = 420$), resp. krevní kardioplegie ($n = 443$). V obou skupinách nebyl pozorován významný rozdíl v délce mimotělního oběhu či studené ischemie, stejně tak operační mortalita byla srovnatelná. Ve skupině del Nido byla signifikantně nižší incidence pooperační fibrilace síní a komorových arytmií. Taktéž byla v této skupině pozorována nižší incidence infekcí vč. infekcí sternotomické rány.²⁷

Na konci roku 2020 je v *Journal of ExtraCorporeal Technology* publikována rozsáhlá multicentrická studie (31 center) sledující použití del Nido a krevní kardioplegie u 26 373 dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní aortokoronární bypass a/nebo chirurgický výkon na chlopni. Data byla použita na základě registru PERForm (The Perfusion Measures and Outcomes), který funguje pod záštitou Michigan Society of Thoracic and Cardiovascular Surgeons Quality Collaborative. Na základě výsledků byl mj. zjištěn výrazný nárůst v užívání kardioplegie del Nido (19,6 % v letech 2014–2015 a 41,5 % v letech 2017–2018). Byly zjištěny statisticky významné rozdíly v délce trvání mimotělního oběhu a času studené ischemie u obou použitých kardioplegií. V případě kardioplegie del Nido byl medián času mimotělního oběhu kratší v letech 2014–2015 o 11,0 minuty a v letech 2017–2018 o 27,0 minuty. Taktéž délka aortální svorky byla o 7,0 minuty kratší v letech 2014–2015 a o 17,0 minuty kratší v letech 2017–2018. Při srovnání obou druhů kardioplegických roztoků nebyla strategie kardioplegie spojena se

Tabulka 1 – Přehled použitých studií ve vztahu k diskutovaným parametřům kardioplegické ochrany pomocí roztoku del Nido

Autor studie	Rok	Odborný časopis	Druh studie	DN – počet pacientů	BC – počet pacientů	Složení pacientů	Kratší doba ischemie v případě DN	Nižší objem kardioplegického roztoku v případě DN	Nižší perioperační potřeba transfuzních přípravků v případě DN	Častější spontánní návrat k sinusovému rytmu po sejmutí svorky v případě DN	Nižší perioperační hodnota kardioprotektivních enzymů v případě DN
Yerebakan H	2014	J Cardiothorac Surg	Retrospektivní	48	40	CABG	+	+	+		
Kim JS	2016	J Thorac Dis	Retrospektivní	53	168	CABG, VP, AAR aj.	(+)	+		+	(+)
Mishra P	2016	Kardiokir Torakochirurgia Pol	Retrospektivní	50	50	CABG, VP	+				
Ad N	2018	J Thorac Cardiovasc Surg	Prospektivní	48	41	CABG, VP	(+)	+		(+)	(+)
Kavala AA	2018	Braz J Cardiovasc Surg	Retrospektivní	30	30	CABG, MVR	+	+		+	+
Luo H	2019	J Thorac Dis	Retrospektivní	76	89	mini-MV		+		+	
Kuciński J	2019	Kardiol Pol	Retrospektivní	1 236	872	CABG, VP	–				+
Lenoir M	2020	J Cardiothorac Surg	Retrospektivní	283		ARS	+			+	(–)
Marzouk M	2020	BMC Cardiovasc Disord	Retrospektivní	131	251	CABG, VP	+	+		+	(+)
Sanetra K	2020	J Cardiothorac Surg	Prospektivní	75	75	AVR				+	(+)
Shi H	2020	J Thorac Dis	Retrospektivní	43	50	AAR, ARS				–	
Timek TA	2020	J Cardiothorac Surg	Retrospektivní	501	350	CABG					
Schutz A	2020	Interact Cardiovasc Thorac Surg	Retrospektivní	420	443	CABG					
Likosky DS	2020	J Extra Corpor Technol	Prospektivní	26 373		CABG, VP	+				

AAR – náhrada vzestupné aorty; ARS – chirurgie aortálního kořene; AVR – náhrada aortální chlopně; BC – krevní kardioplegie; CABG – aortokoronární bypass; DN – kardioplegie del Nido; mini-MV – miniinvasivní operace mitrální chlopně; MVR – náhrada mitrální chlopně; VP – výkon na chlopni.

zvýšenou pravděpodobností prodloužené intubace, selháním ledvin nebo celkovou závažnou pooperační morbiditou či mortalitou.²⁸

Diskuse

Pokud budeme chtít diskutovat výsledky výše vybrané literatury, můžeme si stanovit určité společné údaje, které se ve zmíněných studiích objevují (tabulka 1).

Vzhledem k tomu, že kardioplegie del Nido má tu vlastnost, že je nutné její podání opakovat až po 90 minutách a díky tomu si kardiochirurg často vystačí s jejím jednorázovým podáním („single-dose“) během jedné operace, má její použití odlišnou strategii ve srovnání s konvenční krevní kardioplegií. Tento fakt se odráží především na délce ischemické zástavy, resp. délce příčné svorky, a tím i délce mimotělního oběhu. U kardioplegie del Nido jsou ve většině klinických prací tyto časy uváděny statisticky významně jako kratší. S nižším počtem podaných dávek kardioplegického roztoku souvisí i jeho celkový menší objem použitý během ischemické zástavy. Klinické práce uvádějí, že tento fakt souvisí se změnou hematokritu pacienta. U nemocných, kde byl použit roztok del Nido, byla pozorována nižší potřeba transfuzních přípravků v perioperačním období.¹⁵ Jiné studie poukazují na rozdílnou potřebu ultrafiltrace během mimotělního oběhu,^{20,25} která je vysvětlena nižším celkovým objemem kardioplegie nebo vyšším podílem krystaloidní složky v něm obsažené.

Po kardioplegii del Nido je dle uvedených studií charakteristický spontánní návrat k sinusovému rytmu po sejmutí aortální svorky. S tím souvisí nižší incidence případů, kdy je nutné pacienty po ukončené ischemické zástavě defibrilovat. Výskyt fibrilace síní v pooperačním období se v uvedených pracích liší.^{15,26,27}

Vlastní protektivní vliv kardioplegického roztoku lze kvantifikovat na základě měření hodnoty kardioprotektivních enzymů, popřípadě na základě echokardiografického vyšetření se zaměřením na změnu funkce/kontraktility myokardu komor. Klinické studie zahrnující sledování kardioenzymů ukázaly, že při použití roztoku del Nido jsou jejich hodnoty nižší ve srovnání s kontrolní skupinou. Rozdíly však často nejsou tak velké, aby dosáhly statistické významnosti.

Klinických studií na téma použití kardioplegie del Nido stále přibývá, nicméně stále s velkou převahou retrospektivních komparativních prací. Validních studií na toto téma ve smyslu prospektivních randomizovaných studií je stále velmi málo.^{18,24,28} Počet pacientů, které tyto práce zahrnují, je taktéž nízký a rozdíly ve sledovaných údajích často nedosahují statistické významnosti. Výjimkou jsou data registru PERForm zahrnující velkou skupinu sledovaných nemocných.²⁸ Zde však naopak chybějí některé podstatné sledované údaje, které by skutečně ověřily superioritu/inferioritu kardioplegie del Nido.

Závěr

Přestože je kardioplegie del Nido původně určena pro dětské pacienty, v současnosti se rutinně uplatňuje v kardiochirurgii dospělých po celém světě. Ačkoli ne-

existují přesvědčivá data kvantifikující míru ochrany během srdeční zástavy a dopady na pooperační průběh, lze považovat tuto kardioplegii za bezpečnou. Současně jsou vlastnosti del Nido ve smyslu strategie podávání během operace výhodné, neboť zkracují chirurgické časy a zvyšují plynulost práce ve srovnání s konvenční studenou krevní kardioplegií. Vzhledem k těmto skutečnostem je žádoucí provedení dalších prospektivních studií ke zpřesnění znalostí o této metodě ochrany myokardu, které mohou vést k efektivnější a kvalitnější péči o nemocné.

Financování

Podpořeno Specifickým vysokoškolským výzkumem 260530/SVV/2020.

Literatura

1. Maxwell SR, Lip GY. Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *Int J Cardiol* 1997;58:95–117.
2. Piper HM, Meuter K, Schäfer C. Cellular mechanisms of ischemia–reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S644–S648.
3. Kwong JQ, Molkentin JD. Physiological and pathological roles of the mitochondrial permeability transition pore in the heart. *Cell Metab* 2015;21:206–214.
4. Luo W, Bouhout I, Demers P. The del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: reinventing myocardial protection? *J Thorac Dis* 2019;11(Suppl 3):S367–S369.
5. Melrose DG, Dreyer B, Benthall HH, Baker JB. Elective cardiac arrest. *Lancet* 1955;269:21–22.
6. Shiroishi MS. Myocardial protection: the rebirth of potassium-based cardioplegia. *Tex Heart Inst J* 1999;26:71–86.
7. Buel ST, Striker CW, O'Brien JE. del Nido versus St. Thomas Cardioplegia Solutions: A Single-Center Retrospective Analysis of Post Cross-Clamp Defibrillation Rates. *J Extra Corpor Technol* 2016;48:67–70.
8. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Cellular protection during myocardial ischemia: the development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. *Circulation* 1976;54:193–202.
9. Vinten-Johansen J. Whole Blood Cardioplegia: Do We Still Need to Dilute? *J Extra Corpor Technol* 2016;48:P9–P14.
10. Turkoz R. Myocardial protection in pediatric cardiac surgery. *Artif Organs* 2013;37:16–20.
11. Matte GS, del Nido PJ. History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children's Hospital. *J Extra Corpor Technol* 2012;44:98–103. Erratum in: *J Extra Corpor Technol* 2013;45:262.
12. Ataka K, Chen D, Levitsky S, et al. Effect of aging on intracellular Ca²⁺, pHi, and contractility during ischemia and reperfusion. *Circulation* 1992;86(5 Suppl):II371–II376.
13. O'Blens SB, Friesen CH, Ali A, Howlett S. Protecting the aged heart during cardiac surgery: the potential benefits of del Nido cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:762–770.
14. 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;46:317–323.
15. Yerebakan H, Sorabella RA, Najjar M, et al. 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.
16. Kim JS, Jeong JH, Moon SJ, et al. Sufficient myocardial protection of del Nido cardioplegia regardless of ventricular mass and myocardial ischemic time in adult cardiac surgical patients. *J Thorac Dis* 2016;8:2004–2010.
17. 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;13:295–299.
18. 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.
 19. Kavala AA, Turkyilmaz S. Comparison of del Nido Cardioplegia with Blood Cardioplegia in Coronary Artery Bypass Grafting Combined with Mitral Valve Replacement. *Braz J Cardiovasc Surg* 2018;33:496–504.
 20. Luo H, Qi X, Shi H, et al. Single-dose del Nido cardioplegia used in adult minimally invasive valve surgery. *J Thorac Dis* 2019;11:2373–2382.
 21. Kuciński J, Górka A, Deja MA. Del Nido cardioplegia as a safe and effective method of myocardial protection in adult patients undergoing cardiac surgery: a single-center experience. *Kardiol Pol* 2019;77:1040–1046.
 22. Lenoir M, Bouhout I, Jelassi A, et al. Del Nido cardioplegia versus blood cardioplegia in adult aortic root surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;162:514.e2–522.e2.
 23. Marzouk M, Lafreniere-Bessi V, Dionne S, et al. Transitioning to Del Nido cardioplegia for all-comers: the next switching gear? *BMC Cardiovasc Disord* 2020;20:215.
 24. Sanetra K, Gerber W, Shrestha R, et al. The del Nido versus cold blood cardioplegia in aortic valve replacement: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020;159:2275.e1–2283.e1.
 25. Shi H, Luo H, Qi X, et al. Del Nido cardioplegia in surgery for aortic root disease: a historically controlled study. *J Thorac Dis* 2020;12:4105–4114.
 26. Timek TA, Beute T, Robinson JA, et al. Del Nido cardioplegia in isolated adult coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020;160:1479.e5–1485.e5.
 27. Schutz A, Zhang Q, Bertapelle K, et al. Del Nido cardioplegia in coronary surgery: a propensity-matched analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2020;30:699–705.
 28. Likosky DS, Wu X, Fitzgerald DC, et al.; PERForm Registry and the Michigan Society of Thoracic and Cardiovascular Surgeons Quality Collaborative. Evaluating Changes in del Nido Cardioplegia Practices in Adult Cardiac Surgery. *J Extra Corpor Technol* 2020;52:173–181.