

ΑΝΑΣΚΟΠΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΟ ΚΑΡΔΙΟΠΛΗΓΙΚΟ ΔΙΑΛΥΜΑ CUSTODIOL ΣΕ ΕΛΑΧΙΣΤΑ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ, CUSTODIOL - Ν ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ

Διονύσιος Μπουζούκης¹, Γεωργία Γραμμένου²

1. Νοσηλεύτρια MSc, Καρδιοθωρακοχειρουργική Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, EUROMEDICA Γενική Κλινική Θεσσαλονίκης
2. Νοσηλεύτρια MSc, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκης

DOI: 10.5281/zenodo.4540435

Cite as: Bouzoukis, Dionusios, & Grammenou, Georgia. (2020). The cardioplegic solution of custodiol in minimally invasive cardiac surgery, Custodiol – N The Future. Perioperative nursing (GORNA), E-ISSN:2241-3634, 9(4), 246–254. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4540435>

Περίληψη

Εισαγωγή: Τα καρδιοπληγικά διαλύματα χρησιμοποιούνται ευρέως για την προστασία του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων. Η καρδιοπληγία κουστοδιόλη (Custodiol), έχει αρχίσει να κερδίζει δημοτικότητα τα τελευταία χρόνια στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, λόγω της χορήγησης της, εφάπαξ, προσφέροντας προστασία για 1.5 -2 ώρες. **Σκοπός:** της παρούσας εργασίας ήταν η ανασκόπηση των ερευνών που έχουν μελετήσει την αποτελεσματικότητα και την επίδραση της καρδιοπληγίας (Custodiol) στην προστασία του μυοκαρδίου στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. **Μεθοδολογία:** Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε, περιελάμβανε την αναζήτηση ερευνητικών δεδομένων, τα οποία συλλέχθηκαν μέσα από ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Google Scholar, Medline, ResearchGate. **Αποτελέσματα:** Ένα μεγάλο σύνολο ερευνών μελετούν την επίδραση της καρδιοπληγίας Custodiol, το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί σήμερα σε ένα μεγάλο σύνολο καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων για την καρδιακή παύση, ενώ πρόσφατα η χρήση του έχει επεκταθεί στις ελάχιστες επεμβατικές χειρουργικές επεμβάσεις καρδιάς. Το Custodiol είναι ένα ασφαλές και αποτελεσματικό καρδιοπληγικό διάλυμα που μπορεί να παρέχει επαρκή προστασία στο μυοκάρδιο για μια περίοδο τουλάχιστον 2 ωρών, έτσι όπως αυτή αξιολογηθεί από καρδιακούς βιοδείκτες και άλλα μετεγχειρητικά αποτελέσματα, όπως ο χρόνος του αορτικού αποκλεισμού, οι απαιτήσεις για μετάγγιση αίματος, η ινοτροπική υποστήριξη και η θνητότητα. Η επίδραση αυτή φαίνεται να είναι παρόμοια, με αυτή που προσφέρεται μέσω της θερμής αιματικής καρδιοπληγίας, αλλά και της κρυσταλλοειδούς καρδιοπληγίας. Στο πλαίσιο αυτό, το Custodiol είναι συχνά προτιμότερο σε πιο σύνθετες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις για να αποφευχθεί η διατάραξη της τεχνικής ροής της χειρουργικής επέμβασης. Στις ελάχιστες επεμβατικές καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις η χρήση του Custodiol για την αποφυγή επαναλαμβανόμενων εγχύσεων άλλων καρδιοπληγικών διαλυμάτων, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο πλημμελούς αιμάτωσης εξαιτίας της απομάκρυνσης του ενδοαορτικού διαστολέα και να ενισχύσει την άνεση του χειρουργού κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. **Συμπεράσματα:** Απαιτούνται περισσότερες έρευνες για την επιβεβαίωση και επέκταση των παραπάνω ευρημάτων, σε καλά σχεδιασμένες και μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες. Επί του παρόντος διερευνάται σε ζωικά μοντέλα, η επίδραση ενός τροποποιημένου διαλύματος (Custodiol-N), καθώς και η φαρμακολογική τροποποίηση του Custodiol με προσθήκη πινακιδίλης και λιδοκαΐνης, για την ενίσχυση της επαγόμενης καρδιοπροστασίας.

Λέξεις κλειδιά: Ιστιδίνη – Τρυπτοφάνη – Κετογλουταρικό, Καρδιοπληγικό διάλυμα, Καρδιακή παύση, καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας: Μπουζούκης Διονύσιος, email: dionbuzuki@gmail.com

REVIEW ARTICLE

THE CARDIOPLEGIC SOLUTION OF CUSTODIOL IN MINIMALLY INVASIVE CARDIAC SURGERY, CUSTODIOL – N THE FUTURE

Dionusios Bouzoukis¹ , Georgia Grammenou

1. RN, MSc, Cardiovascular surgery Intensive Care Unit , EUROMEDICA General Clinic of Thessaloniki, Greece
2. RN, MSc, Intensive Care Unit, "Papageorgiou" General Hospital of Thessaloniki, Greece

Abstract

Background: Cardioplegic solutions are widely used for myocardium protection during cardiac surgery. Custodiol cardioplegia has begun to gain popularity in recent years in cardiac surgery because of its administration, in a single dose, providing protection for 1.5 - 2 hours. **Purpose:** of this study was to review the current literature related to the Custodiol efficacy on the protection of myocardium in cardiac surgery. **Methodology:** The methodology followed included searching for research data, which was collected through electronic databases PubMed, Google Scholar, Medline, Research Gate. **Results :** A large number of papers have studied the effect of Custodiol cardioplegia, which has been used today in a large set of cardiac surgery for cardiac arrest, whereas its use has recently been extended to minimally invasive heart surgery and is also used to maintain heart transplants. Custodiol is a safe and effective cardioplegic solution that can provide adequate protection for the myocardium over a period of at least 2 hours, as assessed by cardiac biomarkers and other postoperative effects such as aortic cross-clamp time, blood transfusion requirements, inotropic support and mortality. In this context, Custodiol is often preferred in more complex cardiac surgery to avoid disruption of the surgical operation. In minimal invasive cardiac surgery, the use of Custodiol to avoid repeated infusions of other cardioplegic solutions may reduce the risk of poor perfusion due to atrial retractor off and enhance the surgeon's comfort during the procedure. **Conclusions :** More research is needed to confirm and extend the above findings in well designed and large randomized trials. The effect of a modified solution (Custodiol-N), as well as the pharmacological modification of Custodiol with the addition of pinacidol and lidocaine, is currently investigated in animal models to enhance induced cardiac protection.

Keywords: Histidine – Tryptophan – Ketoglutarate, Cardioplegic solution, Cardiac arrest, minimal invasive cardiac surgery

Corresponding author: *Bouzoukis Dionusios email: dionbuzuki@gmail.com*

Συστατικά διαλύματος Custodiol και φυσικοχημικές ιδιότητες

Το Custodiol ή η ιστιδίνη-τρυπτοφάνη-κετογλουταρικό (HTK) ή το διάλυμα Bretschneider, είναι ένα ρυθμιστικό κρυσταλλοειδές διάλυμα που παράγεται από την Dr Franz-Kohler Chemie GmbH στο Bensheim στην Γερμανία. Αναπτύχθηκε ως καρδιοπληγικός παράγοντας από τον πρωτοπόρο της γερμανικής χειρουργικής έρευνας Hans Jürgen Bretschneider το 1964, με την προσθήκη ιστιδίνης το 1975. Το διάλυμα αναπτύχθηκε με σκοπό την προστασία της καρδιάς μέσω της αδρανοποίησης της λειτουργίας των οργάνων με απόσυρση του εξωκυττάρου νατρίου και ασβεστίου, μαζί με την εντατική αναζωογόνηση του εξωκυττάρου χώρου μέσω της ιστιδίνης.¹ Σήμερα είναι το δεύτερο πιο συχνά χρησιμοποιούμενο καρδιοπληγικό διάλυμα στις επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης για την παύση της καρδιάς στην Ευρώπη και την Νότια Αμερική (15,2% και 26,4% αντίστοιχα).²

Το Custodiol είναι ένα κρυσταλλοειδές διάλυμα, στο οποίο οι συγκεντρώσεις των ηλεκτρολυτών είναι παρόμοιες με αυτές του ενδοκυττάρου περιβάλλοντος των κυττάρων του μυοκαρδίου (βλ. Πίνακα 1.1) και ως εκ τούτου ανήκει στην κατηγορία των ενδοκυττάρων διαλυμάτων καρδιοπληγίας, λόγω της χαμηλής περιεκτικότητάς του σε νάτριο και ασβέστιο. Ο συνδυασμός ηλεκτρολυτών που περιέχει προκαλεί μείωση της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς, οδηγώντας τελικά σε διαστολική καρδιακή παύση. Η μείωση του νατρίου του εξωκυττάρου περιβάλλοντος προκαλεί υπερπόλωση μεμβρανών στο πλάσμα των μυοκυττάρων, προκαλώντας έτσι καρδιακή παύση στη φάση της διαστολής. Αντίθετα, τα εξωκυττάρια διαλύματα, τα οποία έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο προκαλούν καρδιακή παύση προκαλώντας αποπόλωση της μεμβράνης.^{3,4}

Το ρυθμιστικό διάλυμα αμινοξέων ιστιδίνη/ ιστιδίνη-HCl του Custodiol διατηρεί το φυσιολογικό pH της καρδιάς

κατά τη διάρκεια της υπερθερμίας και της αναερόβιας γλυκόλυσης.⁵ Το ρυθμιστικό αποτέλεσμα της ιστιδίνης είναι πιθανώς καλύτερο από το όξινο ανθρακικό στη σταθεροποίηση του ενδοκυτταρικού pH, βοηθά στην αποκατάσταση των μετα-ισχαιμικών βιοχημικών και μηχανικών παραμέτρων και στην διατήρηση των αποθεμάτων τριφωσφορικής αδενοσίνης στο μυοκάρδιο, βελτιώνοντας τη συστολική λειτουργία μετά την καρδιακή παύση, ελαχιστοποιώντας τη νέκρωση του μυοκαρδίου. Η ιστιδίνη προάγει επίσης την αναερόβια γλυκόλυση και βελτιώνει την ανάκτηση φωσφορικών υψηλής ενέργειας και της συσταλτικής λειτουργίας στο υπερτροφικό μυοκάρδιο.^{4,6}

Η μαννιτόλη προστέθηκε ως ωσμωτικός παράγοντας για την πρόληψη της επαγόμενης από υποθερμία, διόγκωσης των κυττάρων, μειώνοντας έτσι το κυτταρικό οίδημα. Η μαννιτόλη είναι ένας ελαφρώς μεγαλύτερος μονοσακχαρίτης από τη γλυκόζη, αλλά, σε αντίθεση με τη γλυκόζη, δεν μπορεί να μεταβολίζεται και δεν περνά εύκολα από την κυτταρική μεμβράνη.^{7,8} Το α-κετογλουταρικό είναι ένας πρόδρομος του δινουκλεοτιδίου νικοτιναμιδίου αδενίνης (NAD) που ενισχύει την παραγωγή ATP κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης και έτσι λειτουργεί ως υπόστρωμα για τον κυτταρικό μεταβολισμό της ενέργειας, ενώ επίσης λειτουργεί και ως ενδιάμεσο στον κύκλο του Krebs. Η τρυπτοφάνη προστέθηκε ως παράγοντας προστασίας της κυτταρικής μεμβράνης [Petrowsky+Kahn]. Έχει επίσης προταθεί ότι το Custodiol διατηρεί όχι μόνο το μυοκάρδιο αλλά και το ενδοθήλιο της στεφανιαίας αρτηρίας, το οποίο μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργική καρδιακή ανάκτηση.^{6,9}

Καρδιοπληγία Custodiol σε ελάχιστα επεμβατικές καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις

Η αποτελεσματικότητα της καρδιοπληγίας custodiol έχει επίσης διερευνηθεί και σε ελάχιστα επεμβατικές καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, προσφέροντας προστασία για 1,5 – 2 ώρες, πριν την ανάγκη

επανεγγύσης δεύτερης δόσης. Το πλεονέκτημα της χορήγησης της σε μια μόνο δόση, την καθιστά ελκυστική επιλογή για αυτού του είδους τις επεμβάσεις, καθώς η επαναλαμβανόμενη, είτε απευθείας, είτε μέσω καθετήρα, χορήγηση καρδιοπληγίας απαιτεί τη διακοπή της χειρουργικής επέμβασης και την απελευθέρωση του κοιλιακού διαστολέα για την ασφαλή χορήγηση της καρδιοπληγίας.^{10,11}

Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζονται από πρόσφατη έρευνα των Zanini και συν.,¹² η οποία ανέλυσε την επίδραση των διαφορετικών τρόπων περικαρδιακής τομής (πλευρική έναντι πρόσθιας) και των πρωτοκόλλων μυοκαρδιακής προστασίας (Buckberg έναντι Custodiol), στην μετεγχειρητική δυναμική της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επιδιόρθωση μιτροειδούς βαλβίδας, είτε μέσω ελάχιστα επεμβατικής καρδιοχειρουργικής επέμβασης, είτε μέσω της παραδοσιακής χειρουργικής προσέγγισης με τομή. Τα δεδομένα αναλύθηκαν για 44 διαδοχικούς ασθενείς, οι οποίοι είτε υποβλήθηκαν σε επιδιόρθωση μιτροειδούς βαλβίδας με στερνοτομή και καρδιοπληγία Buckberg (17 ασθενείς), είτε με στερνοτομή και καρδιοπληγία Custodiol (10 ασθενείς) είτε με ελάχιστα επεμβατική καρδιοχειρουργική επέμβαση με καρδιοπληγία Custodiol (17 ασθενείς). Η αξιολόγηση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας έγινε με τον δείκτη TAPSE (δείκτης συστολικής μετατόπισης του τριγωνικού δακτυλίου).

Όλες οι επεμβάσεις ολοκληρώθηκαν επιτυχώς και χωρίς απροσδόκητες εξελίξεις. Μετεγχειρητικά ο δείκτης TAPSE ήταν μειωμένος για όλες τις ομάδες, ωστόσο οι τιμές του ήταν ελαφρώς μεγαλύτερες σε σύγκριση με τις δύο άλλες ομάδες ασθενών, υποδεικνύοντας ότι η ελάχιστα επεμβατική καρδιοχειρουργική επέμβαση για την επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας (με πλευρική τομή), μειώνει μετεγχειρητικά την πτώση του δείκτη συστολικής μετατόπισης του τριγωνικού δακτυλίου (TAPSE).

Οι Savini και συν.,¹³ αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της εφάπαξ δόσης του Custodiol

στην προστασία του μυοκαρδίου σε 49 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ελάχιστα επεμβατική καρδιοχειρουργική επέμβαση αντικατάστασης μιτροειδούς βαλβίδας. Προεγχειρητικά, το κλάσμα εξώθησης ήταν φυσιολογικό σε όλους του ασθενείς. Ο μέσος χρόνος διάρκειας της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης ήταν 148 λεπτά και ο χρόνος αποκλεισμού της αορτής ήταν 97 λεπτά. Στο 75% των ασθενών, η καρδιά ξεκίνησε αυθόρμητα μετά την απομάκρυνση της λαβίδας αποκλεισμού της αορτής, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς χρειάστηκαν παρατεταμένη ινότροπη υποστήριξη. Επίσης τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μετεγχειρητικά δεν σημειώθηκε σημαντική αύξηση στα μυοκαρδιακά ένζυμα (CK-MB). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι το Custodiol παρείχε επαρκή προστασία στους ασθενείς, ακόμα και μετά από παρατεταμένες περιόδους καρδιοπληγικής παύσης. Ωστόσο στην μελέτη αυτή δεν χρησιμοποιήθηκε ομάδα ελέγχου.

Σε μια άλλη μελέτη των Muneretto και συν.,¹⁴ στην οποία 50 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ελάχιστα επεμβατική καρδιοχειρουργική επέμβαση μιτροειδούς βαλβίδας, λόγω προχωρημένης νόσου του Barlow, χορηγήθηκε είτε καρδιοπληγία Custodiol (36 ασθενείς), είτε ψυχρή κρυσταλλοειδής καρδιοπληγία πολλαπλών δόσεων (14 ασθενείς). Οι μέσοι χρόνοι αορτικού αποκλεισμού και καρδιοπνευμονικής παράκαμψης ήταν 98 ± 23 και 131 ± 41 λεπτά αντίστοιχα. Παρότι, ο σκοπός της έρευνας δεν ήταν να συγκρίνει τις μεθόδους καρδιοπληγίας, αναφέρθηκε ότι στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν καρδιοπληγία Custodiol υπήρξε υψηλότερη συχνότητα μεταγγίσεων αίματος. Οι ερευνητές τόνισαν ότι απαιτείται ένας υψηλότερος όγκος καρδιοπληγίας όταν χορηγείται μια εφάπαξ δόση, όπως με το διάλυμα Custodiol, προκειμένου να εξασφαλιστεί πλήρης ψύξη και διανομή σε όλες τις περιοχές του μυοκαρδίου, γεγονός που με τη σειρά του μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο βαθμό αιμοδιάλυσης. Ωστόσο οι ερευνητές ανέφεραν ότι η καρδιοπληγία Custodiol αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο κατά τη διάρκεια της επεμβατικής καρδιοχειρουργικής επέμβασης

αντικατάστασης της μιτροειδούς βαλβίδας, καθώς η εφάπαξ χορήγηση, απαλείφει την ανάγκη αφαίρεσης και επανατοποθέτησης του αριστερού κολπικού διαστολέα.

Οι Hummel και συν.,¹⁵ συνέκριναν την χρήση της καρδιοπληγίας Custodiol με την παραδοσιακή θερμή αιματική καρδιοπληγία σε 362 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ελάχιστα επεμβατική καρδιοχειρουργική επέμβαση αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας. Δύο ισάριθμες ομάδες ασθενών, έλαβαν είτε καρδιοπληγία Custodiol, είτε θερμή αιματική καρδιοπληγία. Κατά την σύγκριση των μετεγχειρητικών αποτελεσμάτων των ασθενών, υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, υπέρ της ομάδας των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε καρδιοπληγία Custodiol, στις απαιτήσεις για μετάγγιση αίματος, στο εγκεφαλικό επεισόδιο και στην επανεισαγωγή στο νοσοκομείο εντός 30 ημερών. Αυτά τα οφέλη, οδήγησαν σε εξοικονόμηση κόστους για τις μονάδες υγείας κατά \$ 3.013 ανά ασθενή. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση της καρδιοπληγίας Custodiol είναι ασφαλής και οικονομικά συμφέρουσα σε σύγκριση με την θερμή αιματική καρδιοπληγία για ασθενείς που υποβάλλονται σε ελάχιστα επεμβατική καρδιοχειρουργική επέμβαση.

Πιο πρόσφατα, σε μια αναδρομική μελέτη οι De Palo και συν.,¹⁶ συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της καρδιοπληγίας Custodiol, έναντι της ψυχρής αιματικής καρδιοπληγίας σε ελάχιστα επεμβατικές καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με μίνι δεξιά θωρακοτομή, σε 90 ασθενείς (44 στην ομάδα της ψυχρής αιματικής καρδιοπληγίας και 46 στην ομάδα Custodiol). Τα πρωτεύοντα μέτρα έκβασης ήταν τα μετεγχειρητικά επίπεδα καρδιακής τροπονίνης I, της CK-MB και η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι χρόνοι αορτικού αποκλεισμού και καρδιοπνευμονικής παράκαμψης ήταν υψηλότεροι στην ομάδα Custodiol, ωστόσο σε όλα τα υπόλοιπα πρωτεύοντα μέτρα έκβασης δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, καθώς ούτε και σε δευτερεύοντα μέτρα

έκβασης, όπως η θνητότητα στις 30 μέρες, οι κολπικές ή κοιλιακές αρρυθμίες, οι μεταγγίσεις, η διάρκεια του μηχανικού αερισμού και ο χρόνος παραμονής στην μονάδα εντατικής θεραπείας, δείχνοντας ότι τα δύο διαλύματα παρέχουν παρόμοια επίπεδα προστασίας του μυοκαρδίου.

Το μέλλον

Τα καρδιοπληγικά διαλύματα, που έχουν σχεδιαστεί για να επάγουν την καρδιακή παύση και για να προστατεύουν τον καρδιακό ιστό από ισχαιμία-επαναιμάτωση, υποβάλλονται σε συνεχή ανάπτυξη και οι πειραματικές βελτιώσεις γίνονται *in vitro* ή σε ζωικά μοντέλα.¹⁷ Πρόσφατα, ερευνητές έχουν αναπτύξει μια βελτιωμένη νέα έκδοση του διαλύματος Custodiol, το Custodiol-N, βασιζόμενοι σε ζωικά μοντέλα, του οποίου η σύνθεση παρουσιάζεται στον Πίνακα 1. 2.¹⁸

Το νέο καρδιοπληγικό διάλυμα (Custodiol-N) έχει τροποποιηθεί σε τέσσερα βασικά σημεία, με βάση το αρχικό, προκειμένου να ενισχυθεί η προστατευτική του ιδιότητα: 1) μέσω προσθήκης χηλικοποιητών σιδήρου (δεφεροξαμίνη και LK-614), για την μείωση βλαβών που οφείλονται στο σίδηρο, 2) μέσω της μείωσης της συγκέντρωσης χλωριδίου για τη μείωση των βλαβών που προκαλούνται από το χλωρίδιο, 3) μέσω της προσθήκης καρδιοπροστατευτικών αμινοξέων (L-Αργινίνη: NO-πρόδρομος για τη βελτίωση της ροής αίματος και γλυκίνη και αλανίνη για τη σταθεροποίηση της μεμβράνης του πλάσματος) και 4) μέσω της μερικής υποκατάσταση της ιστιδίνης με N-α-ακετυλ-L-ιστιδίνη για την αναστολή της προκαλούμενης από την ιστιδίνη κυτταροτοξικότητας. Συνοπτικά, αυτές οι τροποποιήσεις θα πρέπει να μειώσουν την παραγωγή κυτταροτοξικότητας και των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου.^{17,18}

Το νέο διάλυμα Custodiol-N έχει διερευνηθεί ως προς το επίπεδο καρδιοπροστασίας που μπορεί να προσφέρει, σε πρόσφατες έρευνες. Τα μέχρι σήμερα *in vitro* και *in vivo* πειράματα έχουν δείξει μεγαλύτερα επίπεδα προστασίας του διαλύματος Custodiol-N στην

παραγωγή ROS, τη μικροκυκλοφορία και την επακόλουθη φλεγμονώδη απόκριση σε σύγκριση με το Custodiol.¹⁹

Σε μια πρόσφατη έρευνα, αξιολογήθηκε η επίδραση του Custodiol-N στην βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και τον βαθμό στον οποίο η μειωμένη κυτταροτοξικότητά του και η ικανότητά του να μειώνει την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου κατά τη διάρκεια της υποξίας, μπορεί να παρέχουν ευεργετικά αποτελέσματα σε ένα κλινικό μοντέλο σκύλων σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη, σε σύγκριση με το αρχικά ανεπτυγμένο διάλυμα Custodiol. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χρήση του καρδιοπληγικού διαλύματος Custodiol-N βελτίωσε τη ροή του στεφανιαίου αίματος και απέτρεψε αποτελεσματικά την καρδιακή δυσλειτουργία μετά από καρδιακή παύση. Επιπλέον, η περιεκτικότητα σε ATP του μυοκαρδίου και των νιτροδών στο πλάσμα, ήταν σημαντικά υψηλότερες μετά την εφαρμογή του νέου καρδιοπληγικού διαλύματος, υποδεικνύοντας ότι το νέο καρδιοπληγικό διάλυμα Custodiol-N βελτίωσε τη μυοκαρδιακή και ενδοθηλιακή λειτουργία μετά από καρδιοπνευμονική παράκαμψη με υποθερμική καρδιακή παύση. Τα παρατηρούμενα προστατευτικά αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι το Custodiol-N θα μπορούσε να είναι η καρδιοπληγική λύση επόμενης γενιάς στην προστασία έναντι τραυματισμού από ισχαιμία-επαναιμάτωση στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις¹⁸.

Ακόμα πιο πρόσφατα μια τυχαίοποιημένη μελέτη των Hoyer και συν.,¹⁷ διερεύνησε την επίδραση του Custodiol-N, έναντι του Custodiol, στον εγκέφαλο ο οποίος είναι ευάλωτος στη καρδιοχειρουργική επέμβαση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης και στην ισχαιμία-επαναιμάτωση, σε ένα ζωικό μοντέλο χοίρων. Οι περιοχές του εγκεφάλου (μετωπιαίος φλοιός, παρεγκεφαλίδα, εγκεφαλικό στέλεχος, διάμεσος εγκέφαλος, άνω διδύμιο) αναλύθηκαν με ποσοτική αναστροφή αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης μεταγραφάσης σε πραγματικό χρόνο και τα μέτρα που αξιολογήθηκαν ήταν ο επαγόμενος από υποξία

παράγοντας 1 (HIF-1α), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α και η ιντερλευκίνη (IL)-10, IL-1 β και υποδοχέα IL-1 β. Πραγματοποιήθηκαν επίσης αναλύσεις αερίων αίματος και ηλεκτρολυτών. Οι συγκρίσεις των αρχικών τιμών και αυτών κατά την περίοδο της επαναιμάτωσης έδειξαν ότι η καρδιοπληγία Custodiol-N συνεισέφερε σε μικρότερα επίπεδα μείωσης της περιεκτικότητας σε αιμοσφαιρίνη και σε συγκεντρώσεις ασβεστίου αίματος, σε σύγκριση με την καρδιοπληγία Custodiol. Συνολικά, το Custodiol-N προκάλεσε λιγότερα εγκεφαλικά αποτελέσματα και μικρότερα επίπεδα φλεγμονής κατά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης από το Custodiol, υποδηλώνοντας ότι ασκεί προστατευτικά εγκεφαλικά αποτελέσματα. Η χρήση του Custodiol-N δεν έχει εισαχθεί στην κλινική πρακτική, και απαιτούνται περισσότερες έρευνες σχετικά με την διερεύνηση της χρήσης του ως καρδιοπληγικού παράγοντα. Μια πρόσφατη έρευνα των Carmo και συν.,²⁰ επίσης μελέτησε την επίδραση καρδιοπληγικών παραγόντων σε συνδυασμό με φαρμακολογικούς παράγοντες, όπως η λιδοκαΐνη και η πινακιδίλη. Η πινακιδίλη προστέθηκε και στα δύο διαλύματα, που αξιολογήθηκαν, τα οποία ήταν το Custodiol και το DelNido, ενώ η λιδοκαΐνη προστέθηκε μόνο στο διάλυμα Custodiol, δεδομένου ότι το καρδιοπληγικό del Nido έχει ήδη αυτόν τον παράγοντα. Ο κύριος στόχος της έρευνας που έγινε σε ζωικό μοντέλο αρουραίων ήταν να αξιολογηθεί η λειτουργική ανάκτηση μετά από 3 ώρες ισχαιμίας και 90 λεπτά επαναιμάτωσης. Επιπλέον, η ακεραιότητα των καρδιομυοκυττάρων με αποικοδόμηση άλφα-φωδρίνης αξιολογήθηκε επίσης από δείγματα καρδιάς που συλλέχθηκαν στο τέλος του πρωτοκόλλου. Τα αποτελέσματα των δύο ομάδων (Custodiol και DelNido) αξιολογήθηκαν μεταξύ τους και με μια ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα φαρμακολογικά τροποποιημένα διαλύματα Custodiol και DelNido συνεισέφεραν σε ταχύτερη λειτουργία ανάκτησης της αριστερής κοιλίας, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου μετά από 3 ώρες ισχαιμίας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ωστόσο το DelNido παρείχε επίσης μεγαλύτερα

επίπεδα προστασίας κατά της ισχαιμίας του μυοκαρδίου και της επαναιμάτωσης, σε σύγκριση με το Custodiol. Η προσθήκη φαρμακολογικών παραγόντων σε καρδιοπληγικά διαλύματα όπως τα ανωτέρω, θα μπορούσε ενδεχομένως να επιφέρει πρόσθετα

καρδιοπροστατευτικά αποτελέσματα, ωστόσο υπάρχει ανάγκη για την διενέργεια περισσότερων ερευνών.

Βιβλιογραφία

1. Tshomba Y, Baccellieri D, Chiesa R. (Eds.). *Visceral Vessels and Aortic Repair: Challenges and Difficult Cases*. Springer International Publishing, Switzerland, 2019.
2. Ali JM, Miles LF, Abu-Omar Y, Galhardo C, Falter F. Global Cardioplegia Practices: Results from the Global Cardiopulmonary Bypass Survey. *The Journal of Extra-corporeal Technology*. 2018; 50(2): 83-93.
3. Edelman JJB, Seco M, Dunne B, Matzelle SJ., Murphy M, Joshi P, Passage J. Custodiol for myocardial protection and preservation: a systematic review. *Annals of Cardiothoracic surgery*. 2013;2(6):717.
4. Refaie M, Sharah M, Raslan S, Ezzat N. Is custodiol an equivalent alternative for conventional blood cardioplegia in cardiac surgery?. *J Egypt Soc Cardiothorac Surg*. 2015; 23(2): 19-23.
5. Petrowsky H, Clavien HP. Principles of Liver transplantation. In Busuttill R.W., Klintmalm G.B. (eds). *Transplantation of the Liver*. 3rd edition. PA Elsevier Saunders, 2015.
6. Preusse CJ. Custodiol cardioplegia: a single-dose hyperpolarizing solution. *The Journal of Extra-corporeal Technology*. 2016;48(2): P15.
7. Morris P, Knechtle SJ. *Kidney transplantation: principles and practice*. Elsevier Health Sciences, Philadelphia ,2008.
8. Kahn J, Schemmer P. Comprehensive review on Custodiol-N (HTK-N) and its molecular side of action for organ preservation. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2017; 18(15):1237-1248.
9. 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 non-Inferiority Randomized Study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020; 159(5): 1857-1863.
10. Matzelle SJ, Murphy MJ, Weightman WM, Gibbs NM, Edelman JJB, Passage J. Minimally invasive mitral valve surgery using single dose antegrade custodiol cardioplegia. *Heart, Lung and Circulation*. 2014; 23(9):863-868.
11. Gaudino M, Pragliola C, Anselmi A, Pieroni M, De Paulis S, Leone A,.. Massetti, M. Randomized trial of HTK versus warm blood cardioplegia for right ventricular protection in mitral surgery. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2013; 47(6): 359-367.
12. Zanobini M, Loardi C, Poggio P, Tamborini G, Veglia F, Di Minno A,.. Alamanni F. The impact of pericardial approach and myocardial protection onto post-operative right ventricle function reduction. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2018; 13(1):1-8.
13. Savini C, Murana G, Di Eusanio M, Suarez SM, Jafrancesco G, Castrovinci S,.. Di Bartolomeo R. Safety of single-dose histidine-tryptophan-ketoglutarate cardioplegia during minimally invasive mitral valve surgery. *Innovations*. 2014; 9(6): 416-420.
14. Muneretto C, Bisleri G, Bagozzi L, Repossini A, Berlinghieri N, Chiari E. Results of minimally invasive, video-assisted mitral valve repair in advanced Barlow's disease with bileaflet prolapse. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014; 47(1): 46-51.

15. Hummel BW, Buss RW, DiGiorgi PL, Laviano BN, Yaeger NA, Lucas ML, Comas GM. Myocardial protection and financial considerations of Custodiol cardioplegia in minimally invasive and open valve surgery. *Innovations*. 2016; 11(6): 420-424.
16. De Palo M, Guida P, Mastro F, Nanna D, Quagliara TA, Rociola R,.. Paparella D. Myocardial protection during minimally invasive cardiac surgery through right mini-thoracotomy. *Perfusion*. 2017; 32(3): 245-252.
17. Hoyer A, Then Bergh F, Klaeske K, Lehmann S, Misfeld M, Borger M, Dieterlen MT. Custodiol-N™ cardioplegia lowers cerebral inflammation and activation of hypoxia-inducible factor-1 α . *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2019; 28(6): 884-892.
18. Veres G, Radovits T, Merkely B, Karck M, Szabó G. Custodiol-N, the novel cardioplegic solution reduces ischemia/reperfusion injury after cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2015; 10(1): 27.
19. Kahn J, Schemmer P. Comprehensive review on Custodiol-N (HTK-N) and its molecular side of action for organ preservation. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2017; 18(15): 1237-1248.
20. Carmo HPD, Reichert K, Carvalho DDD, Silveira-Filho LDM, Vilarinho K, Oliveira P, Petrucci O. Lidocaine and pinacidil added to blood versus crystalloid cardioplegic solutions: study in isolated hearts. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2018; 33(3): 211-216.
21. Li XW, Lin YZ, Lin H, Huang JB, Tang XM, Long XM, Zhao XF. 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. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2016; 49(6):1-6

Παράρτημα

	Custodiol
K ⁺ (mmol/l)	10
Na ⁺ (mmol/l)	15
Mg ²⁺ (mmol/l)	4
Ca ²⁺ (mmol/l)	0.015
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	0
Ιστιδίνη (mmol/l)	198
Τρυπτοφάνη (mmol/l)	2
Προκαΐνη (mmol/l)	0
pH	7.02-7.20
Αιματικρίτης (%)	0
Οσμωτικότητα (mOsm/kgH ₂ O)	310
Μαννιτόλη (mmol/l)	30

Πίνακας 1.1. Χημική σύνθεση Custodiol

Συστατικά	Custodiol-N
K ⁺ (mmol/l)	10
Na ⁺ (mmol/l)	16
Mg ²⁺ (mmol/l)	8
Ca ²⁺ (mmol/l)	0.020
L-Ιστιδίνη (mmol/l)	124
Τρυπτοφάνη (mmol/l)	2
Μαννιτόλη (mmol/l)	-
Cl (mmol/l)	30
N-α-ακετυλ-L-ιστιδίνη (mmol/l)	57
Α-κετογλουταρικό	2
Ασπαρτικό	5
Αργινίνη	3
Αλανίνη	5
Γλυκίνη	10
Σακχαρόζη	33
Δεφεροξαμίνη	0.025
LK-614	0.0075

Πίνακας 1.2. Χημική σύνθεση Custodiol-N