

Perioperační ochrana myokardu

-

teorie nebo reálná možnost?

Roman Hájek

Kardiochirurgická klinika FN Olomouc

Klinické aspekty kardioprotekce

- kardiovaskulární komplikace jsou vedoucí příčinou morbidity i mortality u kardiochirurgických i nekardiochirurgických výkonů
- „okno“ kardiovaskulárního rizika přesahuje perioperační období minimálně 18 měsíců (**Priebe HJ, Br J Anaesth 2005; 95**)
- 1/3 pacientů > 65 let má kardiovaskulární onemocnění zvyšující riziko, některé subpopulace vyšší (cévní výkony 2/3 pacientů)
- ischemie myokardu zůstává hlavním ireverzibilním faktorem morbidity

Kardioprotekce

- znamená využití intervencí jako přídatných postupů k reperfúzi s cílem:
 - a/ omezit rozsah reverzibilního poškození myocytů a obnovit kontraktilní funkci
 - b/omezit ireverzibilní poškození myocytů – tedy rozsah infarktu
 - c/omezit elektrické poškození – arytmie
 - d/omezit poškození cév a tím udržet kvalitu průtoku během reperfúze

Ischemie myokardu

- **Myocardial ischaemia: can we agree on a definition for the 21st century? Hearse DJ.**
Cardiovasc Res 1994;28:1737-1744
- „**Fyziologická ischemie**“ – určitá oblast srdce v důsledku omezení průtoku krve nedovede uchovat normální kontraktilní funkci.
- „**Biochemická ischemie**“ – reakcí na řadu neurohumorálních a v zásadě extrakardiálních signálů je aktivována řada buněčných mechanismů ve snaze udržet kontraktilní funkci i přes poruchu dodávky kyslíku.

The supply and demand relationship of the heart

Demand

- Heart rate
- Contractility
- Wall tension



Supply

- Coronary flow
- Parterial
- "P-out"
- Resist
- O₂ content
 - PO₂
 - [Hb]

Cardiac Output

- Heart rate
- Preload
- Afterload
- Contractility

Fyziologická ischemie

- **krátká** – není zásadní postižení na molekulární úrovni – reverzibilní
- **downregulace** – konzervativní adaptační odpověď myocytů nezávisle na extrakardiálních signálech – snížení energetických potřeb ve snaze uchovat viabilitu
- reziduální krevní průtok, hemodynamika (preload, afterload), frekvence, doprovodná neurohumorální reakce

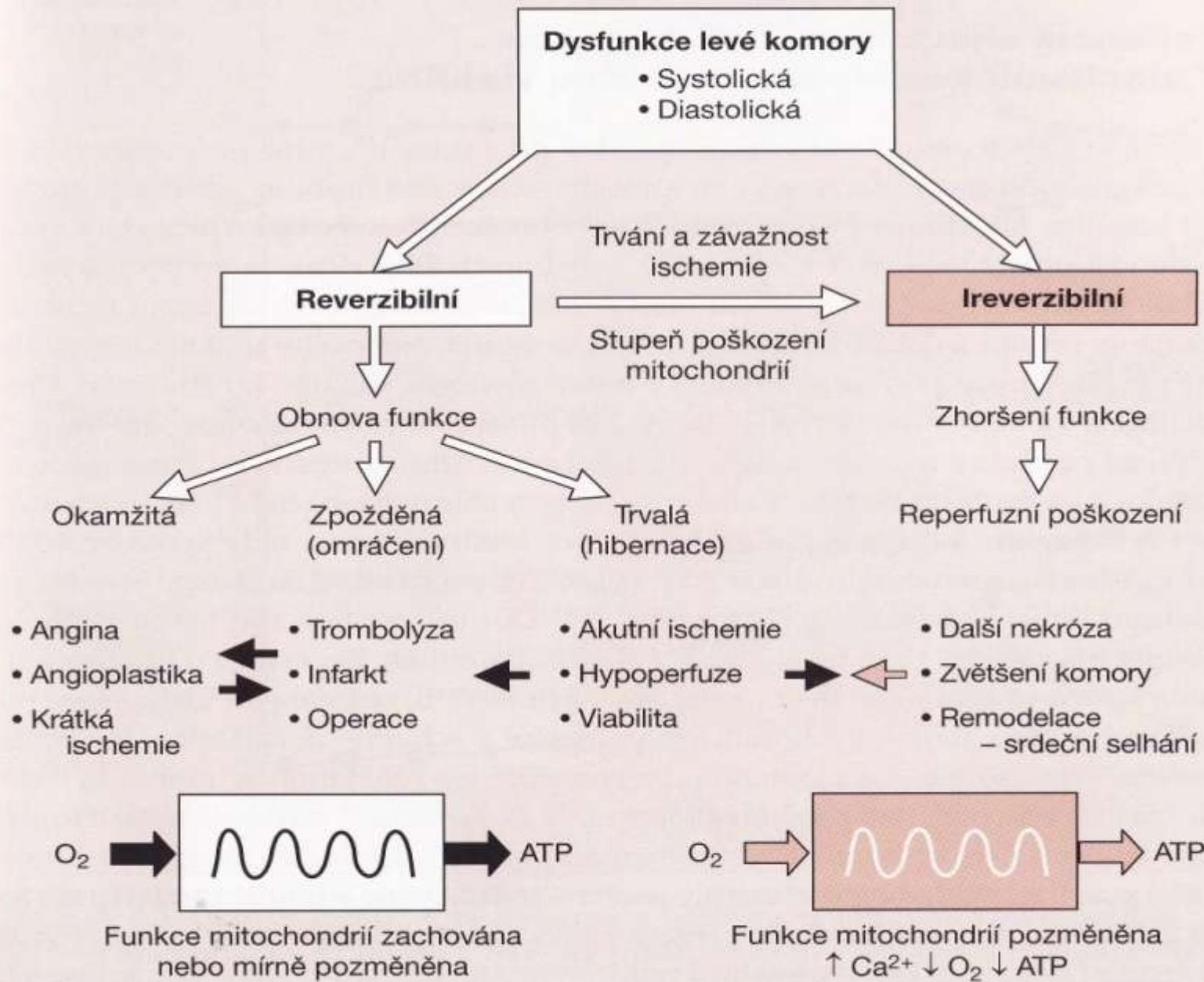
Biochemická ischemie

- $DO_2 < VO_2$
- intracelulární rovnováha je obětována zachování funkce
- metabolická tíseň , obrat ATP v srdci 30kg/den
- nedojde-li k časné reperfúzi, postupuje neodvratně k smrti buněk
- není zcela evidentní, zda samotná reperfúze má škodlivé účinky, pravděpodobně ANO

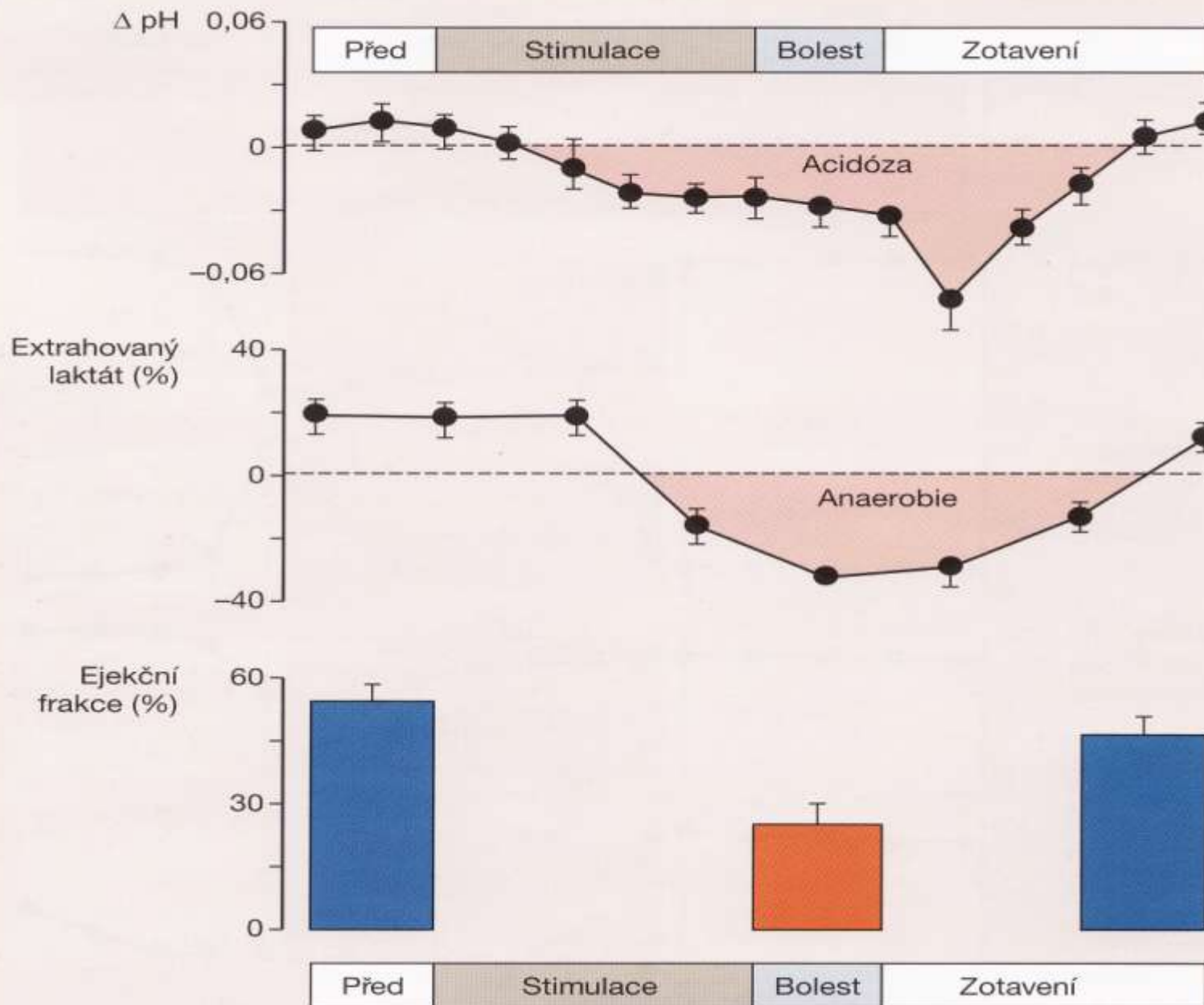
Podmínka viability

- dokonalá shoda mezi biochemickou a mechanickou aktivitou, tedy udržení fyziologické ischemie
- lze navodit experimentálně i klinicky
- i při zachování viability přetrvávají důkazy o ischemickém inzultu tak dlouho, dokud nenastane úplná shoda mezi obnovou funkce a obnovou metabolismu

Možné důsledky ischemie myokardu



Metabolické změny během časných fází ischemie u pacientů s koronární nemocí

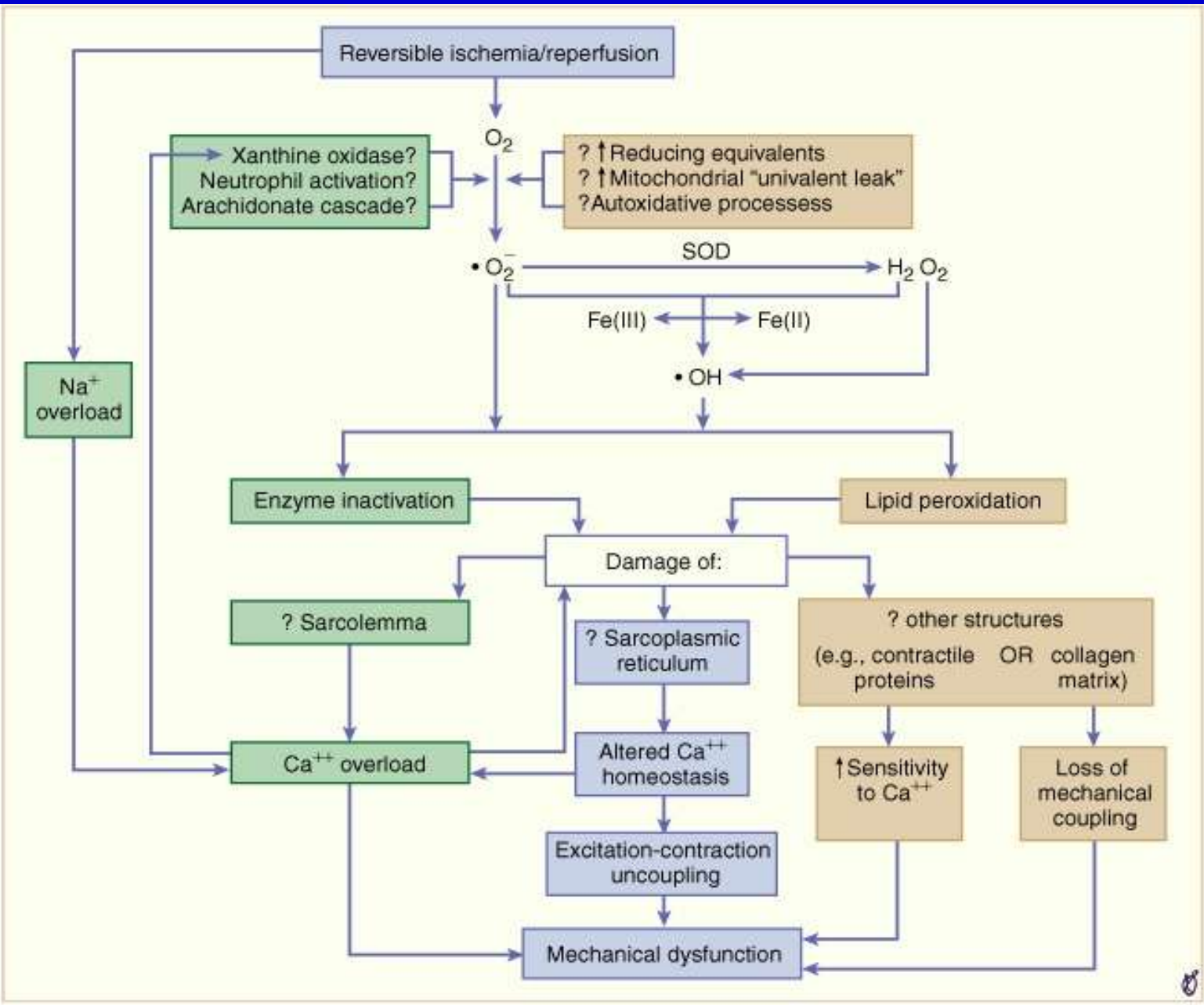


Omráčení– „myocardial stunning“

- tranzitorní kontraktilní dysfunkce přetrvávající po reperfúzi při nepřítomnosti ireverzibilního poškození
- trvání výrazně překonává trvání ischemie (experiment. 15min ischemie vyvolá 24h omráčení)
- postižení systolické i diastolické funkce
- lze zabránit podáním některých farmak (antioxidanty, ROS scavengery, CAA)
- lze ji zvrátit inotropiky bez potence poškození

Mechanismy omráčení

- porucha resyntézy vysokoenergetických fosfátů
- funkční denervace sympatiku
- poruchy regionální perfúze, heterogenita
- poškození kolagenové matrix
- aktivace leukocytů
- snížení senzitivita myofilament ke kalciumu
- poruchy distribuce kalcia v sarkoplasmatickém retikulu
- poškození reaktivními formami kyslíku



A

Přechod od ischemie k smrti buněk

- převáží biochemická ischemie
- změny mitochondrií – strukturální změny, funkce zůstává zachována do pozdního stadia
- přítomnost reziduální oxidativní fosforylace během ischemie vede k horšímu postižení během reperfúze
- „rozpojovače mitochondrií“ mohou paradoxně zvýšit ochranu srdce

Pozdní reperfuze

- „reenergizace“ vede k paradoxu:

- 1/reaktivace Ca pumpy – přeplnění cytosolu kalcíem – mitochondrie jej vychytávají na úkor produkce ATP – nekontrolovaná hyperkontrakce

- 2/ rychlá normalizace pH v intersticiu zvýší gradient H^+ směrem intracelulárně, nízké intracelulární pH při nadbytku Ca a nízké produkci ATP vede k hyperkontrakci

Hibernující myokard

- adaptivní snížení využití energie při dlouhodobě omezené dodávce
- vede k chronické kontraktilní dysfunkci, která má udržet viabilitu myokardu
- popsána poprvé klinicky –nález podskupiny pacientů CABG s chronickou dysfunkcí LK, která se zlepšila po revaskularizaci (*Rahimtoola, 1983*)
- nová rovnováha jako odpověď na chronickou hypoperfúzi, redukce kontraktility a regionální VO₂ („smart heart“)

Hibernující myokard

- nemusí být nutně adaptivní proces, ale pouze odpověď na repetitivní ischemické epizody vedoucí k opakovanému omráčení eventuálně i buněčná smrt
- morfologické změny: dediferenciace myocytů ztráta sarkomer, redukce mitochondrií a velikosti sarkoplasmatického retikula, apoptóza
- zbývající sarkomery: vyšší extrakce glukózy z glykogenu

Hibernující myokard

- vyšší produkce laktátu, definitivně zvratná revaskularizací
- při reperfuzi záleží na stupni morfologických změn a přítomnosti fibrozy
- dobutaminová echokardiografie může posoudit reverzibilitu kontraktilní dysfunkce
- částečně zvratná inotropiky

Myokardiální preconditioning (předtrénování)

- popsán jako fenomén, kdy expozice krátkodobým epizodám ischemie redukuje následné poškození epizodou jinak letální ischemie
- v experimentu snižuje velikost infarktu, omezuje kontraktilní dysfunkci, arytmie, leukocytární adhezi
- menší rozsah infarktu u pacientů s předinfarktovou anginou pectoris
- časná fáze: začíná za 5 – 15min a trvá 1-2 h
- pozdní fáze nastává za 24h a trvá 3 dny

Myokardiální preconditioning

- časná fáze: modifikace stávajících buněčných proteinů (transmembránový G-protein, adenosinový receptor A1) – uvolnění proteinkinasy C v cytosolu – během několika minut přesun PKC do mitochondrií – otevření K_{ATP} kanálů, hyperpolarizace membrány, snížení influxu Ca⁺⁺
- pozdní fáze: translokace PKC do perinukleární zony, exprese genů kódujících proteiny pro několikadenní defenzi (HSP, Mn SOD, iNOS)

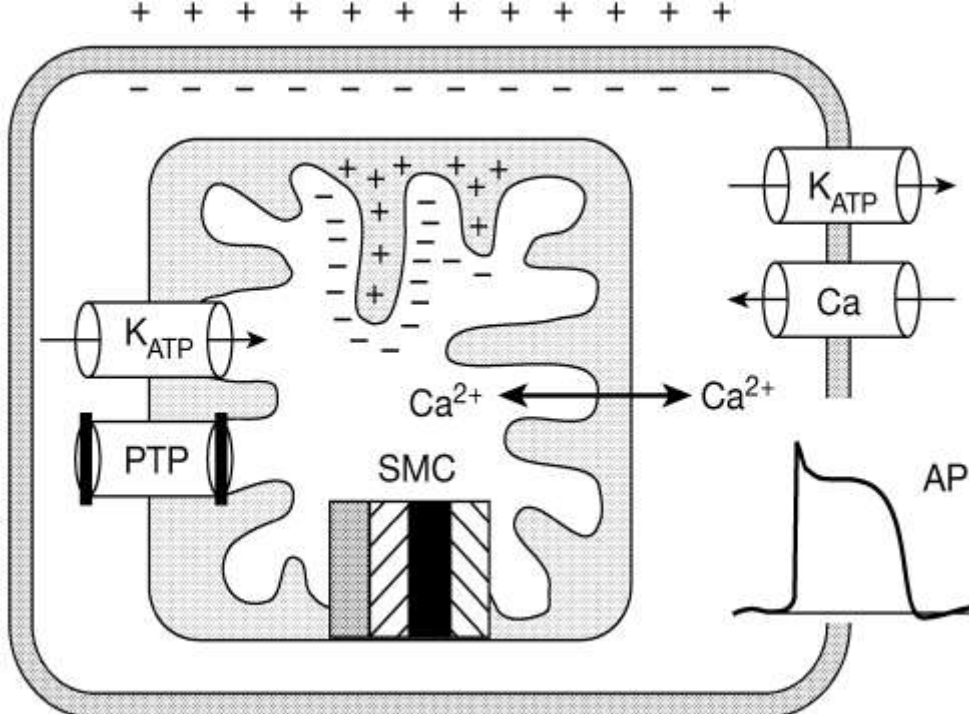
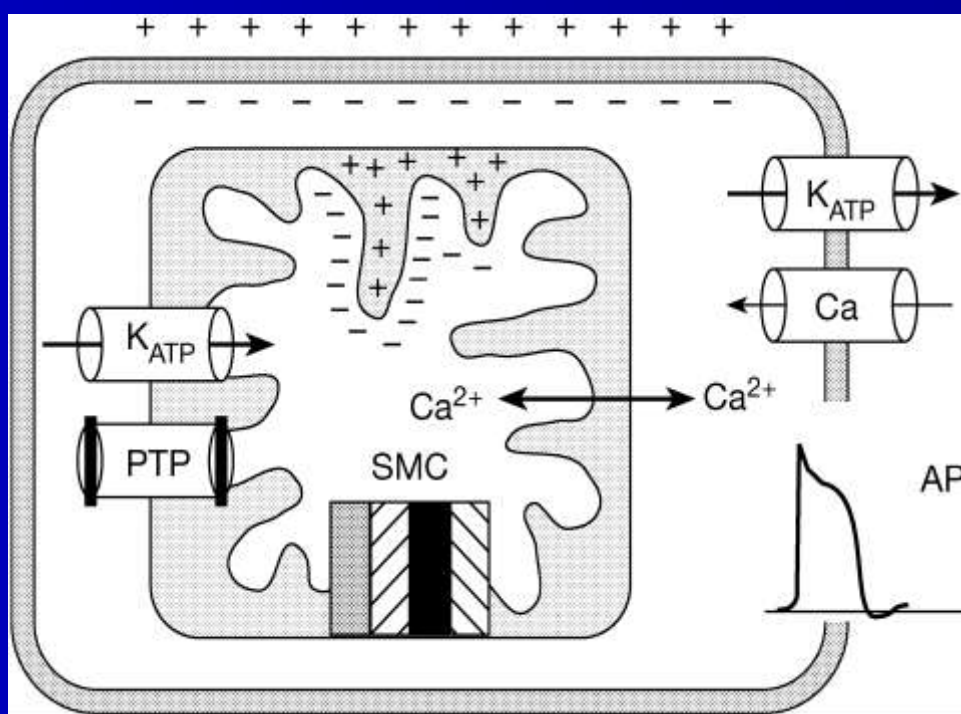
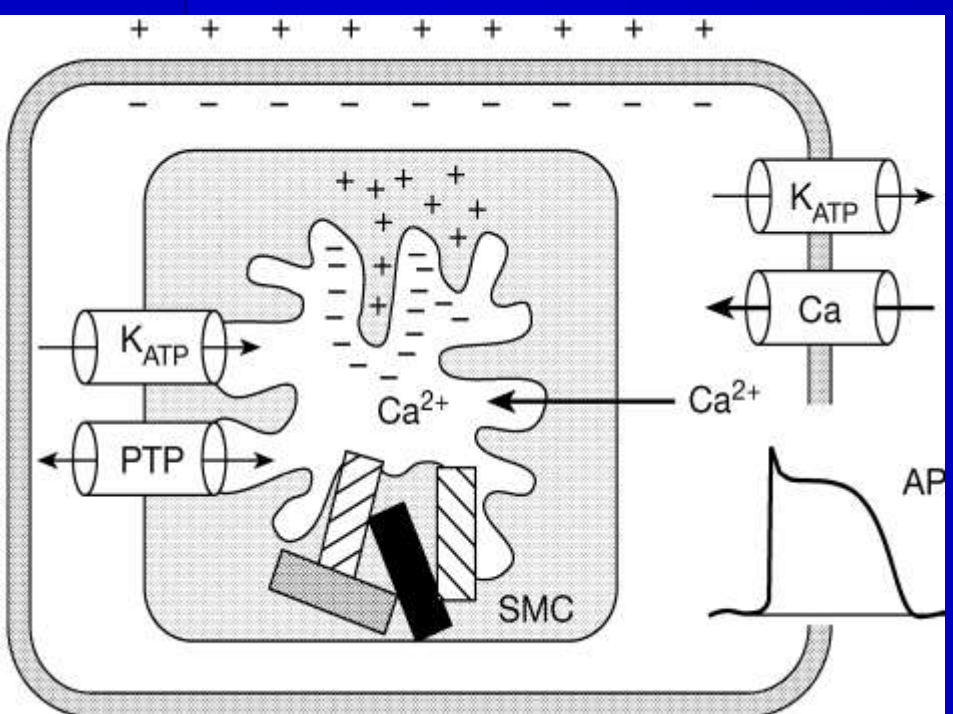


Table 1 Pharmacology of mitochondrial and sarcolemmal K_{ATP} channels. ATP=adenosine triphosphate; CoA=coenzyme A; GDP=guanosine diphosphate; GTP=guanosine triphosphate; UDP=uridine diphosphate

Selectivity	Agonists	Antagonists
Sarcolemmal	Long-chain CoA esters P-1075 ADP	HMR-1098
Mitochondrial	GTP GDP UDP Superoxide anions Diazoxide Nicorandil BMS-191095	ADP Long-chain-CoA esters 5-Hydroxydecanoate
Non-selective	Cromakalim Bimakalim Aprikalim Diethylaminoethylbenzoate Pinacidil	ATP Glibenclamide Glyburide



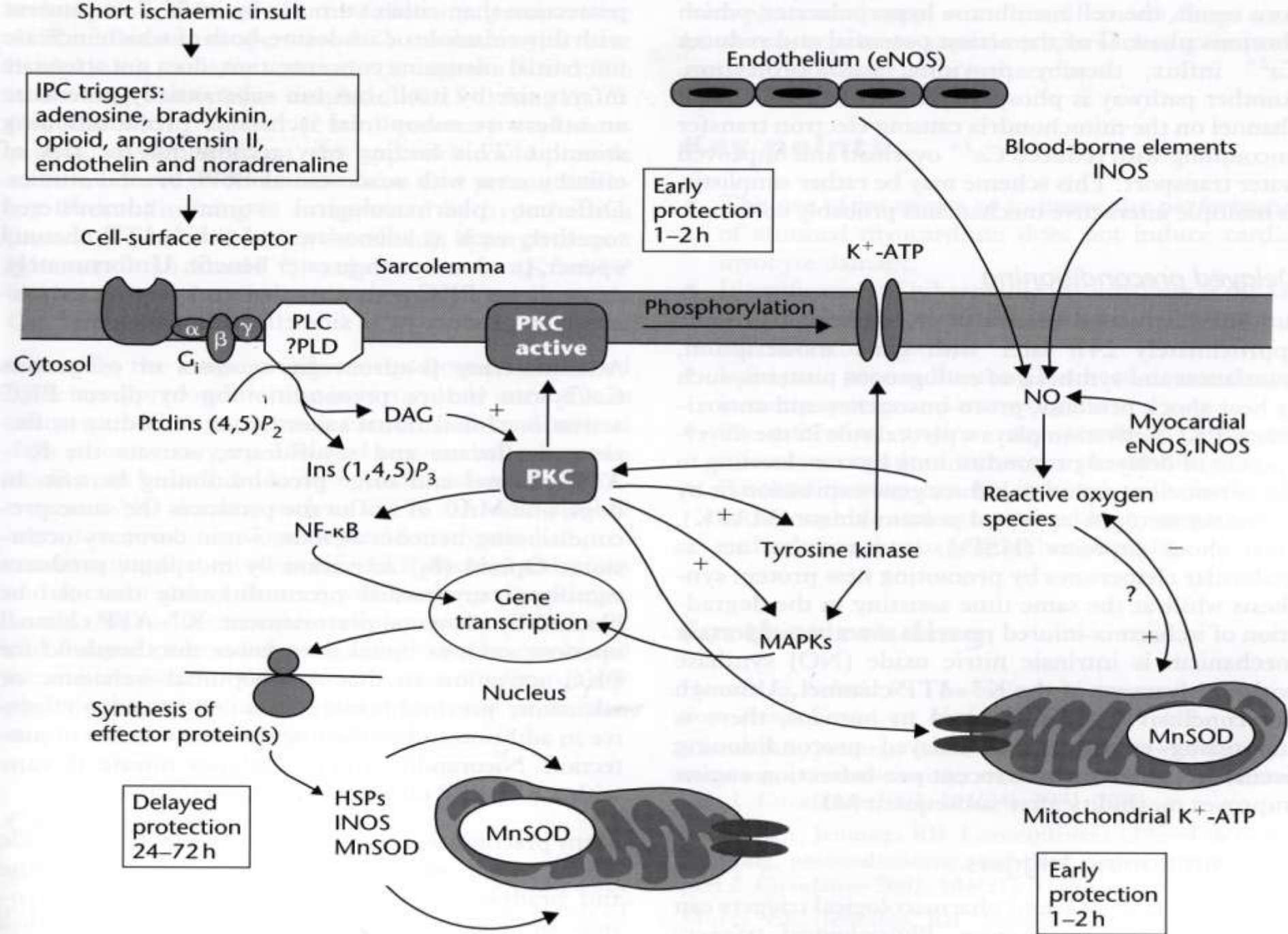


Figure 21.3 Proposed scheme for early and delayed preconditioning in the cardiomyocyte (Rubino, 2000).

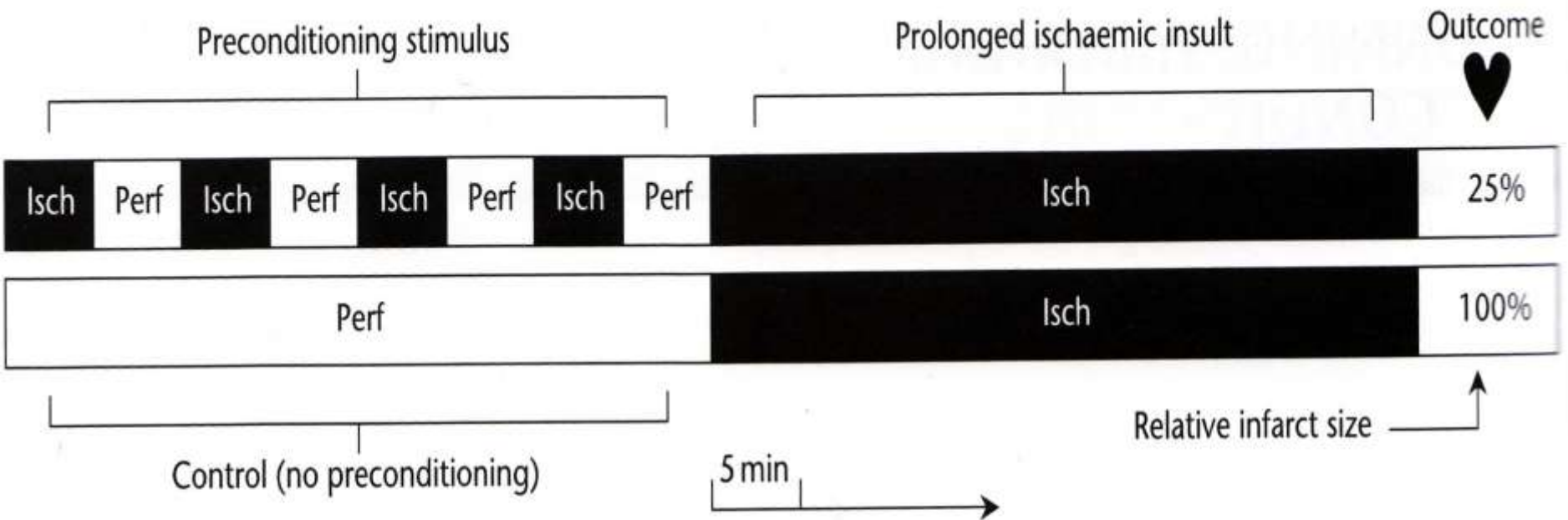


Figure 21.2 Canine model of myocardial preconditioning described by Murry *et al.* Four, 5 min periods of circumflex artery occlusion, each separated by 5-min reperfusion, reduced infarct area by 75% following a subsequent 40-min occlusion. Despite 50% more ischaemia, infarct size was significantly reduced in preconditioned animals. Preconditioning could not attenuate damage after 180 min of ischaemia, indicating that the time course of myocyte death could be delayed but not prevented. Isch, ischaemia; Perf, perfusion.

Ischemický preconditionning

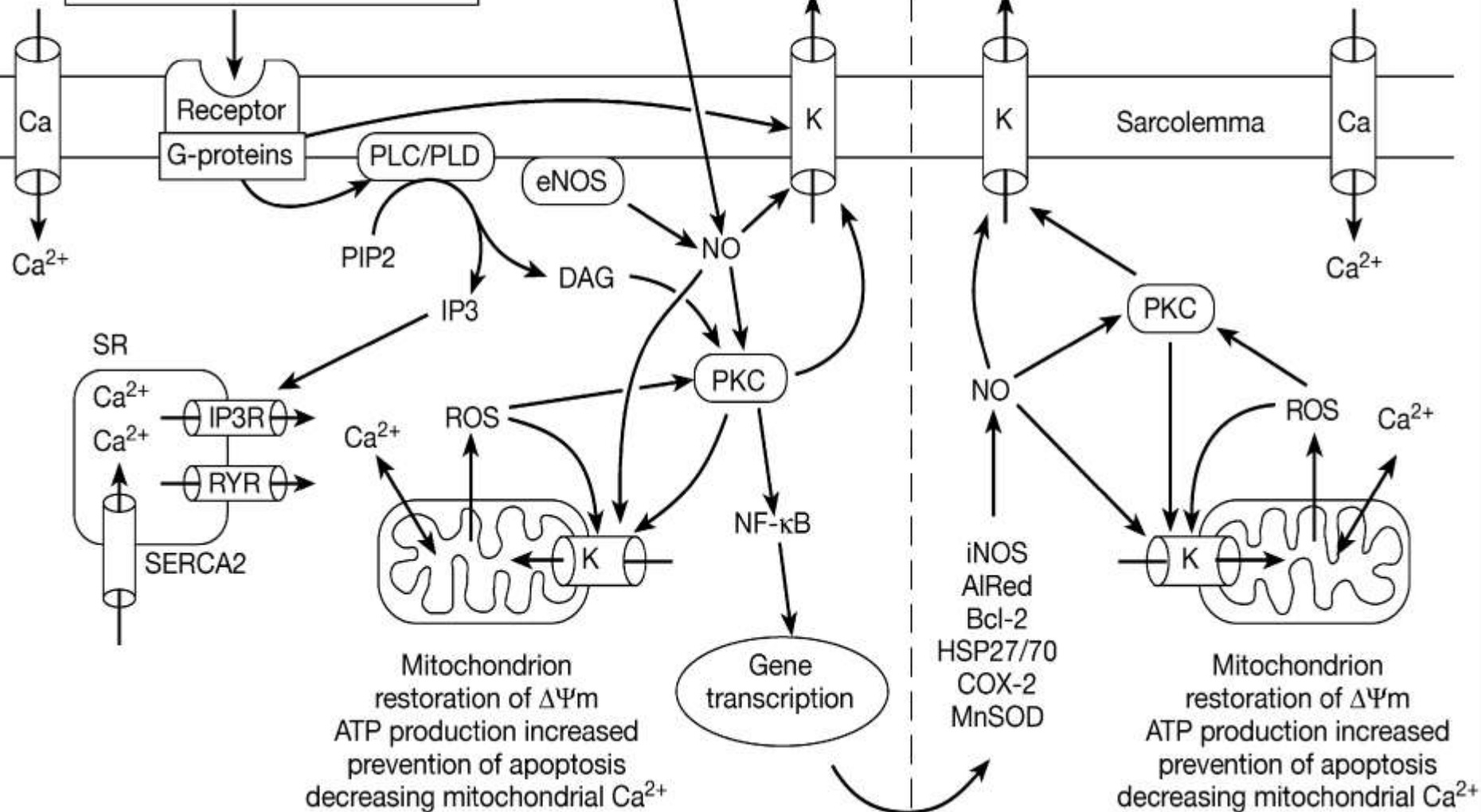
- experimentální poznatky obtížně přenositelné do kliniky (studie převážně na zdravých srdcích)
- mimo kardiologii a PCI je obtížně detekovatelný nástup ischemie
- opakované svorkování tepen v klinice rizikové pro možnost embolizace
- současné techniky kardioplegie poskytují přiměřenou ochranou
- velmi krátké intervaly okluze při PCI (30s)

Short ischaemic insults induce triggers for preconditioning

EARLY PROTECTION
1-3 h

DELAYED PROTECTION
12-72 h

Adenosine, purines, angio-II
endothelin, opioids, bradykinin
catecholamine, acetylcholine



Farmakologický preconditioning

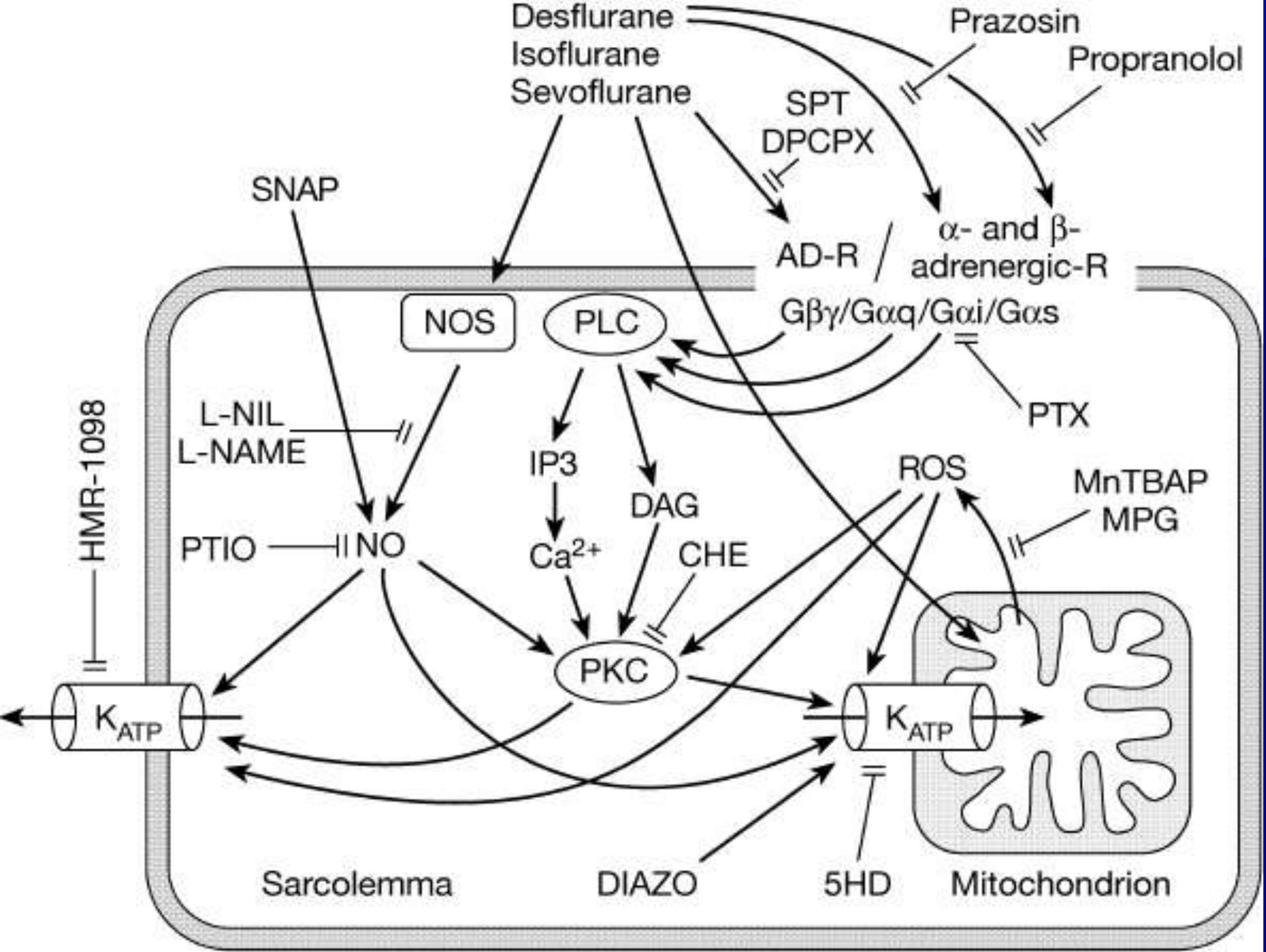
- hlavní zkoumané substance jsou: adenosin, adenosinové agonisté, otvírače K_{ATP} kanálů (nicorandil), delta-opioidní agonisté, nitráty
- experimentálně prokázána 65-85% redukce velikosti infarktového ložiska což je srovnatelné s ischemickým preconditioningem (75% redukce)

Table 3 Modulatory effects of medication on cardiac preconditioning. NSAIDs=non-steroidal anti-inflammatory drugs; COX-2=cyclooxygenase 2

Preconditioning ↑	Preconditioning ↓	
Adenosine receptor agonists ⁴⁹ Including nucleotide transporter inhibitors (acadesine, ⁷ ⁵⁹ dipyridamol ⁷⁰)	Adenosine receptor antagonists ⁹⁰ Theophylline, aminophylline	
K _{ATP} channel openers (Nicorandil, ⁷¹ diazoxide, cromakalim, levosimendan, ³⁹ minoxidil, benzocaine, p-diethylaminoethylbenzoate), including the uncoupler of oxidative phosphorylation: bupivacaine, ropivacaine, most NSAIDs ⁸⁴	K _{ATP} channel blockers Sulfonylurea agents, including antidiabetic drugs: glibenclamide, glyburide. Much less: glimepiride, ⁴¹ and anticancer drugs (diarylsulfonylurea), ⁸⁴ lidocaine, mexiletine ⁹⁸	
Opioid agonists (probably via δ ₁) Morphine, ⁸⁰ pentazocine, fentanyl	Opioid antagonists Naloxone ⁹²	
β-Adrenergic receptor agonists ¹⁰⁴ Isoproterenol, norepinephrine, epinephrine. Some β-blockers with auxiliary effects may enhance preconditioning, ¹⁰⁹ such as carvedilol, ⁶⁶ nipradilol ²⁸ and nebivolol	β-Adrenergic receptor antagonists ⁵⁵ Including drugs which deplete myocardial tissue of catecholamines, such as reserpine ⁹⁴	
α ₁ -Adrenergic receptor agonists ¹⁰² Phenylephrine, norepinephrine	α ₁ -Adrenergic receptor antagonists Phentolamine	
M ₂ -muscarinic receptor agonists ⁵ Acetylcholine esterase inhibitors	M ₂ -muscarinic receptor antagonists Atropine	
Nitric oxide releasers Nitroglycerin, ⁵⁰ nitroprusside, L-arginine	Nitric oxide scavengers Vitamin E?	
Ca ²⁺ ⁶²	Ca ²⁺ channel blocker Nifedipine ¹⁰¹	
B ₂ -bradykinin receptor agonists ⁵¹ ⁸¹ Angiotensin converting enzyme inhibitors: captopril, lisinopril, enalapril		Digoxin ²⁶ Gadolinium ⁷⁵ Aprotinin ⁶ COX-2 inhibitors ⁴
AT ₁ -receptor antagonists ⁹ Statins Lovastatin, pravastatin, via activation of ecto-5'-nucleotidase ⁴⁷		
Flumazenil ¹⁰⁶ Amrinone ⁷⁹		

Anesteziologický preconditioning

- halogenovaná inhalační anestetika jsou stejně efektivní v prevenci stunningu, extenze infarktu a arytmií jako ischemický preconditioning
- nutnou podmínkou je predikce počátku ischemie
- všechny klinické studie jsou zatím z oblasti kardiochirurgie



Anesteziologický preconditioning

- **Myocardial damage prevented by volatile anaesthetics: a multicentre, randomized, controlled trial.** Guarracino F, *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20
- izolovaný off pump CABG: TIVA propofol vs desfluran
- signifikantně nižší peak postoperačního Tnl, redukce délky hospitalizace a nižší potřeba inotropik ve prospěch DES

Anesteziologický preconditioning

- je to první klinická RCT favorizující volatilní anestetika z hlediska kardioprotekce
- výsledek lze extrapolovat pro nekardiochirurgické výkony
- stejní autoři 2007 RCT u on-pump CABG s obdobnými výsledky

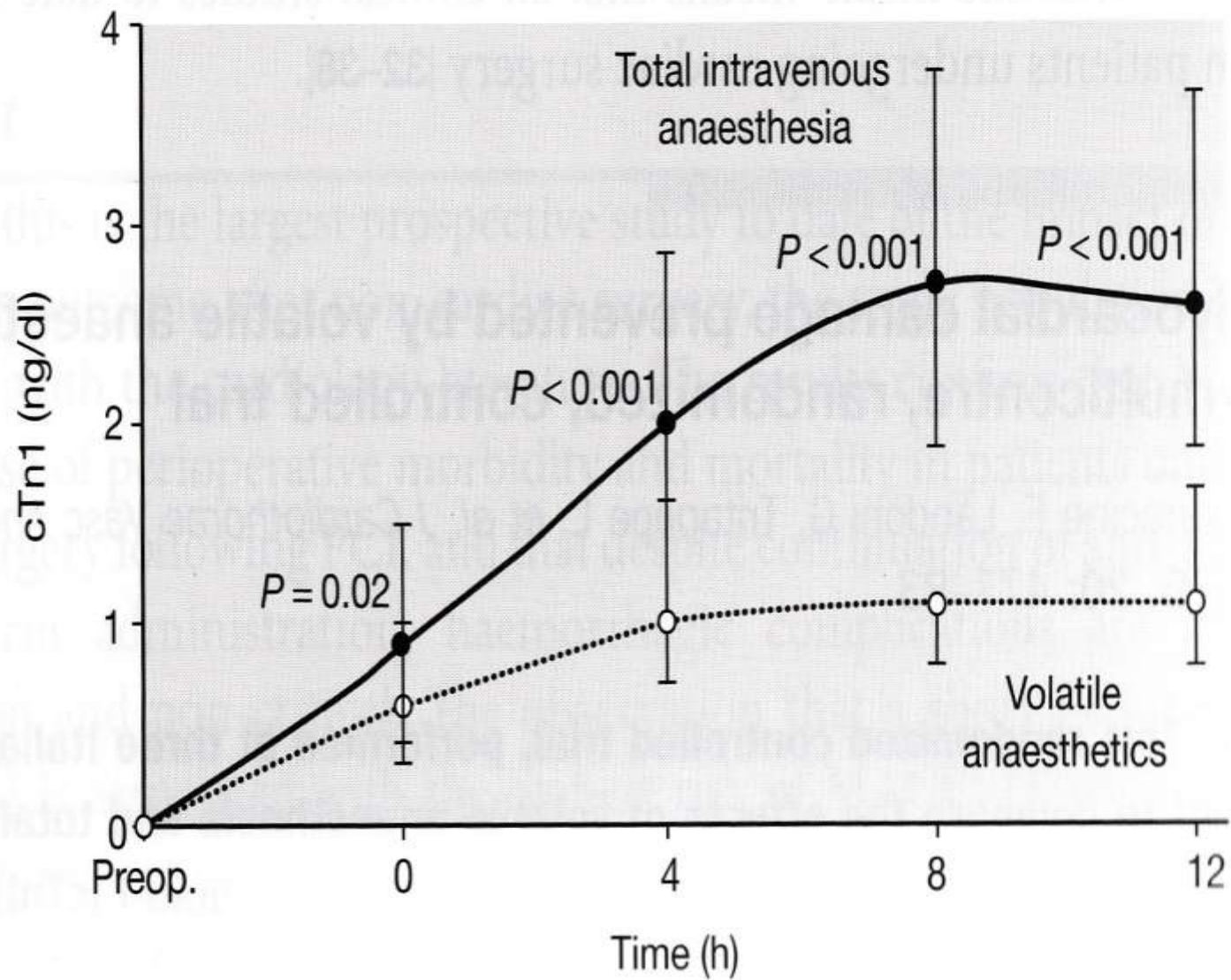


Fig. 3.4 Median (25th–75th percentiles) of troponin I after off-pump coronary artery bypass grafting in patients receiving either volatile anaesthetics or total intravenous anaesthesia. Source: Guarracino *et al.* (2006).

Anestetický preconditioning

- **Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. Symons JA, *J Anaesth* 2006;97**
- 27 studií, 2797 pacientů , volatilní vs i.v. anestetika
- NS rozdíly v mortalitě, výskytu IM, ICULOS
- volatilní anestetika: signifikantně lepší srdeční index, cTnI, menší potřeba inotropik, kratší doba UPV, kratší doba hospitalizace
- nebyl rozdíl při kontinuálním či intermitentním podání volatilního anestetika, přesto ze znalosti mechanismů protekce by mělo být kontinuální podání výhodnější

Table 3.2 Variables comparing volatile agent with a non-volatile agent anaesthetic regimen in coronary artery bypass graft surgery

Variable	Volatile no. (%)	Non-volatile no. (%)	OR or WMD (95% CI)	P-value
At specific times				
Mortality	12/782 (1.53)	7/320 (2.19)	0.73 (0.28–1.90)*	0.52
Myocardial infarction	41/1110 (3.69)	18/513 (3.51)	1.09 (0.61–1.93)*	0.77
Myocardial ischaemia	279/971 (28.73)	111/473 (2.33)	1.09 (0.84–1.43)*	0.51
Inotrope use	91/364 (25.00)	111/290 (38.28)	0.48 (0.25–0.90)*	0.02
ICU length of stay (h)			-1.60 (-9.91 to 6.71)†	0.71
Cardiac index			0.09 (-0.12 to 0.29)†	0.41
Troponin I (ng/ml)			-0.59 (-0.9 to -0.23)†	0.001
Mechanical ventilation time (h)			-1.60 (-10.01 to 6.80)†	0.71
Hospital length of stay (days)			26.69 (-1.98 to -0.62)†	0.0002
All times				
Mortality	4/426 (0.94)	4/293 (1.37)	0.6 (0.16–2.19)*	0.44
Myocardial infarction	10/459 (2.18)	10/327 (3.06)	0.77 (0.32–1.85)*	0.56
Myocardial ischaemia	5/24 (20.83)	8/26 (30.77)	0.59 (0.16–2.15)*	0.43
Inotrope use	203/529 (38.37)	198/402 (49.25)	0.54 (0.26–1.12)*	0.10
ICU length of stay (h)			-7.37 (-15.57 to 0.83)†	0.08
Cardiac index			0.35 (0.17–0.53)†	0.0001
Troponin I (ng/ml)			-2.29 (-4.57 to -0.01)†	0.05

Table 1 Clinical studies evaluating volatile anaesthetic-induced preconditioning. *0.5–2% isoflurane to maintain systolic arterial blood pressure within 20–25% of baseline values; **to reduce systolic blood pressure by 20–25%. ACC=aortic cross-clamping; CK-MB=phosphocreatine kinase MB isoenzyme; CPB=cardiopulmonary bypass; cTnI=cardiac troponin I; ecto-5'-NT=ecto-5'-nucleotidase; LVEF=left ventricular ejection fraction

Clinical study (study design)	No. of patients	Preconditioning: drug/dose/duration	Basal anaesthesia	No. of diseased vessels/grfts (mean)	Cross clamp time: treated/untreated (min)	Cardioplegia/core temperature	Outcome measures	Results
Tomai <i>et al.</i> ⁹² (randomized, unblinded)	40	Isoflurane 1.5% (ventilator), 15 min, 10 min washout before CPB	Diazepam, fentanyl, pancuronium	2–3/3.4–3.7	49/53	Antegrade, cold, with blood, intermittent, 32–33°C	Cardiac index LVEF before/after CPB cTnI/CK-MB preop-96 h postop	No change No change ↓ only patients with LVEF <50%
Belhomme <i>et al.</i> ³ (randomized, unblinded)	20	Isoflurane 2.7% (2.5 MAC) (membrane oxygenator), 5 min, 10 min washout before ACC	Flunitrazepam, fentanyl, pancuronium	?/2.5–2.7	48/52	Retrograde, cold, with blood, intermittent, 33–34°C	cTnI/CK-MB preop-72 h postop Ecto-5'-NT before/after preconditioning	Tendency to ↓ postop ↑ after preconditioning
Haroun-Bizri <i>et al.</i> ²⁵ (randomized, blinded?)	49	Isoflurane, 0.5–2%* (ventilator), whole pre-CPB time, discontinued before CPB (washout until ACC)	Thiopental, midazolam, sufentanil, cisatracurium	?/2.7–2.8	32/35	Antegrade, cold, no blood, intermittent, 28°C	Cardiac index before/after CPB ST changes before/after CPB Reperfusion arrhythmias after release of ACC	↑ after CPB ↓ after CPB No change
Penta de Peppo <i>et al.</i> ⁷² (randomized, unblinded)	21	Enflurane 1.3 (0.5–2)%** (ventilator), 5 min, before CPB, 1.5–1.8 min washout before ACC	Diazepam, fentanyl, pancuronium	2–3/3.7–4.2	111/125	Antegrade, cold, with blood, intermittent 26°C	Cardiac output preop/postop LV contractility (pressure-area relation) before/after CPB cTnI/CK-MB preop-96 h postop	No change ↑ after CPB No change

Table 2 Intravenous anaesthetics with inhibitory effects or no effects on mitochondrial and sarcolemmal K_{ATP} channels. \leftrightarrow =no effect; \uparrow =increased effect; \downarrow =decreased effect. #Only at high concentrations

Anaesthetic drug	Mitochondrial K_{ATP} channel activity	References	Sarcolemmal K_{ATP} channel activity	References
R-ketamine	\downarrow	63, 64, 107	\downarrow	43, 63, 64
S-ketamine	\leftrightarrow	107	?	
Propofol	\leftrightarrow (\downarrow #)	37, 44, 107	\leftrightarrow (\downarrow #)	37
Etomidate	\leftrightarrow	107	?	
Thiopental	\downarrow	107	?	
Midazolam	\leftrightarrow	107	?	
Pentobarbital (used in the laboratory)	\downarrow	44, 107	\downarrow	23
Thiamylal (used in the laboratory)	?		\downarrow	100
Xylazine (used in the laboratory)	\leftrightarrow	107	?	
Factors/disease states	Ischaemic preconditioning	References	Anaesthetic preconditioning	References
Diabetes	$\downarrow/\leftrightarrow/\uparrow$	31, 38, 54, 96	\downarrow	86
Medication	$\downarrow/\leftrightarrow/\uparrow$	(Table 3 in present paper)	$\downarrow/\leftrightarrow/\uparrow$	(Table 3 in present paper)
Increased age	$\downarrow/\leftrightarrow$	1, 32, 35, 48, 87, 88	?	
Raised plasma cholesterol	\downarrow	85	?	
Coronary artery disease (ischaemic cardiac remodelling)	$\downarrow/\leftrightarrow$	48, 53	?	
Arterial hypertension (hypertrophic cardiac remodelling)	$\downarrow/\leftrightarrow$	5, 69, 77, 83	?	

„Remote“ preconditioning

- protekce myokardu i jiných orgánů navozená krátkými periodami ischemie/reperfuze vzdálených orgánů
- lze navodit svorkováním nutričních arterií renálního, mesenterického, ilického řečiště i končetinové ischemie (např. inflací manžety nebo turniketem)
- riziko u orgánové dysfunkce a cévních nemocí

Postconditioning

- experimentálně (*Zhao*)2003 na psím modelu, po 1h okluzi koronární tepny sekvence 3x30s reperfuze+30s okluze a dále 3h reperfuze vedla k redukci infarktového ložiska srovnatelné s preconditioningem
- fenomén zatím popsán u zvířat, dráhy a triggeru podobné s preconditioningem
- detailní mechanismy neznámé
- popsán i pro volatilní anestetika

Anticonditioning?

- Popsán stav, kdy myokard po předischemické stimulaci κ -1 opioidním agonistou nárůst ložiska ischemie (*Aitchinson 2000*: „cell death memory“)
- některé kombinace ischemického PC a farmakologické intervence ruší efekt ischemického PC (např. nicorandil nebo halotan v kombinaci s ischemií)

Limity

- není zcela jasný vliv stárnutí a některých chorob, např. diabetu, v experimentu efekt PC snižují
- v některých modelech popsán dlouhodobý efekt po repetitivní stimulaci i po 48h bez tachyfyaxe
- pozdní PC je zřejmě méně efektivní

Opioidy a preconditioning

- **Opioids and cardioprotection: the impact of morphine and fentanyl on recovery of ventricular function after cardiopulmonary bypass.** Murphy GS, *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20
- morfin vs fentanyl, u obou isofluran, midazolam
- lepší myocardial performance index (kombinovaný echo parametr systol/diast. funkce) ve prospěch morfinu, NS rozdíl v pooperačním BNP, cTnI
- opioidem modulovaná kardioprotekce je klinicky málo signifikantní, ECHO citlivější detektor ischemie

Statiny

- **Strenght evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk: systematic review.**
Kapoor AS, BMJ 2006;333
- 18 studií, 800 tis. pacientů, převážně cévní (12) a kardiochirurgie (4)
- Redukce výskytu AKS nebo smrti ve 2 RCT a 13 observačních kohortových studiích o 30%. Značná heterogenita pacientů
- Statiny by měly být užity, jsou-li indikovány z kardiologické indikace (ICHs-stabilizace plátu, antiinflamatorní a antitrombotický efekt)

Statiny

- **The impact of postoperative discontinuation or continuation of chronic statin therapy on cardiac outcome after major vascular surgery.** Le Manach Y. *Anesth Analg* 2007;104
- 671 pacientů, chronicky léčených
- vysazení >4dny vedlo k signifikantně vyšším hladinám cTnl
- hladiny statinů neměřeny, nebyla brána v úvahu ostatní medikace

Betablokátory

- **Perioperative β -blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity: a systematic review.** Wiesbauer F, *Anesth Analg* 2007; 104
- 69 studií, podání před, peroperačně, a do 24h
- nesníženo riziko smrti, IM, LOS u kardiologických i nekardiologických výkonů
- snížení ischemie myokardu u NKCH, ne KCH
- redukce SV i komorových arytmií v KCH, ne NKCH
- signifikantní vzestup bradykardie a hypotenze, ale ne CMP ani srdečního selhání

Betablokátory

chirurgie/typ výkonu	nízké kardiální riziko	střední riziko	vysoké riziko, manifestní ICHS
cévní	třída IIb evidence C	třída IIb evidence C	třída I evidence B
vysoce rizikové	chybí data	třída IIb evidence C	třída IIa evidence B
středně rizikové	chybí data	třída IIb evidence C	třída IIa evidence B
málo rizikové	chybí data	chybí data	chybí data

Betablokátory

- Přestože existují doporučení pro rutinní peroperační podání betablokátorů zejména u cévních výkonů (úroveň doporučení I B), je málo silných důkazů
- nejasná volba přípravku, cesta podání, cílová srdeční frekvence, načasování, délka podání, jednoznačně vymezená populace
- pravděpodobné výrazné interindividuální rozdíly dané genetickou variabilitou adrenoreceptorů

Alfa-2 agonisté

- představují alternativu adrenergní blokády u pacientů netolerujících betablokátor
- data pouze pro clonidin (*Ellis, 1994, Stuheimer 1996*)
- prokázána redukce perioperační ischemie
- žádný vliv na výskyt IM a mortalitu
- žádná data o vlivu na déledobý výsledek

Perioperační vysazování medikace

- Vysazování betablokátorů, ASA, statinů ovlivňuje mortalitu
- U pacientů s AIM nenasazení odpovídající medikace do 1 měsíce po propuštění zvyšuje 1 roční mortalitu (*Ho 2006*)
- Cévní chirurgie – po vysazení betablokátoru nárůst mortality (*Shammash, 2001*)
- Vysazení ASA >7 dní po výkonu zvyšuje MACE-CMP, AIM, periferní cévní příhody (*Burger 2005*)

Peroperační optimalizace hemodynamiky

- koncept Shoemaker 1988
- metaanalýza 21 studií potvrdila benefit u vysoce rizikových chirurgických výkonů, není jasné zda jde o přímou kardioprotekci (*Kern, 2002*)
- CABG: goal-directed optimalizace (MAP>70, CI>2,5, GEDVI>640) redukuje inotropní podporu a délku UPV (*Goepfert, 2007*)

Celková versus regionální anestézie

- Benefit: sympatická blokáda, snížení metabolické odpovědi, lepší analgézie, lepší ventilační funkce, redukce prokoagulačního stavu
- Cévní chirurgie: 423 pacientů náhodně rozdělených na CA, SA, EA (*Bode, 1996*): žádný rozdíl v mortalitě, kardiovaskulární morbiditě, trend k redukci pooperačních příhod ve skupině s CA

Předoperační revaskularizace

- preventivní revaskularizace před velkými cévními výkony neovlivňuje krátkodobou ani dlouhodobou mortalitu u stabilních pacientů (*CARP, Mc Falls, 2004*)
- CABG proti PCI snižuje výskyt AIM u pacientů před cévní chirurgií (*Ward, 2006*)
- Profylaktická revaskularizace zůstává rezervována pro symptomatické pacienty
- není jasný vhodný interval mezi PCI a nekardiochirurgickým výkonem, stejně jako režim antiagregační terapie pro tyto pacienty

Kardioprotekce – klinická realita

- kardioprotektivní strategie jsou již součástí guidelines, ale s ne zcela sufficientní evidencí, platí jen pro subpopulace pacientů a některé výkony (betablokátory, statiny)
- preconditioning se zvolna přesouvá z experimentu ke klinickým RCT, je třeba velmi obezřetné interpretace