

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Το καρδιοπληγικό διάλυμα Custodiol στην Παιδοκαρδιοχειρουργική

Διονύσιος Μπουζούκης¹, Γεωργία Γραμμένου², Δημοσθένης Γκορτσόπουλος³

¹ΜΕΘ ΓΝ Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης, ΠΜΣ Τεχνικές Εξωσωματικής Κυκλοφορίας-Τεχνολογία Συσκευών Καρδιοχειρουργικής, ²ΜΕΘ ΓΝ Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης, ΠΜΣ Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας Πανεπιστήμιο Μακεδονίας, ³Αναισθησιολογικό Τμήμα, ΓΝ Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η προστασία του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, πραγματοποιείται με την χρήση καρδιοπληγικών διαλυμάτων. Ένα από αυτά, η κουστοδόλη (Custodiol), έχει αρχίσει να αυξάνει την δημοφιλία της. Σκοπός: Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να μελετήσει την επίδραση και την αποτελεσματικότητα του καρδιοπληγικού διαλύματος Custodiol στην προστασία του μυοκαρδίου στις παιδοκαρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Μεθοδολογία: Το θέμα καλύπτεται μέσα από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, τα δεδομένα εντοπίστηκαν στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus. Γενικό Μέρος: Εντοπίστηκαν ένα μεγάλο σύνολο ερευνών, που μελετούν την επίδραση και την αποτελεσματικότητα του καρδιοπληγικού διαλύματος Custodiol στις παιδοκαρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Συμπεράσματα: Το Custodiol είναι ένα αποτελεσματικό και ασφαλές καρδιοπληγικό διάλυμα, που έχει την δυνατότητα να παρέχει προστασία στο μυοκάρδιο για περίοδο έως 2 ωρών, έχοντας παρόμοια επίδραση τόσο με της κρυσταλλοειδούς καρδιοπληγίας όσο και με τις θερμής αιματικής καρδιοπληγίας. Ωστόσο στην παιδοκαρδιοχειρουργική η θερμή αιματική καρδιοπληγία φαίνεται να παρέχει μεγαλύτερα επίπεδα προστασίας σε σύγκριση με το Custodiol. Απαιτούνται περισσότερες έρευνες για την επιβεβαίωση και επέκταση των παραπάνω ευρημάτων, σε καλά σχεδιασμένες και μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες.

Λέξεις ευρετηρίου: καρδιοπληγικό διάλυμα, παιδοκαρδιοχειρουργική, προστασία μυοκαρδίου, χορήγηση Custodiol

Δ. Μπουζούκης, Γ. Γραμμένου, Δ. Γκορτσόπουλος. Το καρδιοπληγικό διάλυμα Custodiol στην Παιδοκαρδιοχειρουργική. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(2): 235-246

ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Η διεγχειρητική προστασία του μυοκαρδίου που επιτυγχάνεται με την χορήγηση καρδιοπληγίας είναι μία από τις κρίσιμες πτυχές που καθορίζουν την επιτυχία των σύγχρονων καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων.

Η καρδιοπληγία ορίζεται ως η επιλεκτική, ταχεία και αναστρέψιμη παράλυση της καρδιάς κατά τη διάρκεια της καρδιοχειρουργικής επέμβασης. Μετά την εσκεμμένη έναρξη της ισχαιμίας λαμβάνουν χώρα, ένα σύνολο βιοχημικών αντιδράσεων. Λόγω της μειωμένης διαθεσιμότητας

οξυγόνου μπορεί να παρατηρηθεί συστολική αποτυχία του μυοκαρδίου που οδηγεί σε διέγερση του αναερόβιου μεταβολισμού. Η συσσώρευση τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) και η συσσώρευση γαλακτικού οδηγούν τελικά σε μυοκαρδιακή οξέωση και προκαλούν διόγκωση των κυττάρων και μη αναστρέψιμη δομική βλάβη. Προκειμένου να εξουδετερωθούν αυτές οι διαδικασίες, έχουν δημιουργηθεί διάφορα καρδιοπληγικά διαλύματα, τα οποία στο σύνολο τους επιδιώκουν να επιτύχουν μια αναστρέψιμη ηλεκτρομηχανική καρδιακή παύση και ταυτόχρονα να προστατεύσουν την καρδιά κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης [1,2].

Η καρδιοπροστασία κατά τη διάρκεια της επαγόμενης ισχαιμίας συνεπάγεται την εφαρμογή καρδιοπληγικού διαλύματος για την πρόκληση ταχείας παύσης του μυοκαρδίου και την επαγωγή μιας χαλαρής διαστολικής κατάστασης που επιτρέπει στον χειρουργό να εργαστεί σε μια μη παλλόμενη καρδιά. Τα καρδιοπληγικά διαλύματα παρέχουν προστασία στο μυοκάρδιο, βάσει συνδυασμού τριών αλληλεπικαλυπτόμενων μηχανισμών, οι οποίοι είναι η επαγωγή χημικής καρδιακής παύσης, η υποθερμία του μυοκαρδίου και η πρόσθετη προστασία που παρέχεται από μέτρα όπως η προσθήκη ρυθμιστικών οξέων βάσης, ενεργειακών υποστρωμάτων ή οξυγονωμένου αίματος στην έγχυση της καρδιοπληγίας [3].

Η καρδιοπληγία είναι στην ουσία η παράλυση της καρδιάς. Η καρδιά μπορεί να παύσει, είτε σε συστολή, είτε σε διαστολή, ωστόσο η κατάσταση κατά την οποία υπάρχουν χαμηλότερες ενεργειακά

απαιτήσεις, είναι η διαστολή και ως εκ τούτου, η παύση της κατά την διαστολή είναι η προτιμώμενη κατάσταση παύσης στην κλινική πρακτική. Όλα τα κύτταρα έχουν ένα ηλεκτρικό φορτίο ή μια διαφορά δυναμικού στις μεμβράνες τους. Στο πλαίσιο αυτό, η δράση των καρδιοπληγικών διαλυμάτων μεταβάλλει το ηλεκτρικό φορτίο κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης των μυοκυττάρων, με στόχο την καταστολή της ηλεκτρικής δραστηριότητας και κατά συνέπεια της μηχανικής συστολής. Το δυναμικό ισορροπίας της κυτταρικής μεμβράνης των μυοκυττάρων σε ηρεμία είναι σταθερό και σχετικά αρνητικό, περίπου -90 mV [4].

Η κυτταρική μεμβράνη των μυοκυττάρων είναι συνήθως περισσότερο διαπερατή από τα K^+ και σχετικά αδιαπέραστη από άλλα ιόντα. Η μετακίνηση άλλων ιόντων διαμέσου της μεμβράνης καθορίζεται κυρίως από τασεο-εξαρτώμενα κανάλια ιόντων, τα οποία ανοίγουν ή κλείνουν σε συγκεκριμένα δυναμικά μεμβράνης. Το δυναμικό της μεμβράνης σε κατάσταση ηρεμίας, κυριαρχείται ως εκ τούτου από το δυναμικό ισορροπίας των K^+ διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Το δυναμικό ισορροπίας για οποιοδήποτε ιόν μπορεί να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας την εξίσωση Nernst, η οποία στην απλοποιημένη εκδοχή, έχει ως εξής [5]:

$$E_{mK} = 61:5 \log_{10} (C_o=C_i)$$

όπου το E_{mK} είναι το δυναμικό ισορροπίας καλίου (K^+) σε mV, το C_o είναι η εξωκυττάρια συγκέντρωση του K^+ και το C_i είναι η ενδοκυττάρια συγκέντρωση του K^+ . Δεδομένου ότι η κανονική τιμή του C_o/C_i για

το K^+ είναι 4/140, το δυναμικό ισορροπίας K^+ υπολογίζεται σε -94mV . Εάν η εξωκυττάρια συγκέντρωση του K^+ ανέρχεται σε 20 mmol/l , η τιμή του C_o/C_i αλλάζει σε $20/140$, και το δυναμικό ισορροπίας αλλάζει επίσης σε -52mV . Κατά αυτό τον τρόπο φαίνεται πως η μεταβολή του εξωκυττάρου περιβάλλοντος επηρεάζει το δυναμικό ισορροπίας των καρδιακών μυοκυττάρων. Κανονικά, καθώς το δυναμικό δράσης ενός καρδιακού μυοκυττάρου διαδίδεται μέσω του συστήματος αγωγιμότητας της καρδιάς, η μεμβράνη των μυοκυττάρων γίνεται λιγότερο αρνητική, περίπου στα -70 mV . Όταν επιτυγχάνεται αυτή η τιμή, ενεργοποιείται το άνοιγμα των καναλιών των γρήγορων ρευμάτων νατρίου (Na^+), επιτρέποντας στο Na^+ να εισχωρήσει στο μυοκύτταρο και να αυξήσει το δυναμικό της μεμβράνης πολύ γρήγορα, αποπολώνοντας στην ουσία το κύτταρο σε περίπου $+20\text{ mV}$. Μόλις το δυναμικό της μεμβράνης γίνει θετικό, αυτά τα κανάλια Na^+ κλείνουν και τα τασηο-εξαρτώμενα κανάλια K^+ ανοίγουν, επιτρέποντας στο K^+ να εξέλθει του κυττάρου, μειώνοντας έτσι το δυναμικό της μεμβράνης σε $+5\text{mV}$. Αυτή είναι η στιγμή κατά την οποία τα τασηο-εξαρτώμενα κανάλια ασβεστίου (Ca^{2+}) ανοίγουν και τα Ca^{2+} εισέρχονται στο μυοκύτταρο. Η εισροή ασβεστίου στο κύτταρο έχει ως αποτέλεσμα την συστολή, η οποία συμπίπτει με την κοιλιακή συστολή. Τα κανάλια Ca^{2+} παραμένουν ανοικτά μόνο προσωρινά και μόλις κλείσουν, το δυναμικό της μεμβράνης επιστρέφει περίπου στα -90mV , καθώς τα K^+ εξακολουθούν να μπορούν να εξέλθουν του κυττάρου μέσω των τασηο-εξαρτωμένων καναλιών K^+ και η κυτταρική μεμβράνη

επαναπολώνεται. Το ενδοκυτταρικό ασβέστιο καθαρίζεται και το κύτταρο διαστέλλεται και πάλι [5, 6].

Τα εξωκυττάρια διαλύματα καρδιοπληγίας με υψηλό K^+ (20 mmol/l) μετατοπίζουν το αίμα που περιβάλλει τα μυοκύτταρα και το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης αυξάνεται και αποπολώνεται πιο εύκολα. Η αποπόλωση προκαλεί τα τασηο-εξαρτώμενα κανάλια ασβεστίου Ca^{2+} να ανοίξουν και η παροδική εισροή ασβεστίου μέσω αυτών των καναλιών έχει ως αποτέλεσμα τη συστολή, πριν κλείσουν και το ασβέστιο εγκλωβιστεί ξανά στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, και το κύτταρο χαλαρώνει (διαστολή). Ωστόσο, η υψηλή εξωκυττάρια συγκέντρωση καλίου της καρδιοπληγίας εμποδίζει την επαναπόλωση, έτσι ώστε το κύτταρο να παραμένει αποπολωμένο. Όταν το δυναμικό σε κατάσταση ηρεμίας προσεγγίζει τα -50 mV , τα κανάλια Na^+ απενεργοποιούνται, με αποτέλεσμα την διαστολική παύση της καρδιακής δραστηριότητας [5].

ΕΙΔΗ ΚΑΡΔΙΟΠΛΗΓΙΑΣ

Η καρδιοπληγική παύση παραμένει σήμερα το χρυσό πρότυπο καρδιοπροστασίας στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και περιλαμβάνει τη χρήση υπερκαλιαιμικού εξωκυτταρικού διαλύματος, είτε κρυσταλλικού, είτε με βάση το αίμα. Υπό αυτή την έννοια, υπάρχουν δύο βασικά είδη καρδιοπληγίας, τα οποία είναι η κρυσταλλοειδής και η αιματική καρδιοπληγία. Τα κρυσταλλοειδή διαλύματα καρδιοπληγίας μπορούν περαιτέρω να ταξινομηθούν με βάση τη σύνθεση και την ομοιοτήτά τους με

| | STh1 | BSTh1 | HTK |
|--|---------|---------|-----------|
| K ⁺ (mmol/l) | 20 | 20 | 10 |
| Na ⁺ (mmol/l) | 144 | 142 | 15 |
| Mg ²⁺ (mmol/l) | 16 | 16 | 4 |
| Ca ²⁺ (mmol/l) | 2,2 | 1,7 | 0.015 |
| HCO ³⁻ (mmol/l) | | 30-40 | 0 |
| Ιστιδίνη (mmol/l) | 0 | 0 | 198 |
| Τρυπτοφάνη (mmol/l) | 0 | 0 | 2 |
| Προκαΐνη (mmol/l) | 1 | 1 | 0 |
| pH | 5.5-7.0 | 7.4 | 7.02-7.20 |
| Αιματοκρίτης (%) | 0 | 10-20 | 0 |
| Οσμωτικότητα (mOsm/kgH ₂ O) | 300-320 | 310-330 | 310 |
| Μαννιτόλη (mmol/l) | 0 | 0 | 30 |

Πίνακας 1. Χημική σύνθεση εξωκυττάριου διαλύματος καρδιοπληγίας (STh1), ενδοκυττάριου διαλύματος καρδιοπληγίας (HTK) και διαλύματος αιματικής καρδιοπληγίας (BSTh1).

το φυσιολογικό ενδοκυττάριο ή εξωκυττάριο περιβάλλον, στα τυπικά εξωκυττάρια διαλύματα καρδιοπληγίας (όπως είναι το St Thomas, STh1) και στα ενδοκυττάρια διαλύματα καρδιοπληγίας (όπως είναι το Custodiol, HTK) [3, 4]. Η σύνθεση των παραπάνω διαλυμάτων παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Με βάση την θερμοκρασία χορήγησης, γίνεται διάκριση ανάμεσα στην θερμή και την ψυχρή καρδιοπληγία. Η ψυχρή καρδιοπληγία μπορεί να είναι είτε κρυσταλλοειδής, είτε αιματική. Τα κρυσταλλοειδή διαλύματα καρδιοπληγίας έχουν υψηλή συγκέντρωση καλίου με

μεταβλητές συγκεντρώσεις νατρίου, ασβεστίου και ρυθμιστικού διαλύματος που τα καθιστούν οσμωτικά ισορροπημένα [7].

Η αιματική ψυχρή καρδιοπληγία χρησιμοποιείται ευρέως καθώς μπορεί να παρέχει οξυγόνο στα μυοκύτταρα παράλληλα με τις καλές οσμωτικές της ιδιότητες. Παρασκευάζεται συνδυάζοντας το αυτόλογο αίμα που λαμβάνεται από το εξωσωματικό κύκλωμα, ενώ ο ασθενής βρίσκεται σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη, με κρυσταλλοειδές διάλυμα σε διαφορετικές συγκεντρώσεις που περιέχουν ρυθμιστικά διαλύματα και κάλιο. Για την παύση της καρδιάς χρησιμοποιείται υψηλή

συγκέντρωση καλίου (> 30 mEq/l). Τα δυνητικά πρόσθετα περιλαμβάνουν, για παράδειγμα, την κυτρινή φωσφορική δεξτρόζη (CPD), το τρις- (υδροξυμεθυλ)-αμινομεθάνιο (THAM) ή όξινο ανθρακικό. Η συνηθέστερη αναλογία αίματος και κρυσταλλοειδούς διαλύματος είναι 4:1 ή 8:1 και η θερμοκρασία παράδοσης είναι 4-12 °C. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί αδιάλυτη καρδιοπληγία αίματος [8].

Από την άλλη, η ψυχρή κρυσταλλοειδής καρδιοπληγία που σχετίζεται με ήπια έως μέτρια υποθερμία, έχει το πλεονέκτημα ότι μειώνει την κατανάλωση οξυγόνου και προσφέρει κάποιο βαθμό προστασίας κατά τη διάρκεια περιόδων χαμηλής ροής ή χαμηλής πίεσης αιμάτωσης [7]. Αναλυτικότερα, η ψυχρή κρυσταλλοειδής καρδιοπληγία προστατεύει το μυοκάρδιο από υποθερμία και ηλεκτρομηχανική ανακοπή, όπου και στις δύο αυτές συνθήκες μειώνονται οι μεταβολικές απαιτήσεις του μυοκαρδίου και συνεπώς παρατείνεται η ανοχή του στην ισχαιμία. Με βάση τον φαρμακολογικό τρόπο δράσης, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω υπάρχουν δύο τύποι ψυχρών κρυσταλλοειδών καρδιοπληγικών διαλυμάτων: τα ενδοκυττάρια και τα εξωκυττάρια. Τα ενδοκυττάρια κρυσταλλοειδή διαλύματα δεν περιέχουν ή έχουν χαμηλές συγκεντρώσεις νατρίου και ασβεστίου, ενώ τα εξωκυττάρια διαλύματα περιέχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις νατρίου, ασβεστίου και μαγνησίου. Και οι δύο τύποι περιέχουν κάλιο μεταξύ 10 - 20 mmol/l και μπορούν να χρησιμοποιηθούν πρόσθετα οσμωτικές δραστικές ουσίες όπως η μαννιτόλη και τα τοπικά αναισθητικά όπως λιδοκαΐνη και

προκαΐνη, καθώς και ρυθμιστικά διαλύματα όπως διττανθρακικό και αμινοξέα [9].

Η θερμή καρδιοπληγία αίματος έχει προταθεί ως μια ασφαλής και αξιόπιστη τεχνική για την προστασία του μυοκαρδίου, που βασίζεται στην ιδέα ότι το αίμα, σε αντίθεση με τα κρυσταλλοειδή διαλύματα, μπορεί να βελτιώσει τις μετεγχειρητικές καρδιακές εκβάσεις, επειδή προσεγγίζει περισσότερο την κανονική φυσιολογία της καρδιάς, δηλαδή μεταφέρει οξυγόνο στο μυοκάρδιο ή εξασφαλίζει μικρότερη αιμοαραίωση [7]. Η θερμή καρδιοπληγία αίματος συνήθως παρέχεται επιπρόσθετα σε μια άλλη καρδιοπροστατευτική μέθοδο, με σκοπό την ενίσχυση της αποκατάστασης του μυοκαρδίου [8]. Γενικά η χορήγηση της θερμής καρδιοπληγίας βασίζεται στην ιδέα ότι η συνειδητή μεταβολική λειτουργία του μυοκαρδίου βελτιώνεται, εφόσον η καρδιά διατηρηθεί σε θερμοκρασία 37 °C καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου του αποκλεισμού της αορτής. Η θερμή καρδιοπληγία αίματος μπορεί να ρυθμίσει την ενεργοποίηση των ενζύμων του μυοκαρδίου και να βελτιώσει την μετεγχειρητική κοιλιακή λειτουργία [4]

ΧΟΡΗΓΗΣΗ CUSTODIOL

Το βασικό πλεονέκτημα του Custodiol έναντι των διαλυμάτων που μοιάζουν με το εξωκυττάριο περιβάλλον, είναι ότι μπορεί να χορηγηθεί σε μια μόνο δόση, παρέχοντας αποτελεσματική προστασία για περίοδο από 1.5 μέχρι 2 ώρες. Αυτό σημαίνει, ότι ο χειρουργός μπορεί να επικεντρωθεί εξ ολοκλήρου στη χειρουργική επέμβαση, χωρίς

να απαιτείται διακοπή της για την συνεχή χορήγηση καρδιοπληγίας [5].

Η καρδιοπληγία Custodiol χορηγείται τόσο απευθείας, όσο και μέσω καθετήρα μέσω του στεφανιαίου κόλπου, σε θερμοκρασία 4-8 °C. Χορηγούνται 20-25 mL διαλύματος ανά kg σωματικού βάρους. Κατά τη διάρκεια της απευθείας έγχυσης, η πίεση στη αορτική ρίζα, διατηρείται στα 100-110 mmHg μέχρι την καρδιακή παύση και στη συνέχεια στα 40-50 mmHg [8]. Σε παιδιά και εφήβους η πίεση στη αορτική ρίζα, διατηρείται στα 80-90 mmHg μέχρι την καρδιακή παύση και στη συνέχεια στα 40-50 mmHg [9]. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης μέσω καθετήρα, η πίεση στον στεφανιαίο κόλπο διατηρείται στα 20-25 mmHg. Σε ασθενείς με στεφανιαία στένωση, απαιτείται υψηλότερη πίεση διάχυσης (περίπου 50 mmHg) για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα [10].

Ο χρόνος έγχυσης στους ενήλικες και στα παιδιά (έφηβοι) πρέπει να είναι τουλάχιστον 6-8 λεπτά, για την επίτευξη ισορροπίας της συγκέντρωσης του διαλύματος και της θερμοκρασίας στην περιοχή του μυοκαρδίου. Η αποσυμπίεση της αριστερής κοιλίας πρέπει να πραγματοποιείται κατά την έναρξη της καρδιοπληγίας [11].

Ανάλογα με τον χρόνο της καρδιοχειρουργικής επέμβασης, εφόσον αυτός ξεπεράσει τα 180 λεπτά ή περισσότερο, χορηγείται μια δεύτερη δόση καρδιοπληγίας στον ασθενή, χρησιμοποιώντας την ίδια μέθοδο χορήγησης με την πρώτη δόση. Όταν εμφανίζεται υπονατριαιμία, διορθώνεται με χορήγηση διαλύματος χλωριούχου νατρίου (3 mEq/mL) [10].

ΚΑΡΔΙΟΠΛΗΓΙΑ CUSTODIOL ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΟΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Η κρυσταλλοειδής καρδιοπληγία χρησιμοποιείται επίσης ευρέως και ως μέθοδος προστασίας του μυοκαρδίου στην παιδοκαρδιοχειρουργική. Στο πλαίσιο αυτό, το Custodiol, έχει χρησιμοποιηθεί στα παιδιά ως εναλλακτικό διάλυμα καρδιοπληγίας με το πιθανό πλεονέκτημα της χορήγησης μιας δόσης με ισοδύναμη προστασία του μυοκαρδίου, για σύνθετες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα στους ενήλικες, η καρδιοπληγία Custodiol σε παιδιατρικούς ασθενείς φαίνεται να παρέχει ένα κατώτερο επίπεδο μυοκαρδιακής προστασίας, σε σύγκριση με την θερμή καρδιοπληγία, όπως έχει δείξει σε πρόσφατες έρευνες, ωστόσο σχετικά με την σύγκριση του με την ψυχρή συνεχούς ροής καρδιοπληγία τα αποτελέσματα των ερευνών καταλήγουν σε συγκρουόμενα αποτελέσματα.

Σε μια αναδρομική μελέτη των Bojan *et al.*, [11], συγκρίθηκε η επίδραση του Custodiol (30 ασθενείς) έναντι της θερμής αιματικής καρδιοπληγίας (188 ασθενείς) σε ένα σύνολο 218 νεογνών που είχαν υποβληθεί σε επέμβαση αντιμετάθεσης των μεγάλων αγγείων, βρέθηκε ότι η στεφανιαία ανατομία υψηλού κινδύνου (μία μόνο δεξιά στεφανιαία αρτηρία που οδηγεί στην αριστερή, ενδομυϊκή πορεία) συσχετίστηκε με υψηλότερες συγκεντρώσεις τροπονίνης και υψηλότερο ποσοστό θνητότητας στις 30 ημέρες μετεγχειρητικά και ήταν πιο διαδεδομένη στην ομάδα των νεογνών που έλαβε την καρδιοπληγία Custodiol, σε σύγκριση με την ομάδα της θερμής αιματικής

καρδιοπληγίας. Μετεγχειρητικά, οι συγκεντρώσεις τροπονίνης ήταν υψηλότερες στην ομάδα Custodiol τόσο πριν, όσο και μετά από την αντιστοιχισή στην στεφανιαία ανατομία. Το ποσοστό θνητότητας 30 ημερών ήταν υψηλότερο στην ομάδα του Custodiol (10% έναντι 1,1% στην ομάδα της θερμής αιματικής καρδιοπληγίας), ωστόσο η χρήση του Custodiol δεν συσχετίστηκε με αυτό το αποτέλεσμα. Παρ' όλα αυτά, η απελευθέρωση μεγαλύτερων επιπέδων τροπονίνης, που καταγράφηκαν στην ομάδα των νεογνών που έλαβαν καρδιοπληγία Custodiol, υποδηλώνει μικρότερα επίπεδα μυοκαρδιακής προστασίας, σε σύγκριση με την θερμή αιματική καρδιοπληγία.

Τα παραπάνω αποτελέσματα υποστηρίχθηκαν από μια πιο πρόσφατη αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Qulisy *et al.*, [12], στην οποία συγκρίθηκε η επίδραση του Custodiol έναντι ψυχρής αιματικής καρδιοπληγίας, σε ένα σύνολο 154 παιδιών που υπεβλήθησαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, στο σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής, στην οξεία νεφρική βλάβη και την σοβαρή αρρυθμία. Βρέθηκε ότι η καρδιοπληγία Custodiol ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας αρνητικών εκβάσεων (υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής και υψηλότεροι χρόνοι μηχανικού αερισμού) και έτσι συνδέθηκε με λιγότερο βέλτιστη προστασία του μυοκαρδίου σε σύγκριση με την ψυχρή αιματική καρδιοπληγία, σε αντίθεση με τα αποτελέσματα στις επεμβάσεις ενηλίκων, που έχουν δείξει παρόμοια επίπεδα αποτελεσματικότητας μεταξύ των δύο μεθόδων καρδιοπληγίας.

Ωστόσο, σε δύο μελέτες έχει δείχθει ότι το Custodiol μπορεί να παρέχει υψηλότερα επίπεδα προστασίας του μυοκαρδίου, σε σύγκριση με το καρδιοπληγικό διάλυμα St Thomas ή παρόμοια επίπεδα προστασίας με το καρδιοπληγικό διάλυμα St Thomas αλλά και με την ψυχρή αιματική καρδιοπληγία.

Συγκεκριμένα σε μια αναδρομική μελέτη που έγινε από τους Li *et al.*, [13] σε 101 παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με σύνθετη συγγενή καρδιακή νόσο, και οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επέμβαση αντιμετάθεσης των μεγάλων αγγείων, χορηγήθηκε είτε Custodiol (75 ασθενείς), είτε το καρδιοπληγικό διάλυμα St Thomas (26 ασθενείς). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων, ωστόσο η θνητότητα, η νοσηρότητα, η παραμονή στη ΜΕΘ, ο μετεγχειρητικός χρόνος νοσηλείας και ο αριθμός των μεταγγίσεων στην ομάδα του Custodiol ήταν όλα σε χαμηλότερα επίπεδα, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε St Thomas. Η περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι το Custodiol ήταν ένας στατιστικά σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της μειωμένης πρόωρης θνητότητας και νοσηρότητας και ως εκ τούτου θεωρήθηκε μια πιο αποτελεσματική και ασφαλής εναλλακτική λύση καρδιοπροστασίας, σε σύγκριση με το καρδιοπληγικό διάλυμα St. Thomas.

Στην δεύτερη μελέτη των Hamed *et al.*, [14], διερευνήθηκε η επίδραση του Custodiol, του St Thomas και της ψυχρής καρδιοπληγίας σε ένα σύνολο 60 παιδιών, τα οποία

υποβλήθηκαν σε επιλεκτική καρδιοχειρουργική επέμβαση για συγγενείς καρδιακές βλάβες με καρδιοπνευμονική παράκαμψη. Τα παιδιά τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες, με βάση κάθε ένα από τα παραπάνω καρδιοπληγικά διαλύματα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα επίπεδα της τροπονίνης δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικά μεταξύ των ομάδων μελέτης, με την εξαίρεση ότι στις μετρήσεις που έγιναν στις πρώτες 24 ώρες, τα υψηλότερα επίπεδα καταγράφηκαν στην ομάδα των ασθενών που είχαν λάβει ψυχρή αιματική καρδιοπληγία και τα χαμηλότερα στην ομάδα που είχε λάβει καρδιοπληγία St Thomas. Τα επίπεδα της CK-MB επίσης δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικά μεταξύ των ομάδων, εκτός από εκείνα που καταγράφηκαν μετά από 12 ώρες, όπου ήταν υψηλότερα στην ομάδα της καρδιοπληγίας St Thomas και χαμηλότερα στην ομάδα της ψυχρής αιματικής καρδιοπληγίας. Οι ερευνητές κατέληξαν έτσι στο συμπέρασμα ότι η καρδιοπληγία Custodiol παρέχει το ίδιο επίπεδο προστασίας με τα άλλα δύο διαλύματα.

Από την άλλη, η καρδιοπληγία Del Nido, βρέθηκε να προσφέρει μεγαλύτερα επίπεδα προστασίας σε σύγκριση με την καρδιοπληγία Custodiol, σε μια έρευνα που έγινε σε 100 παιδιατρικούς ασθενείς από τους Talwar *et al.*, [15], οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επέμβαση επιδιόρθωσης της Τετραλογίας Fallot. Η καρδιοπληγία Del Nido συσχετίστηκε με καλύτερα επίπεδα διατήρησης του καρδιακού δείκτη, μικρότερη διάρκεια μηχανικού αερισμού, μικρότερο χρόνο παραμονής στην ΜΕΘ και στο νοσοκομείο, χαμηλότερες ινότροπες βαθμολογίες και απελευθέρωση μικρότερων επιπέδων τροπονίνης-I.

Πρόσφατα, ερευνητές έχουν τονίσει ότι η καρδιοπροστασία μαζί με άλλους παράγοντες, όπως η παρατεταμένη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, η επείγουσα καρδιοχειρουργική επέμβαση και οι σύνθετες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. στεφανιαία νόσος), μπορεί να επηρεάσουν μετεγχειρητικά την κλινική έκβαση, οδηγώντας σε καταστάσεις όπως το σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής και σε επιπλοκές σε παιδιατρικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Τα κρυσταλλοειδή καρδιοπληγικά διαλύματα έχουν σημαντικές δυσμενείς επιπτώσεις στην μετεγχειρητική πορεία στα παιδιά με στεφανιαία νόσο. Αντίθετα, η αιματική καρδιοπληγία δεν έχει αρνητικές επιπτώσεις σε αυτά τα αποτελέσματα και η εφαρμογή της θα μπορούσε να έχει προστατευτικά αποτελέσματα μειώνοντας τη συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής και των συνακόλουθων επιπλοκών του [16]. Γενικά, η αιματική καρδιοπληγία θεωρείται ανώτερη σε σύγκριση με τα κρυσταλλοειδή διαλύματα για διάρκειες ισχαιμίας, μεγαλύτερες της μίας ώρας. Στην αιματική καρδιοπληγία, η αιμοσφαιρίνη χρησιμοποιείται για τη μεταφορά οξυγόνου και περιέχει μεταβολικά υποστρώματα, προκαλώντας έτσι χαμηλότερα επίπεδα αιμοδιάλυσης [17].

Παρόλο που το Custodiol έχει βρεθεί ως μια πιο αποτελεσματική λύση καρδιοπληγίας στους ενήλικες για την προστασία του μυοκαρδίου, η μειωμένη αποτελεσματικότητά του στους παιδιατρικούς ασθενείς μπορεί να δικαιολογηθεί από το γεγονός ότι υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στην ανώριμη καρδιά των παιδιατρικών ασθενών και την ώριμη καρδιά

των ενηλίκων. Στα νεογέννητα, μόνο το 30% της μυοκαρδιακής μάζας συνιστά συνεκτικό ιστό, ενώ το ποσοστό αυτό για τους ενήλικες εκτιμάται σε 60%. Επιπλέον, το μυοκάρδιο των νεογνών και των παιδιών έχει χαμηλότερη κοιλιακή ικανότητα, αποθέματα προφόρτωσης, οξειδωτική ικανότητα και ισότροπο απόθεμα και λιγότερα μιτοχόνδρια. Το σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής ανιχνεύεται επίσης συχνότερα σε παιδιατρικούς ασθενείς [17].

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη αποτέλεσε μια σύγχρονη βιβλιογραφική ανασκόπηση για το καρδιοπληγικό διάλυμα Custodiol σχετικά με την χρησιμοποίησή του στις παιδιοκαρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις στην καρδιοχειρουργική αποτέλεσε η ανάπτυξη καρδιοπληγικών διαλυμάτων, κάτι το οποίο επέτρεψε στους καρδιοχειρουργούς την παράταση της ισχαιμικής παύσης της καρδιάς χωρίς να διαταράσσεται η λειτουργία του μυοκαρδίου. Το Custodiol έχει την δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί ως παράγοντας για την ενίσχυση της μυοκαρδιακής προστασίας σε όλους τους τομείς της καρδιοχειρουργικής. Το κυριότερο πλεονέκτημα που έχει, είναι ότι χορηγείται εφάπαξ, προσφέροντας προστασία του μυοκαρδίου για 1.5 - 2 ώρες.

Η συγκέντρωση σε κάλιο του Custodiol (8-12 mmol/l) είναι αρκετή για να επάγει την καρδιακή παύση. Συνεπώς, η συγκέντρωση των 10 mM του χλωριούχου καλίου στο διάλυμα Custodiol προκαλεί αποτελεσματική

παύση της καρδιάς, με την ελάχιστη βλάβη στα κύτταρα. Η συγκέντρωση του Na^+ στο διάλυμα Custodiol είναι 15 mM, η οποία είναι παρόμοια με εκείνη του κυττάρου. Το Na^+ παίζει σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό του δυναμικού δράσης της καρδιάς και το δυναμικό γρήγορης δράσης επάγει την ταχεία αποπόλωση του μυοκαρδίου. Τα χαμηλά επίπεδα νατρίου μπορούν να μειώσουν τις διαφορές συγκέντρωσης Na^+ διαμέσου της μεμβράνης, όχι μόνο μέσα από την μείωση της ανταλλαγής των H^+ και Na^+ ως αποτέλεσμα των υψηλών επιπέδων καλίου, αλλά και μέσω του μετριασμού της εισροής Na^+ που προκαλείται από το ηλεκτροχημικό τμήμα του Na^+ . Επομένως, το δυναμικό δράσης δεν μπορεί να αναπτυχθεί και η καρδιά σταματάει στην φάση της διαστολής, όπου υπάρχουν χαμηλές συγκεντρώσεις καλίου. Αυτοί οι δύο μηχανισμοί οδηγούν σε μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του Na^+ . Καθώς λοιπόν το Custodiol έχει χαμηλά επίπεδα Na^+ , μπορεί να αναστείλει την ανταλλαγή Na^+ και Ca^{2+} , μειώνοντας την εισροή ασβεστίου στο ενδοκυττάριο περιβάλλον, κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας και της επαναιμάτωσης. Επιπρόσθετα η εισροή χαμηλότερων επιπέδων Na^+ συνεισφέρει στην μείωση του κυτταρικού οιδήματος κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας.

Σε ότι αφορά την καρδιοπροστατευτική επίδραση του Custodiol στην παιδιοκαρδιοχειρουργική, αυτή φαίνεται να παραμένει σε χαμηλότερα επίπεδα, σε σύγκριση με την θερμή αιματική καρδιοπληγία, η οποία γενικά θεωρείται ανώτερη σε σύγκριση με τα κρυσταλλοειδή διαλύματα για διάρκειες ισχαιμίας, μεγαλύτερες της μίας ώρας. Ωστόσο, τα

αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα σχετικά με την επίδραση που μπορεί να έχει το Custodiol σε σύγκριση με άλλα κρυσταλλοειδή διαλύματα, οπότε απαιτούνται περισσότερες έρευνες στον τομέα αυτό.

Από την ανάλυση των αναδρομικών μελετών, έχει εξαχθεί το συμπέρασμα ότι μεταξύ των καρδιοχειρουργών και των καρδιοχειρουργικών κέντρων ποικίλουν οι

στρατηγικές μυοκαρδιακής προστασίας. Παράγοντες που επηρεάζουν την απόφαση αποτελούν προηγούμενα κλινικά αποτελέσματα, το είδος της επέμβασης, η εμπειρία και η αποδοχή του κάθε καρδιοπληγικού διαλύματος από τους χειρουργούς. Παρόλα αυτά η προτίμηση του εκάστοτε χειρουργού αποτελεί καθοριστικό παράγοντα επιλογής καρδιοπληγικού διαλύματος που θα χρησιμοποιηθεί.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Angeli E, Lueck S, Gargiulo GD. Different strategies of myocardial protection: the age of perfectionism. *J Thorac Dis.* 2018 Mar;10(3):1211-1213.
2. Kamassai, J. D., & Lowery, D. R. *Retrograde Cardioplegia.* StatPearls Publishing. 2019
3. Grocott, H. P., Stafford-Smith, M., & Mora-Mangano, C. T. Cardiopulmonary bypass management and organ protection. In *Kaplan's Essentials of Cardiac Anesthesia.* Elsevier; 2018: pp. 608-663.
4. Gourlay, T., & Gunaydin, S. (Eds.). *Minimized cardiopulmonary bypass techniques and technologies.* Elsevier; 2012.
5. Hogan, M, Jenkins, D. Myocardial protection and cardioplegia. *Cardiopulmonary Bypass.* In Ghosh S., Falter F., Perrino AC., (eds). *Cardiopulmonary bypass.* 2nd ed. UK: Cambridge University Press. 2015; pp. 100-115
6. Habbertheuer A, Kocher A, Laufer G, Andreas M, Szeto WY, Petzelbauer P, et al. Cardioprotection: a review of current practice in global ischemia and future translational perspective. *Biomed Res Int.* 2014;2014:325725.
7. Nardi P, Pisano C, Bertoldo F, Vacirca SR, Saitto G, Costantino A, et al. Warm blood cardioplegia versus cold crystalloid cardioplegia for myocardial protection during coronary artery bypass grafting surgery. *Cell Death Discov.* 2018 Feb 14;4:23.
8. Sanetra K, Pawlak I, Cisowski M. Del Nido cardioplegia - what is the current evidence? *Kardiochirurgia Torakochirurgia Pol.* 2018 Jun;15(2):114-118.
9. David D. Yuh, Luca A. Vricella, Stephen C. Yang, John R. Doty, *Johns Hopkins Textbook of Cardiothoracic Surgery.* 2nd edition. US:Medical; 2014: pp. 37-38.

10. Gatti G, Rauber E, Forti G, Benussi B, Gabrielli M, Gripari C, et al. Safe cross-clamp time using Custodiol®-histidine-tryptophan-ketoglutarate cardioplegia in the adult. *Perfusion*. 2019 Oct;34(7):568-577.
11. Istomin T, Kurapeev I, Mihaleva Y, Suborov E, Domanskaya I, Vasilieva G. Custodiol Cardioplegia: Which protocol to prefer? *Herald of North-Western State Medical University named after II Mechnikov*. 2017; 9(3), 32-39.
12. Bojan M, Peperstraete H, Lilot M, Tourneur L, Vouhé P, Pouard P. Cold histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and repeated oxygenated warm blood cardioplegia in neonates with arterial switch operation. *Ann Thorac Surg*. 2013 Apr;95(4):1390-6.
13. Qulisy E, Fakiha A, Debis R, Jamjoom A, Elassal A, Al-Radi O. Custodiol versus blood cardioplegia in pediatric cardiac surgery, two-center study. *Journal of the Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery* 2016; 24(1), 38-42.
14. Li XW, Lin YZ, Lin H, Huang JB, Tang XM, Long XM, et al. Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution decreases mortality and morbidity in high-risk patients with severe pulmonary arterial hypertension associated with complex congenital heart disease: an 11-year experience from a single institution. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(6):e5208
15. Hamed M, Ghaffar A. Comparative Study between Three Solutions for Cardioplegia in Pediatric Cardiac Surgery: Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate (HTK) Solution, Blood Cardioplegia and Crystalloid (St. Thomas) Cardioplegia. *Journal of Anesthesia and Clinical Research*. 2018; 9(4), 1-6.
16. Talwar S, Chatterjee S, Sreenivas V, Makhija N, Kapoor PM, Choudhary SK, et al. Comparison of del Nido and histidine-tryptophan-ketoglutarate cardioplegia solutions in pediatric patients undergoing open heart surgery: A prospective randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Mar;157(3):1182-1192.e1.
17. Sobieraj M, Kilanowska M, Ładziński P, Garbuzowa I, Wojtalik M, Moczko J, et al. Type of cardioplegic solution as a factor influencing the clinical outcome of open-heart congenital procedures. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2018 Jun;15(2):86-94.
18. Ramezani J, Hoseinikhah H, Mizani K, Akbari M, Moallemi M, Argi M, et al. Custodial Cardioplegia and Cardiac Preservation during pediatric Cardiac Surgery Procedures: A Narrative Review. *Reviews in Clinical Medicine*. 2019; 6(1), 20-23.

REVIEW

The Custodiol cardioplegic solution in pediatric cardiosurgery

Dionysios Bouzoukis¹, Georgia Grammenou¹, Dimosthenis Gkortsopoulos²

¹Intensive Care Unit Papageorgiou General Hospital of Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki,

²Anesthesiology department of Papageorgiou General Hospital of Thessaloniki, Greece

ABSTRACT

Introduction: The protection of the myocardium during heart surgeries is carried out with the use of cardioplegic solutions. One of them, custodiol, has begun to grow in popularity. **Purpose:** The purpose of this review is to study the effect and efficacy of Custodiol cardioplegic solution in protecting the myocardium in pediatric cardiac surgery. **Methodology:** The topic is covered through the review of the international literature; the data were located in the PubMed and Scopus databases. **General Part:** A large body of research has been identified, which studies the effect and efficacy of Custodiol cardioplegic solution in pediatric cardiac surgery. **Conclusions:** Custodiol is an effective and safe cardioplegic solution, which has the ability to provide protection to the myocardium for a period of up to 2 hours, having a similar effect to both crystalline cardioplegia and warm blood cardioplegia. However, in pediatric heart surgery, hot blood cardioplegia appears to provide higher levels of protection than Custodiol. More research is needed to confirm and extend the above findings, in well-designed and large randomized studies.

Keywords: cardioplegic solution, pediatric cardiac surgery, cardio protection, administration of Custodiol

D. Bouzoukis, G. Grammenou, D. Gkortsopoulos. The Custodiol cardioplegic solution in pediatric cardiosurgery. *Scientific Chronicles* 2021; 26(2): 235-246
