

Lek. med. Regina Samborska

**Technika znieczulenia do zabiegu
pomostowania aortalno-wieńcowego w krążeniu
pozaustrojowym a układowe stężenie metabolitów
tlenku azotu**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyna

Promotor: dr hab. med. Hanna Billert

Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Zakład Anestezjologii Doświadczalnej



Wydział Lekarski

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2020

Słowa kluczowe: pomostowanie aortalno-wieńcowe, krążenie pozaustrojowe, tlenek azotu, azotyny, azotany, propofol, sewofluran.

Keywords: coronary artery bypass grafting, cardiopulmonary bypass, nitric oxide, nitrite, nitrate, propofol, sevoflurane.

Składam najszczerze podziękowania

*Pani dr. hab. n. med. **Hannie Billert** za udzieloną pomoc, cenne wskazówki naukowe,
wsparcie i życzliwość.*

*Panu dr. hab. n. biol. **Marianowi Giertychowi** za statystyczne opracowanie wyników,
życzliwość .*

Moim Rodzicom Jadwidze i Zygmuntowi Samborskim

SPIS TREŚCI

Spis rycin i tabel.....	11
Wykaz stosowanych skrótów.....	15
1. WSTĘP	17
1.1. Pomostowanie aortalno-wieńcowe i reakcja zapalna związana z tą procedurą	17
1.1.1. Reakcja zapalna u chorych poddawanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego	18
1.1.2. Rola krążenia pozaustrojowego	19
1.2. Biologia tlenku azotu (NO) i jego metabolitów	20
1.2.1. Charakterystyka NO i jego metabolitów	20
1.2.2. Enzymatyczna synteza NO, syntaza NO	21
1.2.3. Synteza nieenzymatyczna	22
1.2.4. Mechanizmy działania NO	22
1.2.5. Fizjologiczne znaczenie przekąźnictwa związanego z NO w układzie krążenia	24
1.2.6. Protekcyjne znaczenie azotynów i azotanów	25
1.3. Biodostępność NO u chorych kardiochirurgicznych	26
1.4. Wpływ środków znieczulenia na metabolizm NO w układzie krążenia	28
1.4.1. Sewofluran	28
1.4.2. Propofol	29
1.4.3. Wpływ techniki znieczulenia z zastosowaniem propofolu lub sewofluranu na układową produkcję NO	30
2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY	33
3. MATERIAŁ I METODY	35
3.1. Zgoda Komisji Bioetycznej, miejsce i czas prowadzenia badań	35
3.2. Dobór chorych i wyodrębnienie badanych grup	35
3.3. Procedury kliniczne	36
3.3.1. Premedykacja	36
3.3.2. Wprowadzenie do znieczulenia	36
3.3.3. Podtrzymanie znieczulenia	36
3.3.4. Monitorowanie	37
3.3.5. Krążenie pozaustrojowe	37
3.3.6. Okres pooperacyjny	38

3.4. Badania laboratoryjne.....	38
3.4.1. Rutynowe badania laboratoryjne	38
3.4.2. Badanie stężeń azotynów i azotanów.....	40
3.5. Analiza statystyczna	42
4. WYNIKI.....	43
4.1. Charakterystyka badanych chorych.....	43
Tabela 4-1. Charakterystyka badanych pacjentów.....	43
4.2. Stężenie metabolitów NO w bezpośrednim okresie okołooperacyjnym	44
4.2.1. Azotyny.....	44
4.2.2. Azotany	46
4.2.3. Stosunek molowy azotynów do azotanów.....	47
4.3. Dodatkowe wybrane parametry biochemiczne rejestrowane w okresie okołooperacyjnym	48
4.3.1. Parametry równowagi kwasowo-zasadowej	48
4.3.2. Układowe stężenia mleczanów i glukozy	50
4.3.3. Układowe stężenia hemoglobiny	52
4.3.4. Wykładniki ogólnoustrojowej reakcji zapalnej: liczba leukocytów we krwi krążącej i układowe stężenie CRP w okresie okołooperacyjnym.....	53
4.3.5 Układowe stężenie troponiny cTnI w okresie okołooperacyjnym.....	54
4.3.6. Układowe stężenie kreatyniny w okresie okołooperacyjnym.....	55
4.4. Wartości ciśnienia tętniczego i czynności serca w bezpośrednim okresie okołooperacyjnym	56
4.4.1. Ciśnienie tętnicze	56
4.4.2. Czynność serca.....	59
4.5. Zależności między układowymi stężeniami azotynów i azotanów i ich stosunkiem molowym a wybranymi parametrami biochemicznymi i wartościami ciśnienia tętniczego.....	60
4.6. Analiza kowariancji (ANCOVA).....	62
5. DYSKUSJA	65
5.1. Układowe stężenia azotynów i azotanów w okresie okołooperacyjnym	67
5.1.1 Brak wpływu techniki znieczulenia	67
Między wyodrębnionymi grupami, u których zastosowano dwie różne techniki znieczulenia, nie zaobserwowano różnic w zakresie układowych stężeń azotynów i azotanów a także stosunku molowego azotynów do azotanów w bezpośrednim okresie okołooperacyjnym.	67

5.1.2. Kinetyka stężeń azotynów i azotanów.....	68
5.1.4. Zależność między stężeniami azotynów i azotanów a wartościami ciśnienia tętniczego.....	74
5.2. Technika znieczulenia a wykładniki ogólnoustrojowej reakcji zapalnej w okresie pooperacyjnym.....	75
5.3. Brak wpływu techniki znieczulenia na uszkodzenie mięśnia sercowego w okresie pooperacyjnym.....	75
5.4. Technika znieczulenia a czynność nerek w okresie pooperacyjnym	77
5.5. Ograniczenia pracy.....	78
5.6. Podsumowanie	79
6. WNIOSKI	81
7. STRESZCZENIE.....	83
8. ABSTRACT.....	85
Piśmiennictwo.....	87

Spis rycin i tabel

Ryciny

Rycina 1-1. Procesy oksydacji i redukcji w homeostazie NO - rola tlenu i enzymów oksydoredukcyjnych.....	24
Rycina 4-1. Stężenie azotynów w osoczu chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym w całej badanej populacji (A) oraz z uwzględnieniem podziału na grupy zależnie od sposobu znieczulenia (B).....	45
Rycina 4-2. Stężenie azotanów w osoczu chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym w całej badanej populacji (A) oraz z uwzględnieniem podziału na grupy zależnie od sposobu znieczulenia (B).....	46
Rycina 4-3. Stosunek molowy azotynów do azotanów w osoczu chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym w całej badanej populacji (A) oraz z uwzględnieniem podziału na grupy zależnie od sposobu znieczulenia (B).....	47
Rycina 4-4. Średnie ciśnienie tętnicze chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym.....	57
Rycina 4-5. Ciśnienie tętnicze skurczowe (A), rozkurczowe (B) i średnie (C) chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w okresie okołoperacyjnym w wybranych punktach czasowych	58
Rycina 4-6. Czynność serca chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w okresie okołoperacyjnym w wybranych punktach czasowych.....	59

Tabele

Tabela 1-1. Mechanizmy molekularne związane z NO w kardioprotekcji pod wpływem sewofluranu i propofolu.....	32
Tabela 4-1. Charakterystyka badanych pacjentów.....	43
Tabela 4-2. Dane okołooperacyjne.....	44
Tabela 4-3A. Parametry gazometryczne krwi tętniczej, pH, prężność tlenu (PaO_2) i dwutlenku węgla (PaCO_2), chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w bezpośrednim okresie okołooperacyjnym.....	49
Tabela 4-3B. Parametry gazometryczne krwi tętniczej, stężenie wodorowęglanów (pHCO_3^-) i niedobór zasad (BE) chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w bezpośrednim okresie okołooperacyjnym.....	50
Tabela 4-4. Stężenie mleczanów [mmol/l] w surowicy chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w okresie okołooperacyjnym.....	51
Tabela 4-5. Stężenie glukozy [mmol/l] w surowicy chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w okresie okołooperacyjnym.....	52
Tabela 4-6. Stężenie hemoglobiny [mmol/l] w surowicy chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w okresie okołooperacyjnym.....	53
Tabela 4-7. Liczba leukocytów [$\times 10^9/\text{l}$] we krwi krążącej chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w okresie okołooperacyjnym.....	54
Tabela 4-8. Stężenie białka C-reaktywnego (CRP) [mg/l] w surowicy chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w okresie okołooperacyjnym.....	54
Tabela 4-9. Stężenie troponiny cTnI [ng/l] w surowicy chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w okresie okołooperacyjnym.....	55
Tabela 4-10. Stężenie kreatyniny [$\mu\text{mol/l}$] w surowicy chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w okresie okołooperacyjnym.....	56
Tabela 4-11. Korelacja porządku rang Spearmana między układowymi stężeniami azotynów i azotanów a wybranymi parametrami biochemicznymi i wartościami ciśnienia tętniczego w całej badanej populacji chorych (n=40) znieczulanych do zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w bezpośrednim okresie okołooperacyjnym.....	61

Tabela 4-12. Korelacja porządku rang Spearmana między układowymi stężeniami azotynów i azotanów oraz ich stosunkiem molowym (MR) przed wprowadzeniem do znieczulenia (T1) a parametrami reakcji zapalnej oraz stężeniami cTnI i kreatyniny w okresie pooperacyjnym w całej badanej populacji chorych.....62

Tabela 4-13. Wpływ metody znieczulenia na stężenie azotynów, azotanów oraz stosunku molowego azotynów do azotanów przy uwzględnieniu BMI jako kowariantu - zestawienie istotności analizy kowariancji (ANCOVA).....63

Tabela 4-14. Wpływ metody znieczulenia na liczbę leukocytów we krwi krążącej, stężenie białka C-reaktywnego, troponiny i kreatyniny przy uwzględnieniu wskaźnikamasy ciała, czasu trwania operacji, czasu trwania krążenia pozaustrojowego i czasu zaciśnięcia aorty jako kowariantów - zestawienie istotności analizy kowariancji (ANCOVA).....64

Wykaz stosowanych skrótów

ACT	czas krzepnięcia po aktywacji (ang. activated clotting time)
ARDS	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. acute respiratory distress syndrome)
BIS	wskaźnik bispektralny (ang. bispectral index)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
BSA	powierzchnia ciała (ang. body surface area)
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. coronary artery bypass grafting)
CAD	choroba wieńcowa serca (ang. coronary artery disease)
CCS	skala zaawansowania dławicy piersiowej wg Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris)
COPD	przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. chronic obstructive pulmonary disease)
sCG	rozpuszczalna cyklaza guanylowa (ang. soluble guanylate cyclase)
CPB	krążenie pozaustrojowe (ang. cardiopulmonary bypass)
CRP	białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein)
ECC	krążenie pozaustrojowe (ang. extracorporeal circulation)
EF	frakcja wyrzutowa (ang. ejection fraction)
HR	częstotliwość rytmu serca (ang. heart rate)
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. international normalized ratio)
MAP	średnie ciśnienie tętnicze (ang. mean arterial pressure)
NO	tlenek azotu (ang. nitric oxide)
NOx	metabolity tlenku azotu (ang. nitric oxide metabolites)
eNOS, NOS3	endotelialna izoforma syntazy tlenku azotu (ang. endothelial nitric oxide synthase)
iNOS, NOS2	indukowalna izoforma syntazy tlenku azotu (ang. inducible nitric oxide synthase)
nNOS, NOS1	neuronalna izoforma syntazy tlenku azotu (ang. neuronal nitric oxide synthase)
NO ₂ ⁻	azotyny (ang. nitrite)
NO ₃ ⁻	azotany (ang. nitrate)
NYHA	skala klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. New York Heart Association)
O ₂ ^{-•}	anionorodnik ponadtlenkowy (ang. superoxide)

H_2O_2	nadtlenek wodoru (ang. hydrogen peroxide)
ONOO^-	nadtlenoazotyn (ang. peroxynitrite)
PEEP	dodatnie ciśnienie końcowo- wydechowe (ang. positive end expiratory pressure)
ROS	reaktywne formy tlenu (ang. reactive oxygen species)
SIRS	zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (ang. systemic inflammatory response syndrome)
SOD	dysmutaza ponadtlenkowa (ang. superoxide dismutase)

1. WSTĘP

Rodzaj znieczulenia jest jednym z czynników, które mogą istotnie wpływać na przebieg pooperacyjny, zwłaszcza u chorych poddawanych rozległym i inwazyjnym zabiegom operacyjnym. Optymalizacja techniki znieczulenia chorych poddawanych pomostowaniu tętnic wieńcowych wciąż jest przedmiotem dyskusji, a wybór między znieczuleniem wziewnym a dożylnym - niejednoznaczny ¹⁻⁴. Rekomendacje 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery zalecały stosowanie anestetyków wziewnych w prowadzeniu znieczulenia do operacji kardiochirurgicznych (*Class IIa, Level of Evidence A*), jednak z zastrzeżeniem, że środki te nie wpływają istotnie na odległe rokowanie co do przeżycia ⁵. W zakresie śmiertelności pooperacyjnej i częstości występowania okołoperacyjnego zawału serca u chorych kardiochirurgicznych nie obserwowano różnic pomiędzy znieczuleniem propofolem i sewofluranem ^{3,6}. Także w najnowszym badaniu wieloośrodkowym nie wykazano różnic śmiertelności u chorych znieczulanych anestetykiem wziewnym lub propofolem ⁷. Zarówno sewofluran ⁸, jak i propofol ² działają kardioprotekcyjnie, jednak w różnych mechanizmach ⁹. Efekty kardioprotekcyjne anestetyków są związane m.in. z biodostępnością tlenku azotu (NO) ¹⁰; metabolity NO (NOx), azotyny i azotany obecne w krążeniu, wywierają działanie ochronne na mięsień sercowy ^{11,12}.

1.1. Pomostowanie aortalno-wieńcowe i reakcja zapalna związana z tą procedurą

Choroba wieńcowa (coronary artery disease, CAD) jest jedną z najczęstszych chorób układu krążenia. Strategie leczenia obejmują postępowanie zachowawcze (odpowiedni styl życia oraz farmakoterapię) i metody rewaskularyzacji mięśnia sercowego, do których należy pomostowanie aortalno-wieńcowe (coronary artery bypass grafting, CABG). Zabieg ten jest postępowaniem z wyboru w pewnych grupach chorych, a został wprowadzony do praktyki klinicznej w klinice Cleveland w Stanach Zjednoczonych przez argentyńskiego chirurga René Favaloro w roku 1962 ¹³. Operacja polega na wszczepianiu pomostów do środkowych części naczyń wieńcowych za zmianami odpowiedzialnymi za niedokrwienie. Przywraca się w ten sposób dopływ krwi do mięśnia sercowego oraz chroni przed skutkami zwężenia światła początkowych odcinków tętnic wieńcowych, tj. zawałem serca. Zabieg jest przeprowadzany bez użycia (off-pump coronary artery bypass, OPCAB) lub z użyciem krążenia pozaustrojowego (CABG) ¹⁴. Efekt wykonanego pomostowania aortalno-wieńcowego zależy od rodzaju pomostu, jakości jego pobrania, przechowywania oraz techniki zabiegu. Nieprawidłowe

funkcjonowanie pomostów aortalno-wieńcowych związane jest z zakrzepicą pomostu, jego włóknieniem, przerostem włóknistym błony wewnętrznej, a w późniejszym okresie – z procesami miażdżycy^{15 14}.

1.1.1. Reakcja zapalna u chorych poddawanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego

U chorych poddawanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego, szczególnie w krążeniu pozaustrojowym, przebieg pooperacyjny i rokowanie, a także prawidłowe funkcjonowanie pomostów aortalno-wieńcowych są ściśle związane z nasileniem i dynamiką reakcji zapalnej, miejscowej i ogólnoustrojowej.

Zapalenie oznacza fizjologiczną reakcję ustroju na czynnik uszkodzający, która ma na celu jego wyeliminowanie i zapoczątkowanie procesów gojenia. Proces ten obejmuje szereg skomplikowanych zjawisk biochemicznych, immunologicznych i hematologicznych na poziomie lokalnym lub ogólnoustrojowym. Komórki uczestniczące w procesie zapalenia, w pierwszym rzędzie komórki śródbłonna i układu odpornościowego, za pośrednictwem tzw. receptorów rozpoznających wzorce (pattern recognition receptors, PRRs), rozpoznają uszkodzenie w postaci wzorców molekularnych związanych z patogenem (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) i/lub z uszkodzeniem (damage-associated molecular patterns, DAMPs). Dochodzi do interakcji między śródbłonkiem i komórkami zapalenia, w pierwszym rzędzie neutrofilami, które przechodzą do przestrzeni pozanaczyniowej. Podobnie, jak na poziomie lokalnym, również układowy zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) ma na celu organicznie uszkodzenia i jego wyeliminowanie. Jednocześnie rozwija się kompensacyjna reakcja przeciwzapalna (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS). Duże natężenie uszkodzenia lub niedostateczna aktywność przeciwzapalna powodują, że dochodzi do przewagi uszkodzenia nad procesami przywracającymi homeostazę. Obserwuje się wówczas wzmożony metabolizm, gorączkę, retencję płynów, obrzęk mięśnia sercowego, zaburzenia hemodynamiczne, które mogą doprowadzić do licznych powikłań, niewydolności wielonarządowej i śmierci^{16,17}. W badaniu transkryptomu krwi pełnej u chorych kardiochirurgicznych operowanych w krążeniu pozaustrojowym wykazano zmianę ekspresji kilkuset genów. Zaobserwowano aktywację sieci genów kodujących czynniki wrażliwe na niedokrwienie/reperfuzję, czynnik indukowany hipoksją (HIF1- α) i czynniki transkrypcyjne wiążące się z sekwencją regulatorową CCAAT (C/EBP β). Aktywacja tych szlaków przekąźnictwa powodowała aktywację reakcji zapalnej:

receptorów toll-podobnych (TLR-4/5), interelukin i ich receptorów (IL1R2/IL1RAP, IL6, IL18/IL18R1/IL18RAP), kolagenaz (MMP9), czynników wzrostu (HGF/HGFR), kalgranulin A/B oraz czynników krzepnięcia, w tym czynników V-XII. Zaobserwowano też odrębności regulacji genów kodujących pentraksyny (PTX3), enzymy metaboliczne (PGK1) i rezystynę, a także MMP9 i białka zapalne makrofagów (MIP1 α i MIP1 β)¹⁸.

1.1.2. Rola krążenia pozaustrojowego

U chorych poddawanych operacjom kardiochirurgicznym, uogólniona reakcja zapalna może być następstwem krążenia pozaustrojowego (CPB), niezależnie od szeregu niespecyficznych czynników, takich jak uraz operacyjny, utrata krwi i przetaczanie jej preparatów. CPB, zwłaszcza przy zmianie przepływu krwi z pulsacyjnego na stały, znacznie nasila objawy odpowiedzi zapalnej w różnych mechanizmach^{16,19-21}. Ekspozycja krwi krążącej na obce powierzchnie układu aparatu do CPB (faza wczesna) wiąże się z aktywacją układów immunologicznego i krzepnięcia. Aktywacja układu dopełniacza, i leukocytów, głównie neutrofili, uwalnianie mediatorów, m.in. cytokin, reaktywnych form tlenu i azotu (RFT i A) oraz metabolitów kaskady kwasu arachidonowego, prowadzi do rozwoju uogólnionej reakcji zapalnej u chorych kardiochirurgicznych w okresie pooperacyjnym, a tym samym wpływa na funkcjonowanie śródbłonna naczyń pomostów aortalno wieńcowych^{15,16,21}.

Nasilony zespół poperfuzyjny po CPB stanowi zagrożenie życia. Pojawia się głęboka hipotensja, niereagująca na aminy presyjne. W czasie prowadzenia CPB może dochodzić do hipoperfuzji narządowej i uszkodzenia bariery śluzowej jelita. Związana z tym endotoksemia bezpośrednio uruchamia kaskadę reakcji zapalnej²².

Poprzeczne zaklemowanie aorty przy zatrzymaniu czynności serca i związane z tym zjawisko niedokrwienia i reperfuzji stanowi dodatkowy mechanizm aktywacji odpowiedzi zapalnej (faza późna)^{16,21}. Dochodzi wówczas również do zwiększonej produkcji RFT i A, które wykazują właściwości utleniające i toksyczne. Wewnątrzkomórkowe stężenie RFT i A regulują enzymy antyoksydacyjne, dysmutaza nadtlenkowa (SOD) i peroksydaza glutationowa (GPX), a w regulacji pozakomórkowej uczestniczą SOD i peroksydazy (MPO, EPO). Do pozakomórkowych układów antyoksydacyjnych należą m.in. transferryna, ceruloplazmina, haptoglobina, albumina, witaminy C, E, białka ostrej fazy, metale miedź, żelazo²³. Nadmierna produkcja RFT i A, i/lub zaburzenie aktywności układów antyoksydacyjnych prowadzi do uszkodzenia cząstek aktywnych biologicznie, kwasów nukleinowych, białek, lipidów, zaburzenia przepuszczalności błon komórkowych i śmierci komórek²³. Należy jednak

wspomnieć, że niektóre doniesienia, dokumentując porównywalne stężenia wykładników zapalenia układowego u chorych poddawanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego z użyciem CPB i bez jego użycia (CABG vs. OPCAB) poddają w wątpliwość zasadniczy wpływ CPB na reakcję zapalną w okresie pooperacyjnym²⁴.

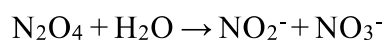
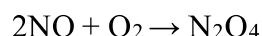
1.2. Biologia tlenku azotu (NO) i jego metabolitów

Przebieżnictwo związane z tlenkiem azotu (NO), pleiotropową biologicznie aktywną gazową cząstką sygnałową, ma bardzo istotne znaczenie fizjologiczne, m.in. w regulacji układu krążenia, nerwowego, odpornościowego, przebieżnictwie oksydo-redukcyjnym i procesach oddychania komórkowego. NO był wcześniej opisywany przez Zawadzkiego i Furchgotta jako śródbłonkowy czynnik relaksujący EDRF²⁵. Odkrycie NO zostało uhonorowane nagrodą Nobla w zakresie fizjologii i medycyny dla Furchgotta, Ignarro i Murada w roku 1998^{26,27}.

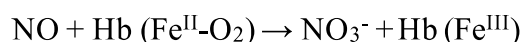
1.3.1. Charakterystyka NO i jego metabolitów

NO zbudowany jest z ośmio-elektronowego atomu tlenu i siedmio-elektronowego atomu azotu. Posiadając jeden niesparowany elektron zaliczany jest do wolnych rodników, jednak z uwagi na właściwości paramagnetyczne jest stosunkowo mało reaktywny. NO jest cząsteczką bardzo nietrwałą w układach biologicznych. Jego czas półtrwania ($T_{1/2}$) we krwi pełnej wynosi $< 2\text{ms}$ ²⁸.

NO łatwo reaguje z tlenem (O_2) tworząc ditlenek azotu (NO_2). W środowisku wodnym przekształca się on w stechiometryczne ilości azotynów (NO_2^-) i azotanów (NO_3^-)²⁹.



Azotany są głównym końcowym produktem utleniania. Pochodzą z diety, a produkcja endogenna jest głównie związana z procesem dioksygenacji oksygenowanych hemoprotein²⁸:



W reakcji z NO z oksyhemoglobina powstają azotany i methemoglobina.

Azotany występują w osoczu stężeniach mikromolowych ($20\text{--}40\text{ }\mu\text{mol/l}$), a ich czas półtrwania ($T_{1/2}$) wynosi około 5 – 6 godzin. Azotany wydalone są przez nerki, a ich

stężenie w moczu może być interpretowane jako wykładnik ogólnoustrojowej produkcji NO¹⁰.

W środowisku o dużej zawartości tlenu powstają znaczne ilości azotynów (NO₂⁻)²⁹:



W środowisku wewnątrznaczyniowym azotyny stanowią główną rezerwę NO i jego metabolitów. Powstają w wyniku oksydacji śródbłonkowego NO pochodzenia enzymatycznego oraz redukcji azotanów pochodzących z diety. Uważa się, że stężenie azotynów w osoczu, które waha się przeważnie w granicach 50-300 nmol/l, jest miarodajnym markerem śródbłonkowej produkcji NO^{28,30,31}. Ich T_{1/2} wynosi 42-52 min²⁸. Erytrocyty zawierają znacznie większe ilości azotynów niż osocze^{28,32}.

Niedobór, ale także podwyższone stężenia azotynów mogą świadczyć o dysfunkcji śródbłonka naczyń^{31,33}.

1.2.2. Enzymatyczna synteza NO, syntaza NO

Źródła NO w ustroju obejmują endogenną produkcję enzymatyczną oraz syntezę nieenzymatyczną z azotynów i azotanów m.in. pochodzących z diety, opisaną po raz pierwszy w żołądku.

NO pochodzenia enzymatycznego powstaje w reakcji pięcio-elektronowej oksydacji L-argininy (końcowego atomu azotu w grupie guanidynowej), której produktami są L-cytrulina i NO. Proces ten katalizowany jest przez syntazę NO (nitric oxide synthase - NOS), enzym należący do diooksygenaz, występującą w trzech izoformach: neuronalnej – nNOS, NOS1, indukowalnej – iNOS, NOS2 i endotelialnej eNOS, NOS3, kodowanych odpowiednio przez geny *NOS1*, *NOS2(A,B,C)* i *NOS3* znajdujące się na trzech różnych chromosomach¹⁰. Izoformy NOS są homodimerami, N-końcowa domena oksygenazowa wiąże substrat, L-argininę, kofaktor, tetrahydrobipoterynę BH₄, oraz hem. C-końcowa domena reduktazowa wiążące donory elektronów: dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy (NADPH), dinukleotyd flawinoadeninowy (FAD) i mononukleotyd flawinowy (FMN). Obie domeny posiadają sekwencję wiążącą kompleks kalmodulina-Ca²⁺. W warunkach podstawowego wewnątrzkomórkowego stężenia Ca²⁺ synteza NO przez NOS2 jest 100-1000-krotnie większa niż w przypadku pozostałych izoform²⁷.

NOS1 i NOS3 uznawane są za izoformy konstytutywne, których aktywność zależy od stężenia Ca²⁺ i kalmoduliny²⁹. Podlegają one skomplikowanej regulacji na poziomie transkrypcyjnym, posttranskrypcyjnym i posttranslacyjnym. Aktywność NOS3 może ulegać modulacji pod wpływem takich czynników jak niedotlenienie, estrogeny, wysiłek

fizyczny, uszkodzenia nerwów. W przeciwieństwie do izoform konstytutywnych, izoforma indukowalna NOS2 ulega aktywacji kontrolowanej na poziomie transkrypcji genu pod wpływem czynników zapalenia, w tym cytokin i bodźców pochodzenia patogenne, np. lipopolisacharydów oraz stresu oksydacyjnego ¹⁰. Jednak w pewnych warunkach mogą występować też tzw. niekanoniczne wzorce ekspresji izoform NOS; NOS2 może ulegać ekspresji konstytutywnej, a NOS1 i NOS3 – ulegać indukcji ³⁴.

Rozprężenie homodimerów NOS występujące w sytuacji niedoboru kofaktorów i/lub stresu oksydacyjnego wiąże się z przeniesieniem elektronów na tlen i produkcją anionorodnika ponadtlenkowego zamiast NO ²⁷.

1.2.3. Synteza nieenzymatyczna

Azotyny i azotany w ustroju pochodzą ze źródeł endo- i egzogennych. Około 30-50% krążących azotynów i azotanów pochodzi z diety, szczególnie zawierającej warzywa takie jak sałata, szpinak, kapusta, a także mięso i przetwory, do których dodawany jest jako konserwant azotyn sodu. Źródłem endogennym jest szlak L-arginina-NO ^{35,36}.

Azotany i mniejszych azotyny (w mniejszych ilościach) wchłaniane są w przewodzie pokarmowym. Azotany przechodzą do krążenia osiągając maksymalne stężenia po 60 min. Ok. ¼ krążących azotanów jest pobierana aktywnie przez gruczoły ślinowe i wydzielana do śliny, gdzie ich stężenie osiąga wartości 10-20-krotnie wyższe niż w krążeniu. W jamie ustnej są one redukowane do azotynów przez bakterie lokalnego mikrobiomu. Jeżeli ilość połykanej śliny i/lub bakterii jest zmniejszona, dochodzi do ograniczenia przemiany połkniętych azotanów w azotyny i zmniejszenia ilości azotynów w osoczu ³⁵. Azotyny połykane ze śliną w kwaśnym środowisku żołądka ulegają protonacji do NO i innych reaktywnych form azotu (RFA). Proces ten ma znaczenie bakteriobójcze, reguluje przepływ krwi w śluzówce żołądka i zabezpiecza przed jej uszkodzeniem ^{10,36,37}. Synteza nieenzymatyczna ma duże znaczenie dla osobniczych wahań kinetyki metabolitów NO ³⁸.

Pomiędzy różnymi szlakami powstawania NO istnieje wzajemna zależność. Uważa się, że nadmierna ilość azotynów pochodzenia egzogenne może hamować aktywność NOS3 ³⁹.

1.2.4. Mechanizmy działania NO

W efektach biologicznych NO pośredniczą dwa główne szlaki przekazywania sygnału: szlak pośredni związany z aktywacją rozpuszczalnej cykazy guanylowej (sGC) i kolejno aktywacją kinazy białkowej G (PKG), oraz szlak bezpośredni, przez S-nitrozylację białek

⁴⁰. Efekty biologiczne NO zależą od wytwarzanej ilości tego przekaźnika. W niskich stężeniach piko- nanomolowych ma on kluczowe znaczenie w przekaźnictwie sygnału za pośrednictwem wiązania z czynnikami, do których wykazuje wysokie powinowactwo (białka zawierające hem, m.in. sGC i oksydaza cytochromowa c). Stężenia pośrednie (50–300 nmol) mogą wywierać zróżnicowane efekty zarówno pożądane, np. w procesach gojenia i niepożądane, np. onkogenne. Stężenia wysokie, molowe, mogą indukować stres oksydacyjny, nitracyjny i nitrozacyjny za pośrednictwem nadtlenoazotynu, (ONOO^-), powstającego w reakcji NO z anionorodnikiem ponadtlenkowym ($\text{O}_2^{\cdot-}$) i związków nitrozacyjnych. W połączeniu z tlenem mogą powodować modyfikacje postranslacyjne białek, lipidów i DNA i wywierać efekty cytotoksyczne ²⁶.

Do aktywacji sGC dochodzi dzięki wysokiemu powinowactwu NO do hemu i tworzeniu kompleksu NO-Fe; dochodzi do odłączenia proksymalnej histydyny i odsłonięcia miejsca katalitycznego dla substratu. Powstały cGMP uważany jest jako przekaźnik drugiego rzędu ²⁹.

W przeciwieństwie do aktywacji sGC, wiązanie się NO z grupą hemową cytochromów prowadzi do zahamowania ich aktywności. NO może hamować aktywność cytochromu P-450, pełniącego ważną rolę w metabolizmie m.in. kwasów tłuszczowych, steroidów, leukotrienów i prostaglandyn, w sposób odwracalny, zapobiegając wiązaniu tlenu. Przy nieodwracalnym zahamowaniu dochodzi do usunięcia cysteiny ze strefy koordynacyjnej żelaza, tworzeniu reaktywnych form nadtlenku azotu, uniemożliwiając ponowne wiązanie cysteiny z hemem ²⁹.

Konkurując z tlenem o miejsce wiązania oksydazy cytochromu c (mitochondrialny kompleks IV), NO w niskich stężeniach może odwracalnie hamować proces oddychania w mitochondriach i powodować hiperpolaryzację błony wewnętrznej mitochondrium. Uważa się, że częściowe i odwracalne zahamowanie oddychania pozwala na lepszą dyfuzję tlenu do położonych bardziej dystalnie części tkanki ⁴¹. Do nieodwracalnego zahamowania oddychania komórkowego dochodzi pod wpływem wysokich stężeń NO oraz nadtlenoazotynu (ONOO^-), które nieodwracalnie blokują kompleksy I, II, III, oksydazę cytochromową i akonitazę. Następuje z kolei zużycie ATP, wzrost produkcji nadtlenków, stresu oksydacyjnego, depolaryzacja błony mitochondrialnej i ulegają zapoczątkowaniu procesy apoptozy ^{42,43}. Regulacja oddychania i metabolizmu komórkowego może być związana z aktywnością NOS1 w mitochondriach (mt NOS) ²⁹. Ważnym mechanizmem regulacji procesów biologicznych przez NO jest wpływ na równowagę oksydo-redukcyjną. NO może zarówno nasilać, jak i hamować produkcję RFT, które z kolei zmniejszają biodostępność NO. W reakcji anionorodnika

ponadtlenkowego ($O_2^{\bullet-}$) z NO powstaje nadtlenoazotyn, który prze oksydację BH_4 może rozpręgać NOS3 i zwiększać produkcję RFT. Wytwarzany przez NOS3 NO w niskich stężeniach wykazuje właściwości antyoksydacyjne w mechanizmie wewnątrzkomórkowego hamowania aktywności oksydazy NADPH (NOX2) i produkcji anionorodnika ponadtlenkowego ($O_2^{\bullet-}$). Zewnątrzkomórkowo stymuluje aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (ecSOD), która katalizuje przemianę $O_2^{\bullet-}$ do nadtlenku wodoru (H_2O_2). H_2O_2 może z kolei zwiększać ekspresję i aktywację NOS3, co pozwala na stabilizację stresu oksydacyjnego ^{43–45}.

NO może też wywierać efekty cytotoksyczne, bezpośrednio wpływając na układy enzymatyczne oraz za pośrednictwem toksycznych metabolitów, szczególnie ONOO⁻. W warunkach fizjologicznych tworzenie ONOO⁻ jest ograniczone przez aktywność SOD ^{10,15,29,46}.

W układzie krążenia procesy oksydacji i redukcji odgrywają ważną rolę w homeostazie NO regulując jego tworzenie oraz wymiatanie (Ryc.1-1). Szczególną rolę odgrywają dioksygenazy NO, globiny, hemoglobina (Hb) i cytoglobina (Cygb). W komórkach mięśniówki gładkiej naczyń (VSMC) Cygb przekształca NO do azotanu ograniczając aktywację sGC i proces rozszerzenia naczynia.

²⁶.



Rycina 1-1. Procesy oksydacji i redukcji w homeostazie NO - rola tlenu i enzymów oksydoredukcyjnych ²⁶.

1.2.5. Fizjologiczne znaczenie przekąźnictwa zawiązanego z NO w układzie krążenia

W układzie krążenia NO wywiera działanie wazo- i kardioprotekcyjne, wpływa między innymi na napięcie naczyń, zmniejsza adhezję płytek krwi i leukocytów, hamuje agregację płytek krwi, a także wywiera efekty antyproliferacyjne i angiogenne ^{10,15,46}. Jednak zgromadzono też wiele dowodów na udział NO w patogenezie chorób układu krążenia ²⁷.

NO będący produktem NOS1 i NOS3 uczestniczy w regulacji czynności serca, szczególnie w sprzężeniu elektro-mechanicznym (excitation-contraction coupling, ECC) kardiomiocytów, regulacji właściwości inotropowych i luzitropowych mięśnia sercowego wpływając na homeostazę jonów Ca^{2+} , wrażliwość białek sarkomeru na Ca^{2+} oraz oddychanie mitochondrialne. Aktywność NOS w mięśniu sercowym ma znaczenie regulacyjne dla podstawowej kurczliwości mięśnia sercowego oraz reakcji na stymulację β -adrenergiczną ²⁷.

NO odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu właściwego napięcia mięśni gładkich naczyń. NO wytwarzany w cytoplazmie komórek śródbłonna dyfunduje do przyległych komórek mięśni gładkich naczyń (VSMC) i wiąże się z hemem sGC. Aktywacja sGC hamuje przechodzenie jonów Ca^{2+} do komórki, co ogranicza tworzenie lekkich łańcuchów miozyny w komórkach VSMC i prowadzi do rozszerzenia naczyń ⁴⁷. W krążeniu wieńcowym NO produkowany przez NOS3 wywiera efekt parakryny, regulując właściwości rozkurczowe lewej komory ²⁷. W sytuacji niedoboru NO pojawia się nadciśnienie tętnicze, a nadmierna produkcja, np. w sepsie, prowadzi do hipotensji ⁴³. Ma to szczególne znaczenie w sytuacji niedokrwienia mięśnia sercowego, pozwala na zapewnienie perfuzji uszkodzonej tkance ⁴⁸. W patogenezie zespołu wazoplegicznego u chorych kardiochirurgicznych NO odgrywa kluczową rolę ⁴⁹.

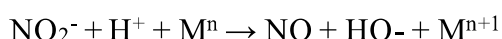
NO ogranicza przyleganie leukocytów do śródbłonna naczyń poprzez hamowanie czynnika transkrypcyjnego, czynnika jądrowego- κB (NF- κB), zapobiega ich aktywacji i proliferacji. Hamuje uwalnianie reaktywnych form tlenu (RFT) i zmniejsza utlenianie m.in. wielonasyconych kwasów tłuszczowych (FA). Efekty antyoksydacyjne i antyproliferacyjne mają znaczenie w reakcji zapalnej, protekcji śródbłonna i zapobieganiu miażdżycy ^{43,48}. W zapaleniu zwiększona produkcja NO może być przyczyną uszkodzenia tkanek ale może też stanowić sygnał adaptacyjny ograniczający proces zapalny ³⁶.

1.2.6. Protekcyjne znaczenie azotynów i azotanów

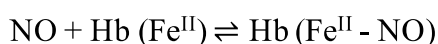
Azotyny stanowiąc łatwo dostępny magazyn NO są transportowane z krwią do tkanek, gdzie w środowisku kwaśnym mogą ulegać redukcji do NO ^{32,36,50}. Do stężenia 200 nmol/l wywierają efekt protekcyjny ^{28 35}. W badaniu przeprowadzonym wśród tybetańskich górali zaadoptowanych do przebywania w środowisku o niskim stężeniu tlenu zaobserwowano znacznie wyższe osoczowe stężenia azotynów niż w populacjach ludzi mieszkających na terenach nizinnych ^{32,51}. Redukcja azotynów stanowi

alternatywną drogę powstawania NO, mając znaczenie zwłaszcza w sytuacji niedotlenienia, niedokrwienia i kwasicy, m.in. w zespole uszkodzenia niedokrwienno – reperfuzyjnym i hartowaniu niedokrwienym^{36,37}. Redukcję azotynów katalizuje szereg enzymów zawierających kofaktory molibdotperyne (np. oksydoreduktaza ksantynowa (XOR), oksydaza aldehydowa (AO), hemowe (np. cytochromy, Hb i Mb) i β-syntaza cystationinowa (CBS)²⁸.

Azotyny ulegają szybkiej konwersji do NO przez metaloproteiny, głównie białka hemowe:



W krążeniu zasadniczą metaloproteiną redukującą azotyny do NO jest Hb:



W warunkach hipoksji ma też miejsce redukcja azotanów do NO. Zjawisko to zostało po raz pierwszy opisane w niedokrwionym mięśniu sercowym⁵². Aktywność reduktazy azotanów wykazuje oksydaza ksantynowa (XO)²⁸.

Azotyny wykazują też właściwości antyoksydacyjne w warunkach hipoksji i zespołu reperfuzyjnego. Udokumentowano efekty hamujące aktywność mitochondrialnego kompleksu I i zmniejszenie produkcji RFT w mitochondriach⁵³. Okazuje się, że nawet niewielki fizjologiczny układowy wzrost stężenia azotynów powoduje ich wychwyt przez mięsień sercowy z przejściowym uczynnieniem procesów nitroz(yl)acji w sercu. Powoduje to z kolei dłużej trwające zmiany w układzie oksydoredukcyjnym: zwiększenie oksydacji askorbinianów z jednoczesnym hamowaniem oksydacji układu glutationu. Dochodzi do zmian wzorców proteomicznych i metabolomicznych: białek związanych z miofilamentami i zużyciem energii, białek związanych z przekaznictwem układów kinaz serynowo-treoninowych, modyfikujących czynność mitochondriów i stres oksydacyjny⁵⁴.

1.3. Biodostępność NO u chorych kardiochirurgicznych

Procesy związane z biologią NO odgrywają istotną rolę w patofizjologii ogólnoustrojowej reakcji zapalnej u chorych kardiochirurgicznych, mają też istotne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania pomostów¹⁵. Niektóre stosowane leki mają właściwości zwiększania biodostępności NO. Statyny stosowane w leczeniu hipercholesterolemii, inhibitory fosfodiesterazy (PDE5 inhibitors), inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE inhibitors) zwiększają produkcję NO przez NOS3¹².

Kwestia wpływu CBP na biodostępność NO jest przedmiotem debaty zapoczątkowanej już w latach dziewięćdziesiątych ubiegłego stulecia ⁵⁵. Wtedy identyfikowano niepulsacyjny przepływ i hipotermię jako czynniki wpływające na układowe stężenia metabolitów NO, azotynów i azotanów łącznie (NOx). W okresie krążenia pozaustrojowego w normotermii dochodziło do wzrostu NOx o ok. 1/3 wartości wyjściowych przy zastosowaniu przepływu pulsacyjnego, natomiast w przypadku przepływu niepulsacyjnego odnotowano spadek wartości. Jednak w hipotermii z przepływem niepulsacyjnym stężenia NOx były wyższe w czasie 10 minut po odklemowaniu aorty ⁵⁵. Późniejsze obserwacje potwierdziły, że ustanie przepływu pulsacyjnego w warunkach krążenia pozaustrojowego może prowadzić do zmniejszenia układowych stężeń NOx ⁵⁶. U chorych poddanych CABG oraz operacjom zastawek w krążeniu pozaustrojowym śródoperacyjne stężenia NOx utrzymywały się na stabilnym poziomie; badacze uznali, że parametr ten nie odzwierciedla adekwatnie ogólnoustrojowej reakcji zapalnej związanej z krążeniem pozaustrojowym ⁵⁷. Obserwowano wyższe układowe stężenia NOx u chorych operowanych w krążeniu pozaustrojowym w porównaniu z pacjentami operowanymi bez krążenia pozaustrojowego ⁵⁸. W warunkach doświadczalnych w krążeniu pozaustrojowym dochodziło do zwiększenia produkcji NO, będącego następstwem uczynnienia NOS, zarówno izoformy indukowalnej NOS2, jak i konstytutywnej NOS3. Sugerowano też, że regulacja aktywności NOS może mieć znaczenie dla stabilizacji zapalenia ogólnoustrojowego. Wykazano bowiem, że zahamowanie aktywności NOS2 prowadziło do zwiększenia uwalniania cytokin prozapalnych po upływie trzech godzin od zakończenia krążenia pozaustrojowego, a także do zwiększenia stopnia uszkodzenia płuca i płucnej akumulacji granulocytów obojętnochłonnych ⁵⁹.

W trakcie zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych obserwowano zależność między zawartością NO w powietrzu wydechowym a wskaźnikiem utlenowania ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$); sugerowano, że spadek końcowowydechowego NO (FeNO) może więc wskazywać pośrednio na uszkodzenie płuca ⁶⁰. Obserwowano też obniżenie FeNO po zabiegu CABG w krążeniu pozaustrojowym, i to zarówno u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (COPD), jak i prawidłową czynnością płuc ⁶¹. Podobnie w warunkach doświadczalnych udało się zaobserwować związek między wskaźnikiem oddechowym a układowymi stężeniami NOx, potwierdzając ochronne znaczenie NO w aspekcie uszkodzenia płuca ⁵⁹. Pewne dane kliniczne sugerują jednak, że w czasie zabiegów kardiochirurgicznych z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego układowe stężenia

azotynów i azotanów FeNO utrzymują się na stałym poziomie ⁶², zjawisko to może jednak zależeć od prężności tlenu ⁶³.

Zaobserwowano stymulujący wpływ krążenia pozaustrojowego na ekspresję NOS3 z towarzyszącym wzrostem ekspresji naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (vascular endothelial growth factor, VEGF) w tętnicy piersiowej wewnętrznej; ekspresja NOS2 nie ulegała zmianie ⁶⁴. Jednak wykazano też, że polimorfizm NOS3 G894T, który wiąże się z obniżeniem śródbłonkowej produkcji NO, nie wpływa na śmiertelność pooperacyjną chorych poddanych CABG w krążeniu pozaustrojowym ⁶⁵.

Inni autorzy obserwowali wzrost stężeń azotynów w przebiegu krążenia pozaustrojowego, bardziej nasilony w normotermii niż w hipotermii ⁶⁶. Dane doświadczalne wskazują, że aktywacja NOS2 i zwiększona produkcja NO w przebiegu reakcji zapalnej w następstwie krążenia pozaustrojowego ma charakter adaptacyjny i wiąże się ze stabilizacją tej reakcji ⁵⁹. Opisano też niższe stężenia metabolitów NO w moczu z towarzyszącym spadkiem cGMP u dorosłych i dzieci poddanych zabiegom kardiochirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym ⁶⁷. Różnice mogą wynikać między innymi z faktu, że w przebiegu krążenia pozaustrojowego może z jednej strony dochodzić do zmniejszenia ekspresji śródbłonkowej NOS3 ⁶⁸, jednak zwiększenia aktywacji NOS3 obecnej w erytrocytach ⁶⁹.

W patofizjologii ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej po krążeniu pozaustrojowym wykazano cytotoksyczną rolę ONOO^- ⁷⁰. Niski poziom ONOO^- jest korzystny z punktu widzenia sprawnego funkcjonowania pomostów aortalno-wieńcowych, których drożność zależy m.in. od prawidłowej funkcji śródbłonka i związanej z nią produkcją NO ¹⁵.

U chorych operowanych w krążeniu pozaustrojowym obserwowano też wyższe stężenia argininy i mniejsze zapotrzebowanie na leki wazopresyjne niż u pacjentów poddawanych zabiegom bez krążenia pozaustrojowego, przypuszczalnie w mechanizmie hamowania NOS2 przez IL-10 przy końcu zabiegu, obniżonej produkcji NO i zmniejszonego katabolizmu argininy ⁷¹.

1.4. Wpływ środków znieczulenia na metabolizm NO w układzie krążenia

1.4.1. Sewofluran

Sewofluran, chlorowcowany eter fluorometylopolifluoroizopropylowy, $\text{CF}_3\text{CF}_3\text{CHOCH}_2\text{F}$, jest wziewnym anestetykiem powszechnie stosowanym do prowadzenia znieczulenia ogólnego, również w kardioanestezji. Jest bezbarwną, niepalną

ciężką o specyficznym zapachu jabłek, o temperaturze wrzenia 58,5°C. Ze względu na niską rozpuszczalność we krwi i tym samym szybkim początkiem działania, może być stosowany do indukcji znieczulenia. Jest słabo rozpuszczalny w tłuszczach i szybko eliminowany z organizmu. Może być przyczyną pobudzenia w okresie pooperacyjnym. Charakteryzuje się względną stabilnością w pochłaniaczach CO₂. Około 5% wchłoniętej dawki ulega metabolizacji w wątrobie przy udziale cytochromu P-450 (CYP) 2E1 do heksafluoroizopropanolu i nieorganicznego fluorku. Heksafluoroizopropanol ulega sprzężeniu z kwasem glukuronowym i, podobnie jak fluorki, jest wydalany z moczem. Sewofluran nie wpływa na częstość pracy serca, nie predysponuje do arytmii komorowej, nie uwrażliwia serca na arytmogenne działanie katecholamin, zarówno endogennych, jak i egzogennych. Działa inotropowo ujemnie na mięsień sercowy zmniejszając kurczliwość oraz zależnie od dawki powoduje spadek pojemności minutowej i pracy skurczowej lewej komory. Obniża układowe ciśnienie tętnicze, głównie rozkurczowe, i opór obwodowy, zmniejsza opór i przepływ w naczyniach wieńcowych oraz zużycie tlenu przez mięsień sercowy^{72,73}.

W procesie hartowania w wyniku działania sewofluranu dochodzi do zwiększenia uwalniania NO w wyniku fosforylacji NOS3 w mięśniu sercowym. Sewofluran potencjalizuje też hartowanie pod wpływem etanolu powodując aktywację NOS3 z jednoczesnym spadkiem aktywności NOS1⁷⁴. W warunkach doświadczalnych sewofluran zwiększał fosforylację NOS3 w komórkach śródbłonna i w tym mechanizmie wywierał działanie cytoprotekcyjne w tych komórkach stymulowanych prozapalną cytokiną - czynnikiem martwicy nowotworu (TNFα)⁷⁵.

1.4.2. Propofol

Propofol, 2,6 diizopropylofenon, jest jednym z najczęściej stosowanym anestetykiem dożylnym, zarówno do indukcji znieczulenia, jak i do podtrzymania anestezji lub sedacji. Nierozpuszczany w wodzie jest dostępny w izotonicznym roztworze emulsji olejowej. Po podaniu dożylnym powoduje szybkie zaśnięcie trwające do około 8 minut. Długotrwałe podawanie wydłuża T_{1/2} w wyniku kumulacji anestetyku. Nie ma właściwości przeciwbólowych. Uważa się, że propofol działa w mechanizmie wiązania z podjednostką β-receptora GABA_A, aktywacji GABA i napływu jonów chloru. Hamowanie receptorów NMDA moduluje napływ jonów Ca⁺² przez powolne kanały Ca⁺². W osoczu wiąże się w 85% z białkami. Metabolizowany jest w wątrobie, a jego metabolity wydalone są z moczem.

Działa inotropowo ujemnie na mięsień sercowy, zmniejsza pojemność minutową serca, rozszerza naczynia. Powoduje spadek ciśnienia tętniczego skurczowego, rozkurczowego i średniego zależnie od techniki znieczulenia i populacji pacjentów ^{72,73}.

Propofol powoduje wzrost aktywności NOS3 w komórkach śródbłónka. W mechanizmie molekularnym tego zjawiska kluczowe znaczenie ma fosforylacja enzymu w miejscu Ser1177 związana z translokacją izoform kinazy białkowej C (PKC) PKC- α , PKC- δ , PKC- ζ , PKC- η , i PKC- ϵ z frakcji cytozolowej do błony komórkowej, niezależnie od szlaku kinaz fosfatydylo-3-inozytolu/Akt (phosphatidylinositol 3-kinase/Akt, PI3K/Akt) ⁷⁶. Jednocześnie propofol ma zdolność wymiatania ONOO⁻, a w warunkach zapalenia, kiedy pod wpływem cytokin prozapalnych, zwłaszcza TNF α , może dochodzić do zwiększenia aktywności NOS2, antagonizuje proces apoptozy komórek śródbłónka ⁷⁷. W warunkach endotoksemii i nasilonego zapalenia układowego, podawanie propofolu powoduje hamowanie aktywacji NOS2 i zwiększonej produkcji NO odpowiedzialnej za późną depresję układu krążenia i wiąże się z poprawą rokowania ⁷⁸.

Wykazano, że propofol może potencjalizować spowodowane działaniem sewofluranu hamowanie reakcji zapalnej zapoczątkowanej przez NF- κ B, regulację szlaków przekąźnictwa związanych z MAPK i TLR4 w ostrym uszkodzeniu płuca wywołanym lipopolisacharydem u myszy ⁷⁹.

Mechanizmy molekularne związane z NO w kardioprotekcji pod wpływem sewofluranu i propofolu zostały zestawione w Tabeli 1-1.

1.4.3. Wpływ techniki znieczulenia z zastosowaniem propofolu lub sewofluranu na układową produkcję NO

Dostępne informacje na temat wpływu techniki znieczulenia z zastosowaniem propofolu lub sewofluranu na układową produkcję NO są ograniczone i niejednoznaczne. U pacjentów chirurgicznych znieczulanych dożylnie propofolem lub wziewnie sewofluranem, stężenia NOx były porównywalne ⁸⁰. U chorych, u których przeprowadzono zabieg CABG bez krążenia pozaustrojowego (OPCAB, off-pump coronary artery bypass), układowe stężenia NOx były wyższe w grupie znieczulaniem propofolem ⁸¹. Oznaczenia NOx w powyższych badaniach były wykonywane niskoczułą techniką kolorymetryczną, a obserwacje dotyczyły trzech różnie określonych punktów czasowych, albo okresu przed i po operacji ⁸⁰, albo tylko pomiarów śródoperacyjnych ⁸¹.

Ponieważ u chorych kardiochirurgicznych, zwłaszcza operowanych w krążeniu pozaustrojowym biodostępność NO może mieć w okresie okołoperacyjnym istotne znaczenie, problem optymalizacji znieczulenia w tym aspekcie domaga się wyjaśnienia.

Tabela 1-1. Mechanizmy molekularne związane z NO w kardioprotekcji pod wpływem sewofluranu i propofolu

Mechanizmy molekularne				Źródło
Sewofluran				
hartowanie wczesne				
serce	szczur	I/R 30/120min	BH4:BH2↑; BH4 → wiązanie HSP90 i NOS3	82
kardiomiocyty komory	szczur	I 120min	receptor adenozyny związ z białkiem G i↑; produkcja NO↑ →PKC↑→otwarcie mitoKATP→ przeladowanie mitochondriów jonami Ca ²⁺ ↓	83
serca				
serce	świnka morska	I/R 30/120min	RFT, NO, ONOO ⁻ → mitochondrialny transport elektronów↓	84
serce	świnka morska	I/R 35/120min	RFT→AMPK↑→NOS3↑	85
	świnka morska	I/R 30/75min	NOS3↑, NO↑, otwarcie kanałówK ⁺ /ATP	86
hartowanie późne				
serce	szczur	I/R 30/120min	stymulacja NOS↑ → produkcja NO↑, mitochondria lny NAD+↓ (protekcja otwarcia mega kanałów), NHE1↓, apoptoza↓, autofagia↓	87
serce	świnka morska	I/R 30/120min		
serce	szczur	I/R 30/120min	NOS3↑, NO↑, blokowanie mPTP mega kanałów w mitochondriach fosforylacja eNOS i nNOS↑, ilość NOS↑, produkcja NO↑, otwarcie mPTP↓, uwalnianie cytochromu c↓, przywrócenie strumienia autofagicznego	88
Propofol				
miokardium	człowiek	H/R 30/45(90)	otwarcie mitochondrialnych kanałów K ⁺ /ATP, NOS↑, mitochondrialne kompleksy oddechowe↑ we wczesnym okresie reoksygenacji	89
serce	szczur	I/R 20/60	aktywność NOS↑, ilość NO w mięśniu sercowym	90
I/R, niedokrwienie/reperfuzja; H/R, hipoksja/reoksygenacja; wyjaśnienie pozostałych skrótów w spisie skrótów i/lub w tekście.				

I/R, niedokrwienie/reperfuzja; H/R, hipoksja/reoksygenacja; wyjaśnienie pozostałych skrótów w spisie skrótów i/lub w tekście.

2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

W pracy postawiono następujące hipotezy:

1. Wybór rodzaju środka anestetycznego zastosowanego do podtrzymania znieczulenia ogólnego chorych w czasie operacji pomostowania aortalno-wieńcowego w krążeniu pozaustrojowym, propofolu w dożylnym wlewie ciągłym lub sewofluranu, ma wpływ na układowe stężenia metabolitów NO, azotynów i azotanów w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym.
2. Technika znieczulenia chorych poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego w krążeniu pozaustrojowym może mieć wpływ na natężenie ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, uszkodzenie mięśnia sercowego i nerek w okresie pooperacyjnym.
3. Istnieje zależność między stężeniami azotynów i azotanów przed znieczuleniem a wykładnikami ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, uszkodzeniem nerek i mięśnia sercowego we wczesnym okresie pooperacyjnym.

Cele ogólne pracy obejmowały:

1. Określenie wpływu techniki znieczulenia z użyciem propofolu lub sewofluranu u chorych poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego w krążeniu pozaustrojowym na układowe stężenia azotynów i azotanów w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym (główne punkty końcowe).
2. Ocenę wpływu zastosowanej techniki znieczulenia na wykładniki ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, uszkodzenia mięśnia sercowego i nerek (dodatkowe punkty końcowe).
3. Ustalenie związku między stężeniami azotynów i azotanów oraz ich stosunkiem molowym przed znieczuleniem a wykładnikami ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, uszkodzeniem nerek i mięśnia sercowego we wczesnym okresie pooperacyjnym.

Realizując cele ogólne, wyodrębniono następujące cele szczegółowe:

- oznaczenie stężeń azotynów i azotanów we krwi tętniczej oraz obliczenie ich stosunku molowego u chorych poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego znieczulanych z zastosowaniem propofolu lub sewofluranu w sześciu wybranych punktach czasowych w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym;

- przeanalizowanie rutynowo wykonywanych oznaczeń parametrów równowagi kwasowo-zasadowej, stężenia mleczanów, hemoglobiny, glukozy oraz wartości ciśnienia tętniczego i określenie ich związku ze stężeniami azotynów i azotanów w badanych punktach czasowych w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym;
- przeanalizowanie rutynowo wykonywanych oznaczeń wykładników ogólnoustrojowej reakcji zapalnej leukocytozy, stężenia białka C-reaktywnego (CRP) oraz troponiny (cTnI) i kreatyniny w obu grupach chorych w okresie pooperacyjnym;
- ustalenie zależności między wyjściowymi układowymi stężeniami azotynów i azotanów oraz ich stosunkiem molowym a leukocytozą, stężeniem CRP, cTnI i kreatyniny w okresie pooperacyjnym.

3. MATERIAŁ I METODY

Projekt badania został opracowany zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Klinicznej zawartej w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 10 grudnia 2001 (na podstawie art.6 ust.5 pkt. 5 z dnia 6 września 2001 – Prawo farmaceutyczne – Dziennik Ustaw Nr 126, poz. 1381 oraz z 2001 r. Nr 113, poz. 984, Nr 141, poz. 1181 i Nr 152, poz. 1265).

3.1. Zgoda Komisji Bioetycznej, miejsce i czas prowadzenia badań

Po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w dniu 07 lutego 2013 roku (Uchwała nr 124/13) badanie zostało przeprowadzone w Oddziale Kardiochirurgii Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. J. Strusia w Poznaniu w okresie od 25.02.2013r. do 22.08.2013r.

3.2. Dobór chorych i wyodrębnienie badanych grup

Badaniem zostało objętych 40 chorych obojga płci w wieku 45 - 69 lat zakwalifikowanych do planowej operacji pomostowania aortalno-wieńcowego w krążeniu pozaustrojowym z określoną przed zabiegiem frakcją wyrzutową (EF) powyżej 40%.

Wszyscy uczestnicy otrzymali pisemną informację na temat celu i metod zastosowanych w badaniu oraz podpisali w obecności badacza świadomą zgodę na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia obejmowały:

- czynny uogólniony lub miejscowy proces zapalny,
- żylaki,
- cukrzycę,
- przewlekłą chorobę nerek,
- uszkodzenie wątroby, podwyższony INR
- incydent naczyniowo-mózgowy w okresie 3 miesięcy poprzedzających operację,
- chorobę neurodegeneracyjną,
- chorobę nowotworową.

Chorzy zostali podzieleni losowo na dwie grupy (n=20), w zależności od rodzaju anestetyku zastosowanego do podtrzymywania znieczulenia w okresie zabiegu bez krążenia pozaustrojowego, propofolu lub sewofluranu ¹. Do przeprowadzenia randomizacji posłużono się metodą zaklejonych kopert.

3.3. Procedury kliniczne

Chorzy zostali zakwalifikowani i przygotowani do operacji pomostowania aortalno-wieńcowego według standardu obowiązującego w Oddziale Kardiochirurgii Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im J. Strusia w Poznaniu zgodnego z powszechnie przyjętą praktyką kliniczną i wytycznymi Fast Track Cardiac Anaesthesia.

3.3.1. Premedykacja

Wieczorem, w przeddzień operacji, chorzy otrzymywali doustnie estazolam (Estazolam, Polpharmex) 2 mg, natomiast w dniu operacji przyjmowali doustnie midazolam (Dormicum, Roche) w dawce 0,05 - 0,15 mg kg⁻¹ na 60 minut przed zabiegiem.

Leki nasercowe podawane były zgodnie ze standardami oddziału do dnia operacji. Wszyscy pacjenci byli leczeni statynami.

3.3.2. Wprowadzenie do znieczulenia

Wprowadzenie do znieczulenia ogólnego odbywało się na sali operacyjnej po podłączeniu podstawowego monitorowania.

Chorem podawano dożylnie etomidat (Etomidate, Lipuro, Braun) w dawce 0,2 – 0,4 mg kg⁻¹, pierwszą, wysycającą dawkę opioidu: fentanyl (Fentanyl, WZS Polfa SA) 3 - 7 µg kg⁻¹, a po uzyskaniu odpowiedniej głębokości sedacji (wartość indeksu bispektralnego BIS = 40 - 45) - niedepolaryzujący środek zwiotczający, bromek rocuronium (Rocuronium, Cabi) w dawce 0,6 - 0,8 mg kg⁻¹.

Po zaintubowaniu pacjenci byli wentylowani mechanicznie (IPPV) w trybie objętościowo zmiennym: TV = 6 ml kg⁻¹ masy ciała należytej, PEEP = 3-5 mmHg, FiO₂ = 0,5 przy użyciu respiratora aparatu do znieczulenia Primus (Draeger, Niemcy).

3.3.3. Podtrzymanie znieczulenia

W trakcie znieczulenia chorzy otrzymywali fentanyl we wlewie ciągłym w dawce 0,02 - 0,05 µg kg⁻¹ min⁻¹.

Głębokość znieczulenia monitorowana była przy użyciu BIS i utrzymywana w granicach 40 – 55.

Do podtrzymania snu podstawowego zastosowano propofol lub sewofluran, w zależności od losowego przydzielenia pacjenta do jednej z następujących dwóch grup badanych:

Grupa P: znieczulenie dożylnie: propofol (Propofol MCT, Fresenius) we wlewie ciągłym w dawce 60 - 100 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$.

Grupa S: znieczulenie wziewne: sewofluran (Sevorane, Abbott), minimalne stężenie pęcherzykowe (MAC) 0,9 - 1,2. MAC jest określone na podstawie stężenia środka w fazie końcowo-wydechowej, zgodnie z wytycznymi dostarczonymi przez producenta dla danych grup wiekowych.

W obu grupach po zaklemowaniu aorty sen podstawowy był podtrzymywany przez stały wlew propofolu w dawce 30 - 60 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ w związku z koniecznością przestrzegania wymogów BHP na sali operacyjnej (względy techniczne) (Schoen2011). Po odklemowaniu aorty chorzy w grupie S ponownie otrzymywali sewofluran.

3.3.4. Monitorowanie

Zgodnie z zasadami podstawowego monitorowania śródoperacyjnego wymaganego w kardiochirurgii u chorych z frakcją wyrzutową $> 40\%$ monitorowane parametry obejmowały: ciągły zapis EKG (odprowadzenia II i V5), ośrodkowe ciśnienie żyłne (OCŻ), bezpośredni pomiar ciśnienia tętniczego, pulsoksymetrię, kapnografię, temperaturę centralną (monitor Philips, InnterliVue) i diurezę godzinową.

3.3.5. Krążenie pozaustrojowe

Chorzy byli operowani w warunkach normotermii.

Przed rozpoczęciem krążenia pozaustrojowego chorzy otrzymywali dożylnie heparynę (Heparinum WZS Polfa SA) w dawce 400 j kg^{-1} uzyskując pełną heparynizację i wydłużenie ACT powyżej 480 s (norma: 80-120 s). W trakcie krążenia pozaustrojowego pomiar ACT przeprowadzano co 30 minut. Po wyjściu z krążenia pozaustrojowego chorym podawano protaminę (Siarczan Protaminy 1%, Biomed) 1 mg/100 j podanej heparyny.

Zatrzymanie czynności serca po zaklemowaniu aorty uzyskiwano poprzez podanie zimnej kardiopleginy (Cardioplegische Perfusion, Fresenius, Cabi) w dawce 700-1200 ml przez opuszkę aorty do ujść tętnic wieńcowych. Przed włączeniem CPB aparat był wypełniany 1000 ml zbalansowanego roztworu krystaloidu z dodatkiem 100 ml 20% roztworu mannitolu, 60 ml 5% roztworu wodorowęglanu i 8000 j. heparyny.

W trakcie krążenia pozaustrojowego średnie ciśnienie tętnicze (MAP) utrzymywane 10 w granicach 60 – 75 mmHg.

3.3.6. Okres pooperacyjny

Po zabiegu operacyjnym chorzy byli przekazywani na Salę Pooperacyjną Oddziału Kardiochirurgii. W oddziale pooperacyjnym kontynuowano monitorowanie chorych rozpoczęte na sali operacyjnej z dodatkową kontrolą godzinowego drenażu pooperacyjnego.

W leczeniu przeciwbólowym stosowano morfinę (Morfina, Polfa SA) oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne. Stały wlew morfiny rozpoczynano w momencie przyjęcia chorego do sali pooperacyjnej, w dawce 0,01- 0,05 mg kg⁻¹ godz⁻¹. Dodatkowo chorzy otrzymywali ketoprofen (Ketonal, Sandoz) 100 mg w 100 ml 0,9% NaCl co 8 godzin. Leczenie bólu indywidualizowano zgodnie z zapotrzebowaniem chorego za pomocą pięciostopniowej skali Prince Henry Hospital Pain Score (PHHPS), pozwalającej określić odczuwanie bólu w skali w trakcie kaszlu, w trakcie głębokiego oddychania i w spoczynku; „0” oznacza brak bólu w czasie kaszlu, a „4” ciężki ból w spoczynku.

Chorzy po powrocie wydolnego oddechu własnego, nawiązujący prawidłowy kontakt logiczny, z prawidłową siłą mięśniową, stabilni hemodynamicznie, z prawidłową temperaturą ciała, bez zaburzeń elektrolitowych, z normoglikemią i bez zagrożenia wzmożonym krwawieniem pooperacyjnym (rozumianym jako drenaż pooperacyjny powyżej 100 ml godz⁻¹) byli rozintubowywani.

3.4. Badania laboratoryjne

3.4.1. Rutynowe badania laboratoryjne

Badania wykonywane były w laboratorium Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im J. Strusia w Poznaniu.

Przy przyjęciu do szpitala w przeddzień operacji pacjentom oznaczano rutynowo morfologię krwi, stężenie w surowicy CRP, glukozy, kreatyniny, troponiny (cTnI), i określano stan układu krzepnięcia. Krew do badań pobierano z żyły obwodowej.

W okresie okołoperacyjnym krew do badań pobierano z wprowadzonego rutynowo cewnika tętniczego (18G) do tętnicy promieniowej lewej:

- przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego,
- przed włączeniem krążenia pozaustrojowego,
- w 10-tej minucie po zaklemowaniu aorty,
- w 10-tej minucie po odklemowaniu aorty,
- w 30-tej minucie po wyjściu z krążenia pozaustrojowego,

- po przyjęciu na salę pooperacyjną,
- w 6-tej godzinie po przyjęciu na salę pooperacyjną,
- w pierwszej i drugiej dobie pooperacyjnej w godzinach rannych.

Badania obejmowały: gazometrię, stężenie mleczanów, morfologię, stężenie glukozy, elektrolitów, wartość osmolalności i ACT. W 6-tej godzinie po przyjęciu na salę pooperacyjną oraz w pierwszej i drugiej dobie pooperacyjnej oznaczano dodatkowo stężenie CRP, kreatyniny i cTnI. W tej pracy przeanalizowano morfologię krwi (stężenie Hb i liczbę leukocytów), stężenia glukozy, CRP, cTnI, kreatyniny, parametry równowagi kwasowo-zasadowej i stężenie mleczanów.

3.4.1.1. Morfologia krwi

Oznaczenie morfologii krwi, w tym liczby leukocytów we krwi krążącej, odbywało się komercyjną metodą konduktometryczną (impedancyjną) na aparacie Sysmex XS 1000, przy użyciu odczynników Cellpac, Sulfolyser, Stromatolyser-3WP, Celleclean oraz materiałów kontrolnych: Eightcheck 3 WP-L, Eightcheck 3 WP-N, Eightcheck 3 WP-H (Sysmex). Zaaspirowana próbka po odpowiednim rozcieńczeniu jest przesyłana do komór pomiarowych, w których znajdują się otwory pomiarowe. Po obu stronach otworów umieszczone są elektrody prądu stałego. W trakcie przemieszczania się krwinki przez otwór dochodzi do zmiany oporu elektrycznego między elektrodami, a to z kolei wywołuje zmianę potencjału elektrycznego i powstanie impulsu proporcjonalnego do wielkości przepływającej krwinki. Dokładność metody: +/- 3%. Norma liczby leukocytów: 4 000 - 11 000 kom/μl.

3.4.1.2. Glukoza

Oznaczanie stężenia glukozy odbywało się metodą enzymatyczno-kolorymetryczną przy użyciu aparatu Dimension EXL 200 (Siemens, Niemcy). Metoda ta wykorzystuje reakcje, w których glukoza ulega fosforylacji do glukozo-6-fosforanu (G-6-PDH), z jednoczesną redukcją fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADP). Jeden mol NADP jest redukowany do jednego mola NADPH na każdy obecny mol glukozy. Absorbancję pod wpływem NADPH, a tym samym stężenie glukozy, określa się przy użyciu bichromatycznej techniki punktu końcowego. Czulość analityczna: 0,056 mmol/l (1mg/dl). Norma: 3,9 - 5,5 mmol/l.

3.4.1.3. Białko C-reaktywne

Oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) wykonano przy użyciu syntetycznych cząstek opłaszczonych przeciwciałami przeciwko CRP, w systemie biochemicznym

Dimension EXL 200 (Siemens). Zakres pomiaru analitycznego: 0,5 - 250,0 mg/l. Czulość analityczna: 0,5 mg/l. Norma: poniżej 5 mg/l.

3.4.1.4. Troponina cTnI

Oznaczenie stężenia cTnI wykonywane było metodą jednorodnego testu immunochemiluminescencyjnego na aparacie Dimension EXL 200 (Siemens). Metoda wykorzystuje zasadę „kanapkową”, opartą na technologii LOCI, z wykorzystaniem dwóch syntetycznych odczynników kulkowych i biotynylowanego fragmentu przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciw sercowej troponinie I. Badana próbka tworzy z odczynnikami kompleksy immunologiczne wywołujące reakcję chemiluminescencyjną. Czulość metody: 17 ng/l. Norma: 0-56 ng/l.

3.4.1.5. Kreatynina

Stężenie kreatyniny mierzono przy użyciu kinetycznego testu kolorymetrycznego na aparacie Dimension EXL 200 (Siemens). Metoda ta opiera się na wykorzystaniu reakcji pikrynianu z kreatyniną w obecności silnej zasady NaOH, w której zostaje wytworzony czerwony chromofor. Szybkość wzrostu absorbancji związanej z powstaniem tego chromoforu jest wprost proporcjonalna do stężenia kreatyniny i jest mierzona przy użyciu biochromatycznej techniki pomiaru szybkości. Czulość analityczna metody: 4 $\mu\text{mol/l}$. Norma: 44-106 $\mu\text{mol/l}$.

3.4.1.6. Parametry równowagi kwasowo-zasadowej, mleczany

Badania te były wykonywane na sali operacyjnej przy użyciu aparatu Cobas b 221 (Roche), z zastosowaniem odczynników S1 Rinse Solution, S2 Rinse Solution, S3 Rinse Solution, preparatu odbiałczającego Deproteinizer oraz materiału kontrolnego Combitrol Plus Level 1, Combitrol Plus Level 2, Combitrol Plus Level 3.

3.4.2. Badanie stężeń azotynów i azotanów

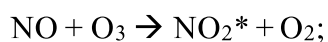
Krew do badań (40 ml) pobierano na EDTA + NEM (N-etylomaleinid) w celu zapobiegania reakcji transnitrozylacji, do probówek typu Monovette (Sarstedt) w następujących punktach czasowych:

- T1: przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego,
- T2: przed włączeniem krążenia pozaustrojowego,
- T3: w 10-tej minucie po zaklemowaniu aorty,

- T4: w 10-tej minucie po odklemowaniu aorty,
- T5: w 30-tej minucie po wyjściu z krążenia pozaustrojowego,
- T6: po przyjęciu na salę pooperacyjną.

Bezpośrednio po pobraniu krew odwirowywano (4 500 rpm, 10 min), a osocze rozporcjowane, zamrożone do temp. -20 °C przetransportowywano w ciągu 48 godzin do Zakładu Anestezjologii Doświadczalnej Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii UM w Poznaniu, gdzie było przechowywane w temperaturze -80 °C.

Oznaczenia były wykonane metodą chemiluminescencji na granicy faz z ozonem przy użyciu analizatora NO (Sievers® Nitric Oxide Analyzer NOA 280i, GE Analytical Instruments, USA). Metoda, stanowiąca złoty standard oznaczania metabolitów NO⁹¹, wykorzystuje reakcję utleniania cząsteczki NO przez ozon, powodując powstanie elektrycznie wzbudzonej cząstki ditlenku azotu NO₂^{*}, która wracając do stanu spoczynkowego powoduje emisję kwantu energii w postaci wiązki światła czerwonego:



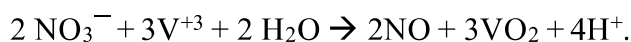
Odczytywane przez detektor wiązki fotonów przetwarzane są na sygnał elektryczny. Pomiary wykonano zgodnie z protokołem podanym przez producenta (Sievers Nitric Oxide Analyzer NOA 280i Operation and Maintenance Manual, USA, 2006).

Oznaczanie stężenia azotynów oparte jest na reakcji konwersji NO₂⁻ do NO przy użyciu czynnika redukcyjnego, 1% jodku potasu rozpuszczonego w lodowatym kwasie octowym:



90 µl osocza nastrzykiwano w dwóch następujących po sobie powtórzeniach przy użyciu strzykawki typu Hamilton o objętości 100 µl (Hamilton, USA) do kolumny reakcyjnej zawierającej mieszaninę redukcyjną redukującą azotyny (kwas octowy, jodek potasu) przepłukiwanej azotem. Uwalniany NO był przenoszony do analizatora w strumieniu azotu, a następnie mierzono natężenie sygnału chemiluminescencyjnego. Stężenie azotynów odczytywano z krzywej wzorcowej dla KNO₂.

Pomiar azotanów wykorzystuje reakcję konwersji NO₃⁻ do NO w mieszaninie redukcyjnej o temp. 95°C zawierającej chlorek wanadu (III) VCl₃ rozpuszczony w 1 mol/l HCl (roztwór nasycony):



Wypłukane opary przechodzą przez pułapkę zasadową z 1 mol/l NaOH. Próby nastrzykiwano w dwóch następujących po sobie powtórzeniach przy użyciu strzykawki

typu Hamilton. Uzyskane wyniki w postaci pików sygnałów chemiluminescencyjnych przeliczano w oparciu o krzywą wzorcową dla NaNO_3 .

Czułość testów dla prób płynnych $<20 \text{ nmol/l}$ ⁹¹.

3.5. Analiza statystyczna

W analizie statystycznej posłużono się programem GraphPad Prism 7.0, Statistica 13.1. oraz JMP.13.pro. Ryciny wykonano przy użyciu programu GraphPad Prism 7.0.

Wielkość próby (liczba chorych w grupach) została przyjęta w oparciu o dane z piśmiennictwa ⁸¹. Dane skategoryzowane przedstawiono jako liczby; dane liczbowe o rozkładzie normalnym - jako średnią (odchylenie standardowe); zmienne o rozkładzie odbiegającym od normalnego - jako medianę (rozstęp ćwiartkowy). Normalność rozkładu weryfikowano przy użyciu testu Shapiro-Wilka. Różnice między grupami weryfikowano testem U Manna Whitneya, a między punktami czasowymi testem Friedmana z zastosowaniem testu *post-hoc* Dunna. Do korelacji użyto testu Spearmana. Istotność różnic przyjęto na poziomie $P < 0,05$.

W związku z niejednorodnością grup w zakresie BMI, po uprzedniej transformacji logarytmicznej danych zastosowano analizę kowariancji (ANCOVA), która pozwoliła na ocenę wpływu metody znieczulenia na stężenie metabolitów NO przy uwzględnieniu BMI jako kowariantu. Jako zmienną objaśnianą (zależną) – cechę, przyjęto wartość stężeń azotynów, azotanów oraz ich stosunku molowego w poszczególnych punktach czasowych (T1-T6), jako zmienne objaśniające – jakościowe (predyktory) - rodzaj znieczulenia (grupa) oraz BMI. W odniesieniu do wykładników ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, uszkodzenia mięśnia sercowego i nerek, niezależnie od BMI do modelu włączono dodatkowe kowarianty: czas trwania operacji, czas trwania krążenia pozaustrojowego (CBP) i czas zaklemowania aorty (AoX).

4. WYNIKI

4.1. Charakterystyka badanych chorych

W Tabeli 4-1 przedstawiono charakterystykę badanych chorych. W grupie S stwierdzono wyższą wartość BMI.

Dane okołooperacyjne zostały zaprezentowane w Tabeli 4-2.

Tabela 4-1. Charakterystyka badanych pacjentów

	Wszyscy badani pacjenci (n=40)	Grupa P (n=20)	Grupa S (n=20)	P
Wiek (lata)	61 (56-64)	61,5 (57,5-64,8)	57,0 (54,3-64,0)	0,131
Płeć (żeńską)	9	7	2	0,058
BMI	28 (4,5)	26 (4,1)	29,7 (4,2)	0,018
Współistniejąca patologia				
Otyłość	12	4	8	0,168
Nadwaga	20	9	11	0,527
Nadciśnienie				
COPD	4	1	3	0,292
Palenie papierosów	10	5	5	1,000
Przebyty zawał serca	18	10	8	0,525
NYHA				
Klasa I	3	0	3	0,072
Klasa II	29	15	14	0,723
Klasa III	8	5	3	0,429
Klasa IV	0	0	0	-
EuroSCORE II	0,73 (0,62-0,95)	0,77 (0,65-0,89)	0,68 (0,61-1,30)	0,968
EF (%)	53,0 (6,2)	52,1 (7,4)	53,8 (4,8)	0,488
CCS	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	0,608

Dane skategoryzowane przedstawiono jako liczby; dane liczbowe o rozkładzie normalnym - jako średnią (odchylenie standardowe); zmienne o rozkładzie odbiegającym od normalnego - jako medianę (rozstęp ćwiartkowy). BMI, wskaźnik masy ciała; COPD, przewlekła obturacyjna choroba płuc; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne.

Tabela 4-2. Dane okołooperacyjne

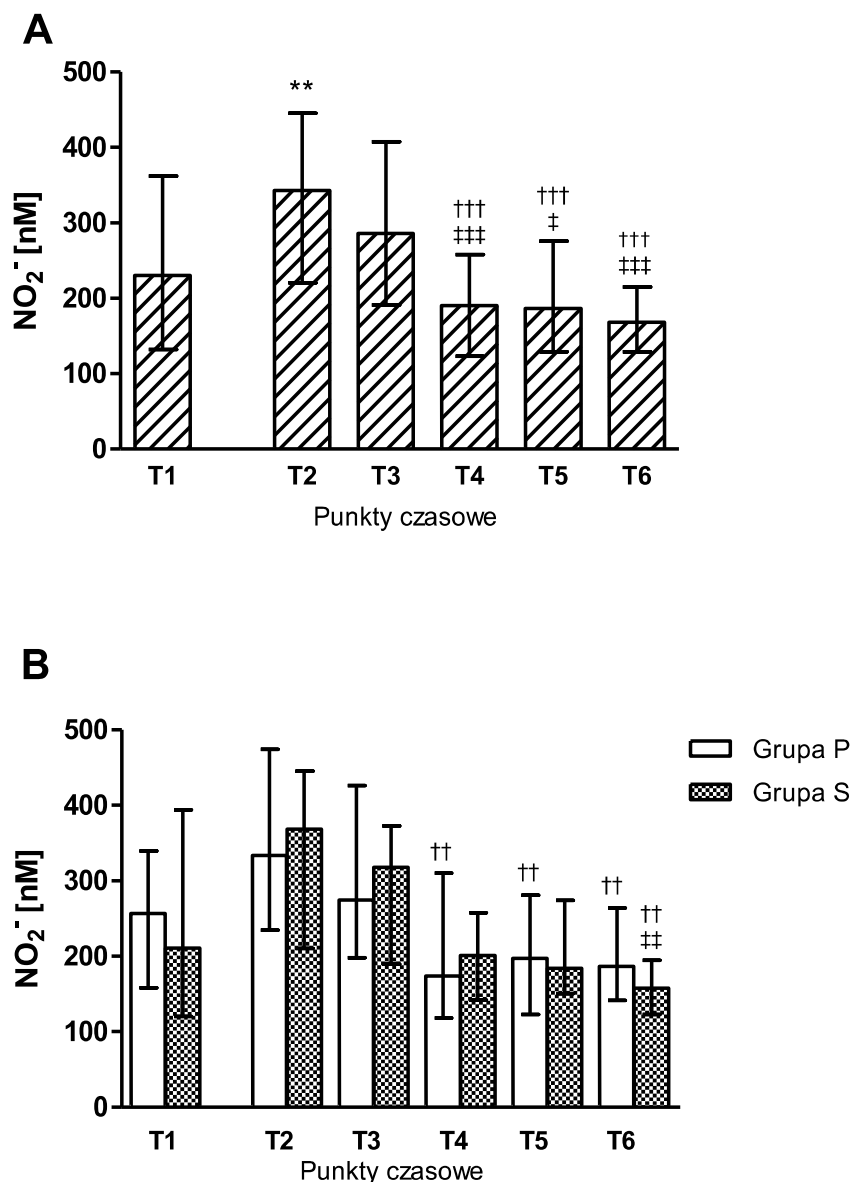
	Wszyscy badani pacjenci (n=40)	Grupa P (n=20)	Grupa S (n=20)	P
Czas operacji (min)	180 (31)	179 (34)	182 (28)	0,871
Czas CPB (min)	70 (17)	63 (56-85)	65 (15)	0,903
Czas AoX (min)	34 (27-41)	31 (26-43)	35 (7)	0,481
Czas reperfuzji (min)	26 (9)	24 (19-35)	24 (9)	0,635
Ilość pomostów	3 (3-4)	3 (3-4)	3 (2-3)	0,377
Czas intubacji (min)	600 (454-720)	618 (188)	608 (206)	0,745
Czas hospitalizacji (dni)	8 (7-10)	8 (7-12)	8 (7-9)	0,867

Dane skategoryzowane przedstawiono jako liczby; dane liczbowe o rozkładzie normalnym - jako średnią (odchylenie standardowe); zmienne o rozkładzie odbiegającym od normalnego - jako medianę (rozstęp ćwiartkowy). CPB, krążenie pozaustrojowe; AoX, poprzeczne zaklemowanie aorty.

4.2. Stężenie metabolitów NO w bezpośrednim okresie okołooperacyjnym

4.2.1. Azotyny

Łącznie u wszystkich badanych chorych dochodziło do przejściowego wzrostu stężenia azotynów przed włączeniem krążenia pozaustrojowego (T2), który już po zaklemowaniu aorty (T3) ulegał normalizacji. W okresie reperfuzji (T4-6) początkowy wzrost ulegał dalszemu obniżeniu, nie odbiegając jednak od wartości wyjściowych (Ryc. 4-1A). Nie wykazano różnic między grupami w zakresie układowego stężenia azotynów w badanych punktach czasowych (Ryc. 4-1B). W grupie P w okresie reperfuzji (T4-6) stężenia azotynów były niższe niż przed włączeniem krążenia pozaustrojowego (T2). W grupie S do tego obniżenia dochodziło później, już po przyjęciu na salę pooperacyjną (T6) (Ryc. 4-1B).



Rycina 4-1. Stężenie azotynów w osoczu chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym w całej badanej populacji (A) oraz z uwzględnieniem podziału na grupy zależnie od sposobu znieczulenia (B).

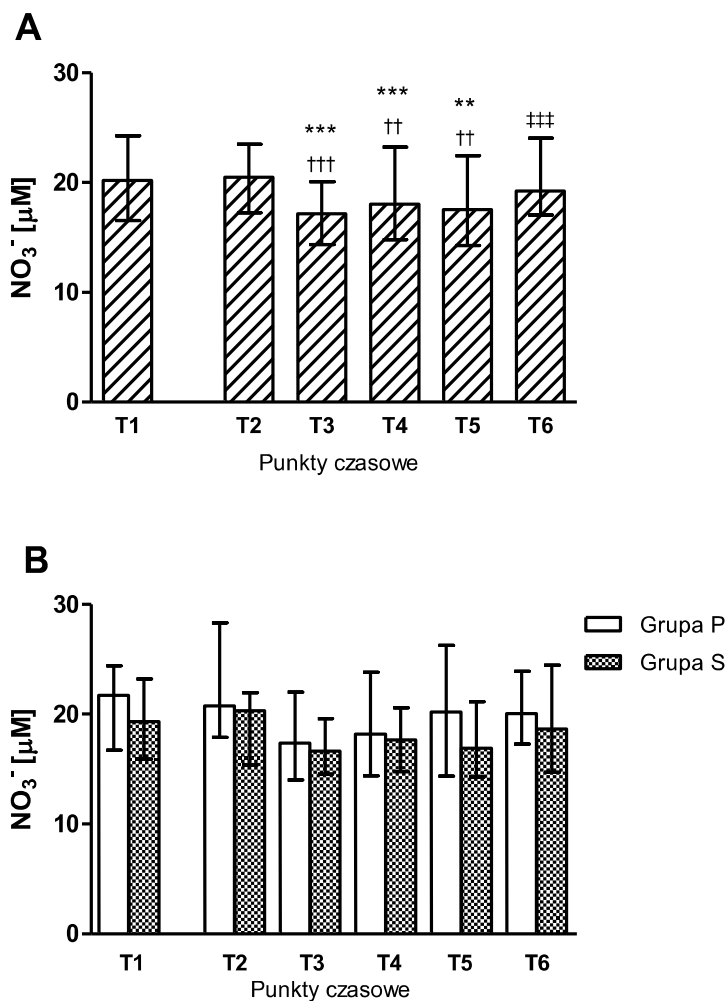
Mediana, rozstęp ćwiartkowy.

A - ** $P < 0,01$ vs. T1; ††† $P < 0,001$ vs. T2; ‡‡‡ $P < 0,001$ vs. T3; ‡ $P < 0,05$ vs. T3.

B - Brak istotnych różnic między grupami; $P > 0,05$. Różnice między punktami czasowymi: †† $P < 0,01$ vs. T2; ‡‡ $P < 0,01$ vs. T3. T1, przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego; T2, przed włączeniem krążenia pozaustrojowego; T3, w 10-tej minucie po zaklemowaniu aorty; T4, w 10-tej minucie po odklemowaniu aorty; T5, w 30-tej minucie po odłączeniu krążenia pozaustrojowego; T6, po przyjęciu na salę pooperacyjną.

4.2.2. Azotany

W całej badanej populacji obserwowano obniżenie układowych stężeń azotanów po zaklemowaniu aorty (T3), które utrzymywało się w kolejnych punktach pomiarowych do odłączenia krążenia pozaustrojowego (T4-5) (Ryc. 4-2A). Różnic między grupami i punktami czasowymi w obrębie grup nie stwierdzono (Ryc. 4-2B).



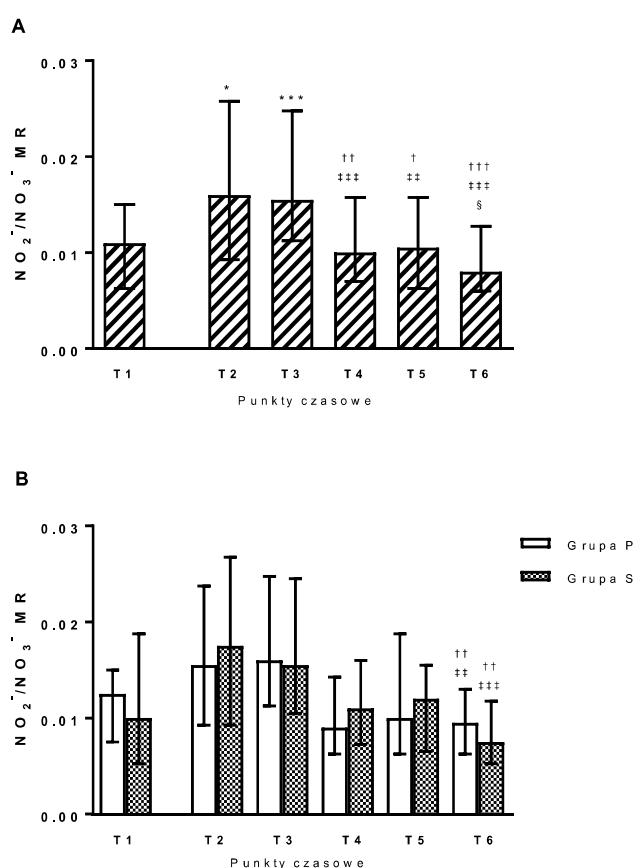
Rycina 4-2. Stężenie azotanów w osoczu chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym w całej badanej populacji (A) oraz z uwzględnieniem podziału na grupy zależnie od sposobu znieczulenia (B).

Mediana, rozstęp ćwiartkowy. A - *** $P < 0,001$ vs. T1; ** $P < 0,01$ vs. T1; ††† $P < 0,001$ vs. T2; †† $P < 0,01$ vs. T2; ††† $P < 0,001$ vs. T3. B - Brak istotnych różnic między grupami i punktami czasowymi; $P > 0,05$.

T1, przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego; T2, przed włączeniem krążenia pozaustrojowego; T3, w 10-tej minucie po zaklemowaniu aorty; T4, w 10-tej minucie po odklemowaniu aorty; T5, w 30-tej minucie po odłączeniu krążenia pozaustrojowego; T6, po przyjęciu na salę pooperacyjną.

4.2.3. Stosunek molowy azotynów do azotanów

W całej badanej populacji chorych odnotowano przejściowo wyższe wartości stosunku molowego (MR) azotynów do azotanów przed włączeniem krążenia pozaustrojowego (T2) i po zaklemowaniu aorty (T3) w porównaniu do wartości wyjściowych (Ryc. 4-4A). W okresie reperfuzji (T4-6) wartości ulegały stopniowemu obniżeniu, nie przekraczając jednak wartości wyjściowych. Różnic między grupami nie obserwowano (Ryc. 4-4B). W obu grupach wartości MR azotynów do azotanów były niższe po przyjęciu na salę pooperacyjną (T6) a niż przed włączeniem krążenia pozaustrojowego (T2) i po zaklemowaniu aorty (T3) (Ryc. 4-4B).



Rycina 4-3. Stosunek molowy (MR) azotynów do azotanów (w osoczu chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym w całej badanej populacji (A) z uwzględnieniem podziału na grupy zależnie od sposobu znieczulenia (B).

Mediana, rozstęp ćwiartkowy. A - *** $P < 0,001$ vs. T1; * $P < 0,05$ vs. T1; ††† $P < 0,001$ vs. T2; †† $P < 0,01$ vs. T2; † $P < 0,05$ vs. T2; ‡‡‡ $P < 0,001$ vs. T3; ‡‡ $P < 0,01$ vs. T3; § $P < 0,05$ vs. T5. B - Brak istotnych różnic między grupami, $P > 0,05$. Różnice między punktami czasowymi: †† $P < 0,01$ vs. T2; ‡‡‡ $P < 0,001$ vs. T3; ‡‡ $P < 0,01$ vs. T3. T1, przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego; T2, przed włączeniem krążenia pozaustrojowego; T3, w 10-tej minucie po zaklemowaniu aorty; T4, w 10-tej minucie po odklemowaniu aorty; T5, w 30-tej minucie po odłączeniu krążenia pozaustrojowego; T6, po przyjęciu na salę pooperacyjną.

4.3. Dodatkowe wybrane parametry biochemiczne rejestrowane w okresie okołoperacyjnym

4.3.1. Parametry równowagi kwasowo-zasadowej

W grupie S w porównaniu do grupy P prężność tlenu we krwi tętniczej (PaO_2) była niższa przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego oraz po przyjęciu na salę pooperacyjną (Tabela 4-3A). Odnośnie pozostałych parametrów gazometrycznych nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami (Tabele 4-3A, 4-3B). W obu grupach bez względu na etap operacji były one w normie.

Różnice pomiędzy etapami operacji zaobserwowano w całej badanej populacji i w obu grupach. Wartości PaO_2 były wyższe w czasie zabiegu i po przyjęciu na salę wybudzeń (T2-T6) niż przed znieczuleniem (T1). Po wprowadzeniu do znieczulenia i włączeniu wentylacji zastępczej PaO_2 wzrosła i utrzymywała się w trakcie prowadzonej wentylacji zastępczej lub wspomaganej. W trakcie krążenia pozaustrojowego utrzymywane były znacznie wyższe wartości prężności PaO_2 (Tabela 4-3A).

Po odklemowaniu aorty (T4) odnotowano przejściowy spadek pH. Do spadku prężności dwutlenku węgla (PaCO_2) dochodziło przed włączeniem i po odłączeniu krążenia (T2,T6) (Tabela 4-3A).

Obserwowano też spadek stężenia wodorowęglanów (pHCO_3^-) w czasie i po zabiegu, przy czym w grupie S spadek ten następował później. Wzrost niedoboru zasad (BE) był zwłaszcza istotny po zaklemowaniu aorty (T3) (Tabela 4-3B).

Tabela 4-3A. Parametry gazometryczne krwi tętniczej, pH, prężność tlenu (PaO₂) i dwutlenku węgla (PaCO₂), chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym

	Punkty czasowe	Wszyscy badani pacjenci (n=40)	Grupa P (n=20)	Grupa S (n=20)	P (różnice między grupami)
pH					
	T1	7,42 (0,03)	7,40 (0,02)	7,40 (0,03)	0,930
	T2	7,41 (0,03)	7,42 (0,03)	7,41 (0,04)	0,877
	T3	7,39 (7,38-7,42)	7,39 (0,04)	7,40 (0,03)	0,623
	T4	7,38 (0,03)	7,38(0,03)	7,38 (0,03)	0,898
	T5	7,45 (7,38-7,43)	7,41 (7,37-7,42)	7,40 (0,04)	0,672
	T6	7,42 (0,03)	7,42 (7,4-7,43)	7,42 (0,03)	0,661
P (różnice między punktami czasowymi)		P<0,0001: T2vs.T4; T4vs.T6;-T6; P<0,01: T3vs.T6; T4vs.T5; P<0,05: T1vs.T4,T6; T2vs.T3.	P<0,001: T4vs.T6; P<0,01: T2vs.T4; P<0,05: T3vs.T6.	P<0,0001: T4vs.T6; P<0,001: T2vs.T4; P<0,05: T4vs.T5.	
PaO₂ [mmHg]					
	T1	84,8 (9,8)	89,4 (8,3)	84,8 (9,8)	0,003
	T2	134,8 (118,2-159,0)	129,3 (118,8-157,3)	134,8 (118,2-159,0)	0,602
	T3	290,7 (44,3)	299,5 (262,8-320,7)	290,7 (44,3)	0,968
	T4	272,9 (49,2)	277,4 (52,0)	272,9 (49,2)	0,583
	T5	122,9 (110,8-154,7)	144,2 (38,2)	122,9 (110,8-154,7)	0,085
	T6	121,5 (114,5-134,9)	127,3 (117,9-144,2)	121,5 (114,5-134,9)	0,029
P (różnice między punktami czasowymi)		P<0,0001: T2vs.T4; T4vs.T6; P<0,01: T3vs.T6; T4vs.T5; P<0,05: T1vs.T4,T6; T2vs.T3.	P<0,0001: T1vs.T3,4; T3vs.T6; P<0,001: T3vs.T3;T3v s.T5; T4vs.T6; P<0,01: T2vs.T4; T4vs.T5; P<0,05: T1vs.T2,5,6.	P<0,0001: T1vs.T3,4; T3vs.T5,6; T4vs.T5 P<0,001: T1vs.T2; P<0,01: T2vs.T3; T4vs.T6; P<0,05: T1vs.T6; T2vs.T4.	
PaCO₂ [mmHg]					
	T1	39,9 (3,3)	39,8 (3,3)	40,1 (3,3)	0,588
	T2	35,9 (3,3)	36,2 (3,5)	35,6 (3,2)	0,888
	T3	38,7 (4,5)	38,3 (5,3)	39,2 (3,7)	0,578
	T4	40,4 (3,4)	40,3 (3,5)	40,6 (3,4)	0,507
	T5	34,6 (3,4)	32,9 (7,3)	34,7 (3,4)	0,794
	T6	34,8 (33,2-35,9)	33,4 (32,8-35,7)	35,3 (2,0)	0,080
P (różnice między punktami czasowymi)		P<0,0001: T1vs.T2,5,6; T2vs.T4; T3vs.T5,6; T4vs.T6 P<0,001: T2vs.T3.	P<0,0001: T1vs.T5,6; T4vs.T5,6; P<0,001: T3vs.T6; P<0,01: T2vs.T4; P<0,05: T1vs.T2.	P<0,0001: T2vs.T4; T4vs.T5,6; P<0,001: T1vs.T5;T3v s.T5 P<0,01: T1vs.T2,6; T2vs.T3; T3vs.T6.	

Średnia (odchylenie standardowe) lub mediana (rozstęp ćwiartkowy)

T1, przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego; T2, przed włączeniem krążenia pozaustrojowego; T3, w 10-tej minucie po zaklemowaniu aorty; T4, w 10-tej minucie po odklemowaniu aorty; T5, w 30-tej minucie po odłączeniu krążenia pozaustrojowego; T6, po przyjęciu na salę pooperacyjną.

Tabela 4-3B. Parametry gazometryczne krwi tętniczej, stężenie wodorowęglanów (pHCO_3^-) i niedobór zasad (BE), chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym

Punkty czasowe	Wszyscy badani pacjenci (n=40)	Grupa P (n=20)	Grupa S (n=20)	P (różnice między grupami)
pHCO_3^- [mmol/l]				
T1	24,1 (1,6)	24,0 (1,7)	24,5 (23,2-25,3)	0,542
T2	22,7 (1,6)	22,5 (1,9)	23,3 (22,0-23,9)	0,298
T3	22,4 (1,6)	22,1 (1,7)	23,0 (21,3-24,6)	0,140
T4	23,1 (1,8)	22,8 (2,1)	23,8 (21,6-24,6)	0,417
T5	22,0 (1,5)	21,9 (1,8)	22,4 (21,3-23,2)	0,473
T6	21,9 (21,1-23,1)	21,9 (20,9-23,1)	22,0 (21,3-23,6)	0,350
P (różnice między punktami czasowymi)	$P<0,0001$: T1vs.T2,3,5,6; $P<0,01$: T4vs.T5	$P<0,0001$: T1vs.T3,5; $P<0,01$: T1vs.T2.	$P<0,0001$: T1vs.T5; $P<0,01$: T4vs.T5; $P<0,05$: T1vs.T6.	
BE [mmol/l]				
T1	-0,6 (-1,6 - 0,7)	-0,7 (1,4)	-0,5 (1,2)	0,825
T2	-1,5 (1,4)	-1,7(1,5)	-1,3 (1,1)	0,402
T3	-2,2 (1,5)	-2,2 (1,8)	-2,3 (1,1)	0,673
T4	-1,8 (1,7)	-2,2(1,9)	-1,5 (1,4)	0,143
T5	-1,7 (1,7)	-1,8(1,7)	-1,6 (1,7)	0,578
T6	-2,0 (1,5)	-2,0 (1,6)	-1,8 (1,3)	0,449
P (różnice między punktami czasowymi)	$P<0,0001$: T1vs.T3,4,5,6; $P<0,01$: T1vs.T2; $P<0,05$: T2vs.T3.	$P<0,0001$: T1vs.T3,4; $P<0,001$: T1vs.T6; $P<0,01$: T1vs.T5; $P<0,05$: T1vs.T2.	$P<0,0001$: T1vs.T3; $P<0,001$: T1vs.T6; $P<0,01$: T1vs.T5;	

Średnia (odchylenie standardowe) lub mediana (rozstęp ćwiartkowy)

T1, przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego; T2, przed włączeniem krążenia pozaustrojowego; T3, w 10-tej minucie po zaklemowaniu aorty; T4, w 10-tej minucie po odklemowaniu aorty; T5, w 30-tej minucie po odłączeniu krążenia pozaustrojowego; T6, po przyjęciu na salę pooperacyjną.

4.3.2. Układowe stężenia mleczanów i glukozy

Stężenia mleczanów w okresie okołoperacyjnym były porównywalne w obu badanych grupach (Tabela 4-4). Najwyższe wartości obserwowano w 10-tej minucie po zaklemowaniu aorty (T3). Powolny spadek następował po odklemowaniu aorty, a normalizację stwierdzano w pierwszej i drugiej dobie po operacji (Tabela 4-4).

U pacjentów w obu badanych grupach nie rozpoznawano cukrzycy, a wywiad wskazywał na prawidłową glikemię w okresie przed hospitalizacją. W pracy zaobserwowano nieco wyższe wartości glikemii w grupie S w dniu poprzedzającym zabieg (K; Tabela 4-5). W trakcie dalszej obserwacji różnic między grupami nie obserwowano (Tabela 4-5). Po zaklemowaniu poprzecznym aorty (T3) w całej badanej populacji chorych oraz w obu grupach obserwowano wzrost glikemii, który narastał i utrzymywał się po przyjęciu do sali pooperacyjnej (T6) oraz w pierwszej dobie po zabiegu. W drugiej dobie

obserwowano spadek wartości glikemii, które u wszystkich chorych oraz w grupie P były istotnie wyższe od wartości wyjściowych.

Tabela 4-4. Stężenie mleczanów [mmol/l] w surowicy chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w okresie okołoperacyjnym

	Punkty czasowe	Wszyscy badani pacjenci (n=40)	Grupa P (n=20)	Grupa S (n=20)	P (różnice między grupami)
Przed zabiegiem	K	1,0 (1,0-1,2)	1,1 (0,2)	1,1 (0,3)	0,836
	T1	1,1 (0,2)	1,1 (0,2)	1,2 (0,2)	0,185
W trakcie zabiegu	T2	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,4)	1,1 (0,3)	0,989
	T3	2,5 (0,6)	2,6 (0,7)	2,5 (2,2-2,8)	0,625
	T4	1,8 (1,6-2,0)	1,8 (0,5)	1,9 (0,3)	0,277
	T5	1,7 (0,3)	1,7 (0,4)	1,7 (0,3)	0,817
Po zabiegu	T6	1,8 (0,4)	1,7 (0,3)	1,9 (0,5)	0,288
	6 h	1,4 (0,4)	1,4 (0,3)	1,4 (0,4)	0,471
	1d	1,2 (1,0-1,5)	1,2 (0,3)	1,2 (1,0-1,6)	0,385
	2d	1,1 (1,0-1,4)	1,2 (0,2)	1,1 (0,9-1,4)	0,603
P (różnice między punktami czasowymi)		P<0,001: K vs.T3-T6; T1vs.T3-T6; T2vs.T3- T6; P<0,01: K vs.6h.	P<0,001: K vs.T3-T4; T1 vs.T3-T6; T2vs.T3- T5-1d; T3 vs.1d-2d; T4 vs.1d-2d; T5 vs.1d; T6vs.1d; P<0,01: T2 vs.T6; T3 vs.6h; T5 vs.2d; T6 vs.2d.	P<0,001: K vs.T3-T6; T1 vs.T3-T4; T1 vs.T6; T2 vs. T3-T4; T2 vs.T6; P<0,05: T1 vs.T5; T2vs.T5.	

Średnia (odchylenie standardowe) lub mediana (rozstęp ćwiartkowy)

K, w przeddzień operacji; T1, przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego; T2, przed włączeniem krążenia pozaustrojowego; T3, w 10-tej minucie po zaklemowaniu aorty; T4, w 10-tej minucie po odklemowaniu aorty; T5, w 30-tej minucie po odłączeniu krążenia pozaustrojowego; T6, po przyjęciu na salę pooperacyjną; 6h, 6 godzin po operacji; 1d, 1-sza doba po operacji; 2d, 2-ga doba po operacji.

Tabela 4-5. Stężenie glukozy [mmol/l] w surowicy chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w okresie okołooperacyjnym

	Punkty czasowe	Wszyscy badani pacjenci (n=40)	Grupa P (n=20)	Grupa S (n=20)	P (różnice między grupami)		
Przed zabiegiem	K	5,5 (5,2-5,8)	5,4 (0,4)	5,6 (0,3)	0,033		
	T1	5,7 (0,6)	5,6 (0,5)	5,8 (0,6)	0,597		
W trakcie zabiegu	T2	5,7 (0,6)	5,7 (0,6)	5,7 (0,6)	0,724		
	T3	6,4 (5,7-7,0)	6,3 (1,0)	6,1 (5,8-7,0)	0,860		
	T4	6,5 (1,0)	6,5 (1,2)	6,5 (0,9)	0,903		
	T5	6,6 (1,0)	6,6 (1,1)	6,7 (0,9)	0,745		
Po zabiegu	T6	7,1 (1,1)	7,1 (1,1)	7,2 (1,1)	0,839		
	6 h	6,9 (6,1-7,9)	7,2 (1,2)	7,0 (1,1)	0,616		
	1d	7,4 (6,7-8,6)	7,8 (1,4)	7,6 (1,3)	0,675		
	2d	6,5 (0,9)	6,4 (0,8)	6,5 (1,0)	0,684		
<i>P</i> (różnice między punktami czasowymi)		<i>P</i> <0,001: K vs.T3-2d; T1vs.T5-1d; T2vs.T4-2d; T3vs.1d; <i>P</i> <0,01: T1vs. T4; T1vs.2d; T3vs.T6; 1d vs.2d; <i>P</i> <0,05: T2vs.T3; T3vs.6h; T4vs.1d		<i>P</i> <0,001: Kvs.T4-1d; T1vs.T6-1d; T2vs.T6- 1d; <i>P</i> <0,01: K vs. 2d; <i>P</i> <0,05: Kvs.T3; T2vs.T4-T5		<i>P</i> <0,001: Kvs.T6-1d; T1vs.T6; T1vs.1d; T2vs.T6-1d <i>P</i> <0,01: K vs.T5; T1vs.6h; T3vs.1d <i>P</i> <0,05: Kvs.T4; T2vs.T5	

Średnia (odchylenie standardowe) lub mediana (rozstęp ćwiartkowy)

K, w przeddzień operacji; T1, przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego; T2, przed włączeniem krążenia pozaustrojowego; T3, w 10-tej minucie po zaklewowaniu aorty; T4, w 10-tej minucie po odklewowaniu aorty; T5, w 30-tej minucie po odłączeniu krążenia pozaustrojowego; T6, po przyjęciu na salę pooperacyjną; 6h, 6 godzin po operacji; 1d, 1-sza doba po operacji; 2d, 2-ga doba po operacji.

4.3.3. Układowe stężenia hemoglobiny

Stężenie hemoglobiny (Hb) przed operacją (K) w grupie chorych znieczulanych sewofluranem było wyższe niż w grupie znieczulanych propofolem. W kolejnych punktach czasowych nie obserwowano różnic pomiędzy grupami (Tabela 4-6). W całej badanej populacji i w obrębie grup pojawił się wyraźny spadek stężenia Hb po wprowadzeniu do krążenia pozaustrojowego (T3) i niewielkie wyrównanie po wyjściu z krążenia pozaustrojowego (T5) (Tabela 4-6).

Tabela 4-6. Stężenie hemoglobiny [mmol/l] w surowicy chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w okresie okołoperacyjnym

	Punkty czasowe	Wszyscy badani pacjenci(n=40)	Grupa P (n=20)	Grupa S (n=20)	P (różnice między grupami)
Przed zabiegiem	K	8,6 (0,8)	8,3 (0,9)	8,9 (0,7)	0,033
	T1	8,2 (0,8)	8,0 (0,7)	8,4 (0,7)	0,059
W trakcie zabiegu	T2	7,6 (0,7)	7,4 (0,8)	7,7 (0,7)	0,497
	T3	4,6 (0,6)	4,4 (0,6)	4,8 (0,5)	0,088
	T4	4,6 (0,6)	4,5 (0,6)	4,8 (0,4)	0,183
	T5	4,9 (0,5)	4,8 (0,6)	4,9 (0,4)	0,776
Po zabiegu	T6	6,2 (0,7)	6,3 (0,8)	6,2 (0,5)	0,724
	6 h	5,9 (0,6)	6,1 (0,7)	5,7 (0,5)	0,059
	1d	6,5 (0,6)	6,7 (0,6)	6,4 (0,5)	0,175
	2d	6,1 (0,6)	6,1 (0,7)	6,1 (0,5)	0,828
P (różnice między punktami czasowymi)		P<0,001: K vs.T3-2d; T1vs.T3-6h; T1vs. 2d; T2vs.T3-T5; T2vs. 6h; T3vs.T6-2d; T4vs.T6; T4vs. 1-2d; T5vs.1d. P<0,01: T2vs. 2d; T4vs.6h; T5vs. T6. P<0,05: T1vs.1d; T5vs. 2d.	P<0,001: K vs.T3-6h; K vs. 2d; T1vs.T3-T5; T2vs.T3-T5; T3vs.1d; T3vs.1d. P<0,01: T1vs. 6h; T1vs.2d; T3vs.T6-6h; T4vs. T6; T5vs. 1d. P<0,05: T1vs.T6; T3vs.2d; T4vs.6h.	P<0,001: Kvs.T3-T5; Kvs.6h; Kvs. 2d; T1vs.T3-T5; T1vs.6h; T2vs.T3-T5; T3vs. 1d; T4vs. 1d. P<0,01: K vs.T6; T1vs.2d; T2vs.6h; T3vs.6h; T4vs.6h; T5vs. 1d. P<0,05: Kvs.1d; T1vs.T6; T3vs.2d; T4vs.2d.	

Średnia (odchylenie standardowe)

K, w przeddzień operacji; T1, przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego; T2, przed włączeniem krążenia pozaustrojowego; T3, w 10-tej minucie po zaklewowaniu aorty; T4, w 10-tej minucie po odklewowaniu aorty; T5, w 30-tej minucie po odłączeniu krążenia pozaustrojowego; T6, po przyjęciu na salę pooperacyjną; 6h, 6 godzin po operacji; 1d, 1-sza doba po operacji; 2d , 2-ga doba po operacji.

4.3.4. Wykładniki ogólnoustrojowej reakcji zapalnej: liczba leukocytów we krwi krążącej i układowe stężenie CRP w okresie okołoperacyjnym

Liczba leukocytów we krwi krążącej nie różniła się w obu grupach w poszczególnych punktach czasowych (Tabela 4-7). Pojawiły się natomiast różnice pomiędzy poszczególnymi punktami czasowymi. Liczba leukocytów wzrastała 6 godzin po operacji osiągając swoje najwyższe wartości w obu grupach badanych, a następnie w kolejnych dobach odnotowano niewielki spadek , nadal utrzymywały się jednak podwyższone wartości (Tabela 4-7).

Wartości stężenia białka C-reaktywnego w surowicy pacjentów obu grup były podobne, Znaczący wzrost pojawił się w pierwszej i drugiej dobie pooperacyjnej (Tabela 4-8).

Tabela 4-7. Liczba leukocytów we krwi krążącej [$\times 10^9/l$] chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w okresie okołooperacyjnym

	Punkty czasowe	Wszyscy badani pacjenci (n=40)	Grupa P (n=20)	Grupa S (n=20)	P (różnice między grupami)
Przed zabiegiem	K	7,4 (1,6)	7,3 (1,6)	7,5 (1,7)	0,588
Po zabiegu	6 h	10 (3,0)	11,0 (2,8)	10,0 (3,3)	0,561
	1d	9,3 (7,7-12,0)	9,9 (3,4)	9,9 (2,7)	0,655
	2d	8,9 (7,4-11)	9,9 (3,5)	9,5 (2,6)	0,978
P (różnice między punktami czasowymi) P<0,001: K vs.6h-2d P<0,001: K vs.6h P<0,05: K vs.1d					

Średnia (odchylenie standardowe) lub mediana (rozstęp ćwiartkowy)

K, w przeddzień operacji; 6h, 6 godzin po operacji; 1d, 1-sza doba po operacji; 2d, 2-ga doba po operacji.

Tabela 4-8. Stężenie białka C-reaktywnego (CRP) [mg/l] w surowicy chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w okresie okołooperacyjnym

	Punkty czasowe	Wszyscy badani pacjenci (n=40)	Grupa P (n=20)	Grupa S (n=20)	P (różnice między grupami)
Przed zabiegiem	K	1,6 (0,7-3,0)	0,8 (0,2-2,3)	1,5 (0,6-2,9)	0,776
Po zabiegu	6 h	5,2 (2,6-7,4)	5,2 (3,1)	5,6 (2,7-7,4)	0,685
	1d	98,2 (29,3)	94,7 (28,2)	102 (30,8)	0,665
	2d	163 (130-213)	168 (54,5)	173 (118-209)	1,000
P (różnice między punktami czasowymi) P<0,001: K vs.1d-2d; 6h vs.1d-2d; P<0,05: 1d vs.2d P<0,001: K vs.1d-2d; 6h vs.2d; P<0,05: 6h vs.1d P<0,001: K vs.1d-2d; 6h vs.2d; P<0,05: 6h vs.1d					

Średnia (odchylenie standardowe) lub mediana (rozstęp ćwiartkowy)

K, w przeddzień operacji; 6h, 6 godzin po operacji; 1d, 1-sza doba po operacji; 2d, 2-ga doba po operacji.

4.3.5 Układowe stężenie troponiny cTnI w okresie okołooperacyjnym

Układowe stężenia troponiny cTnI były podobne w grupie pacjentów znieczulanych sevofluranem i propofolem (Tabela 4-9). Wzrastały w szóstej godzinie po operacji, a

wysokie poziomy utrzymywały się w pierwszej dobie i obniżały się w drugiej dobie po operacji (Tabela 4-9).

Tabela 4-9. Stężenie troponiny cTnI [ng/l] w surowicy chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w okresie okołoperacyjnym

	Punkty czasowe	Wszyscy badani pacjenci (n=40)	Grupa P (n=20)	Grupa S (n=20)	<i>P</i> (różnice między grupami)
Przed zabiegiem	K	40 (10-40)	35 (10-40)	40 (10-40)	0,966
Po zabiegu	6 h	2980 (1898-5360)	2925 (1835-5050)	2985 (1898-6293)	0,705
	1d	2480 (1078-4773)	2660 (1340-6270)	1935 (903-4083)	0,245
	2d	670 (328-2678)	1050 (495-3183)	583 (290-1040)	0,172
<i>P</i> (różnice między punktami czasowymi)		<i>P</i><0,001: K vs.6h-2d; 6h vs.2d; 1d vs.2d.	<i>P</i><0,001: K vs.6h-1d; <i>P</i><0,05: K vs.2d.	<i>P</i><0,001: K vs.6h-1d; <i>P</i><0,05: K vs.2d.	

Średnia (odchylenie standardowe) lub mediana (rozstęp ćwiartkowy)

K, w przeddzień operacji; 6h, 6 godzin po operacji; 1d, 1-sza doba po operacji; 2d, 2-ga doba po operacji.

4.3.6. Układowe stężenie kreatyniny w okresie okołoperacyjnym

Chorzy w obu grupach badanych nie mieli w wywiadzie przewlekłego uszkodzenia nerek. Stężenia kreatyniny przed operacją (K) były w normie. Po operacji w drugiej dobie pojawił się większy wzrost poziomu kreatyniny w grupie pacjentów znieczulanych sewofluranem w porównaniu do grupy chorych znieczulanych propofolem (Tabela 4-10). W porównaniu do wartości wyjściowych (K) u badanych chorych obserwowano wzrost stężeń kreatyniny począwszy od szóstej godziny po zabiegu (Tabela 4-10).

Tabela 4-10. Stężenie kreatyniny [$\mu\text{mol/l}$] w surowicy chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w okresie okołoperacyjnym

	Punkty czasowe	Wszyscy badani pacjenci (n=40)	Grupa P (n=20)	Grupa S (n=20)	<i>P</i> (różnice między grupami)
Przed zabiegiem	K	81 (18)	78 (22)	83 (13)	0,371
Po zabiegu	6 h	110 (23)	105 (20)	115 (25)	0,140
	1d	106 (28)	98 (26)	113 (28)	0,064
	2d	90 (76-108)	79 (70-98)	97 (87-125)	0,029
<i>P</i> (różnice między punktami czasowymi)		<i>P</i> <0,001: K vs.6h-1d; <i>P</i> <0,01: K vs.6h vs.2d; <i>P</i> <0,0001: K vs.6h-1d. 6h vs.2d; <i>P</i> <0,05: K vs.1d. <i>P</i> <0,01: 1d vs.2d; <i>P</i> <0,05: K vs.2d.			

Średnia (odchylenie standardowe) lub mediana (rozstęp ćwiartkowy)

K, w przeddzień operacji; 6h, 6 godzin po operacji; 1d, 1-sza doba po operacji; 2d, 2-ga doba po operacji.

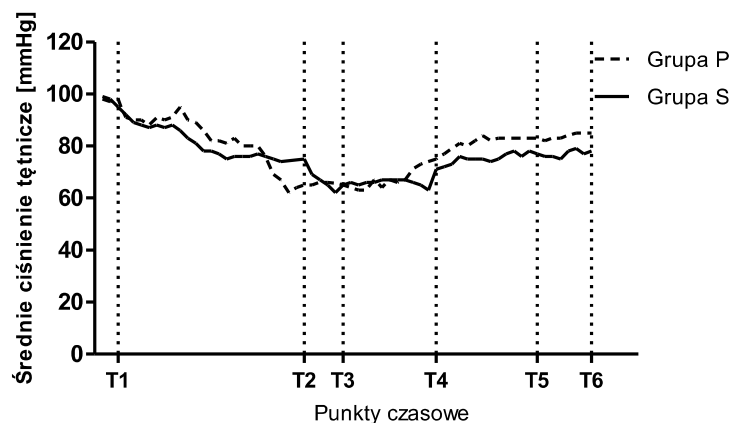
4.4. Wartości ciśnienia tętniczego i czynności serca w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym

4.4.1. Ciśnienie tętnicze

Trendy średniego ciśnienie tętniczego chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w okresie okołoperacyjnym w obu badanych grupach zilustrowano na Ryc. 4-5.

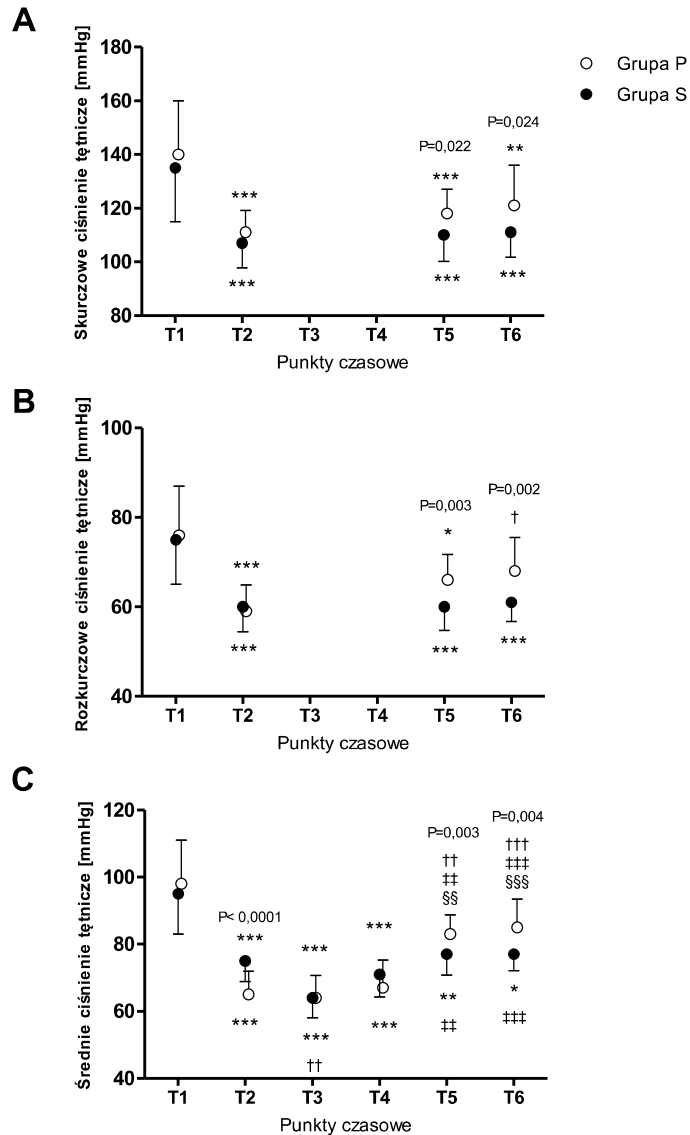
Wyniki pomiarów ciśnienia skurczowego (A) rozkurczowego (B) i średniego (C) w punktach czasowych, w których dokonywano oznaczenia stężenia metabolitów NO przedstawiono na Ryc. 4-6. Różnice między grupami zarysowały się w 30-tej minucie po odłączeniu krążenia pozaustrojowego (T5) oraz po przyjęciu na salę pooperacyjną (T6); wartości okazały się wyższe w grupie P. W grupie tej średnie ciśnienie tętnicze okazało się jednak niższe przed włączeniem krążenia pozaustrojowego ($P<0,0001$).

Kinetyka obserwowanych zmian kształtowała się podobnie w obu grupach. Przed włączeniem krążenia pozaustrojowego (T2) dochodziło do spadku ciśnienia skurczowego (A) rozkurczowego (B) i średniego (C) w porównaniu w pomiarami sprzed wprowadzenia do znieczulenia (T1) (Ryc. 4-6).



Rycina 4-4. Średnie ciśnienie tętnicze chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym

T1, przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego; T2, przed włączeniem krążenia pozaustrojowego; T3, w 10-tej minucie po zaklemowaniu aorty; T4, w 10-tej minucie po odklemowaniu aorty; T5, w 30-tej minucie po odłączeniu krążenia pozaustrojowego; T6, po przyjęciu na salę pooperacyjną.



Rycina 4-5. Ciśnienie tętnicze skurczowe (A), rozkurczowe (B) i średnie (C) chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w okresie okołoperacyjnym w wybranych punktach czasowych

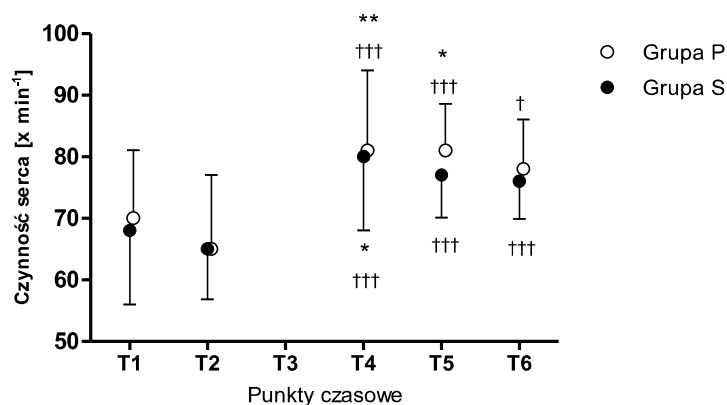
Średnia, odchylenie standardowe.

T1, przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego; T2, przed włączeniem krążenia pozaustrojowego; T3, w 10-tej minucie po zaklemowaniu aorty; T4, w 10-tej minucie po odklemowaniu aorty; T5, w 30-tej minucie po odłączeniu krążenia pozaustrojowego; T6, po przyjęciu na salę pooperacyjną.

A – istotne różnice między grupami w pkt. T5 i T6 zaznaczono na wykresie; *** $P < 0,001$ vs. T1; ** $P < 0,01$ vs. T1. B – istotne różnice między grupami w pkt. T5 i T6 zaznaczono na wykresie; *** $P < 0,001$ vs. T1; * $P < 0,05$ vs. T1; † $P < 0,05$ vs. T2. C - istotne różnice między grupami w pkt. T2, T5 i T6 zaznaczono na wykresie; *** $P < 0,001$ vs. T1; ** $P < 0,01$ vs. T1; * $P < 0,05$ vs. T1; ††† $P < 0,001$ vs. T2; †† $P < 0,01$ vs. T2; ‡ ‡ ‡ $P < 0,001$ vs. T3; ‡ ‡ $P < 0,01$ vs. T3; §§§ $P < 0,001$ vs. T4; §§ $P < 0,01$ vs. T4.

4.4.2. Czynność serca

Średnia częstość pracy serca w badanych punktach pomiarowych (Ryc. 4-7) nie odbiegała od normy. W 10-tej minucie po odklemowaniu aorty obserwowano w porównaniu do wartości wyjściowej względne przyspieszenie czynności serca w obu grupach, które w grupie P utrzymywało się jeszcze w 30-tej minucie po odłączeniu krążenia pozaustrojowego.



Rycina 4-6. Czynność serca chorych znieczulanych do zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w okresie okołoperacyjnym w wybranych punktach czasowych

Średnia, odchylenie standardowe.

T1 – przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego; T2- przed włączeniem krążenia pozaustrojowego; T3 - w 10-tej minucie po zaklemowaniu aorty; T4 - w 10-tej minucie po odklemowaniu aorty; T5 - w 30-tej minucie po odłączeniu krążenia pozaustrojowego; T6 - po przyjęciu na salę pooperacyjną.

** $P < 0,01$ vs. T1; * $P < 0,05$ vs. T1; ††† $P < 0,001$ vs. T2; † $P < 0,05$ vs. T2.

4.5. Zależności między układowymi stężeniami azotynów i azotanów i ich stosunkiem molowym a wybranymi parametrami biochemicznymi i wartościami ciśnienia tętniczego

W Tabeli 4-11 przedstawiono wyniki korelacji porządku rang Spearmana między układowymi stężeniami azotynów i azotanów a parametrami gazometrii, stężeniami glikemii i mleczanów oraz wartościami ciśnienia tętniczego w badanych punktach czasowych (T1-6). Odnośnie azotynów zaobserwowano wprost proporcjonalną zależność z PaO_2 po odłączeniu krążenia pozaustrojowego (T5) i po przyjęciu na sale pooperacyjną (T6). Przed wprowadzeniem do znieczulenia (T1) ciśnienie rozkurczowe ujemnie korelowało ze stężeniami azotynów (Tabela 4-11). Wyjściowo, w tym punkcie czasowym azotany były odwrotnie proporcjonalne do wartości pH, natomiast wprost proporcjonalne do PaCO_2 . Wprost proporcjonalne zależności ze stężeniami azotanów obserwowano w przypadku PaCO_2 po odklemowaniu aorty (T4), a odnośnie PaO_2 , po odłączeniu krążenia pozaustrojowego (T5). Dodatnią korelację między stężeniem azotanów a ciśnieniem skurczowym odnotowano po odłączeniu krążenia pozaustrojowego (T5) i po przyjęciu na salę pooperacyjną (T6) (Tabela 4-11).

W Tabeli 4-12 zestawiono zależności oceniane przy użyciu korelacji porządku rang Spearmana między układowymi stężeniami azotynów i azotanów oraz ich stosunkiem molowym (MR) przed wprowadzeniem do znieczulenia (T1) a parametrami reakcji zapalnej oraz stężeniami cTnI i kreatyniny w okresie pooperacyjnym całej badanej populacji chorych. Układowe stężenie azotynów przed zabiegiem i znieczuleniem (T1) korelowało ujemnie ze stężeniami kreatyniny 6 godzin po operacji. Stężenie azotanów korelowało ujemnie z liczbą leukocytów we krwi krążącej w tym punkcie czasowym oraz w drugiej dobie. Słabą wprost proporcjonalną korelację odnotowano między wartościami MR azotynów do azotanów przed zabiegiem (T1) a stężeniami cTnI we wszystkich badanych punktach czasowych w okresie pooperacyjnym (6 godz, 1 i 2 doba) (Tabela 4-12).

Tabela 4-11. Korelacja porządku rang Spearmana między układowymi stężeniami azotynów i azotanów a wybranymi parametrami biochemicznymi i wartościami ciśnienia tętniczego w całej badanej populacji chorych (n=40) znieczulanych do zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym

Punkty czasowe	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Azotyny						
pH	0,00	0,08	-0,03	-0,06	-0,12	0,28
PaO ₂	0,16	0,09	0,26	0,21	0,27	0,35 (0,02)
PaCO ₂	0,23	-0,13	0,00	0,05	0,24	-0,12
Mleczany	0,02	0,03	0,17	-0,02	-0,20	-0,31
Hemoglobina	-0,20	-0,19	-0,30	-0,22	0,01	-0,04
Glikemia	-0,07	-0,14	-0,12	-0,20	-0,14	-0,24
średnie	-0,30	-0,06	0,05	-0,06	0,10	0,24
skurczowe	-0,13	0,09			0,05	0,21
rozkurczowe	-0,35 (0,02)	0,27			0,07	0,21
Azotany						
pH	-0,50 (0,00)	-0,05	-0,13	-0,08	-0,13	-0,01
PaO ₂	-0,25	-0,24	0,30	0,24	0,35 (0,03)	0,15
PaCO ₂	0,58 (0,00)	0,24	0,11	0,40 (0,01)	0,24	-0,02
Mleczany	-0,30	-0,17	-0,10	-0,25	-0,11	-0,23
Hemoglobina	-0,08	-0,20	-0,12	-0,08	-0,05	0,00
Glikemia	0,22	0,18	0,00	0,11	0,14	0,06
średnie	-0,07	-0,10	-0,14	0,04	0,24	0,30
skurczowe	-0,04	-0,11			0,39 (0,01)	0,37 (0,02)
rozkurczowe	-0,08	-0,07			0,13	0,16

Współczynniki korelacji R oznaczone pogrubioną czcionką są istotne z $p < 0,05$; wartości p podane w nawiasach.

T1, przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego; T2, przed włączeniem krążenia pozaustrojowego; T3, w 10-tej minucie po zaklemowaniu aorty; T4, w 10-tej minucie po odklemowaniu aorty; T5, w 30-tej minucie po odłączeniu krążenia pozaustrojowego; T6, po przyjęciu na salę pooperacyjną; PaO₂ – prężność tlenu we krwi tętniczej; PaCO₂ – prężność dwutlenku węgla we krwi tętniczej.

Tabela 4-12. Korelacja porządku rang Spearmana między układowymi stężeniami azotynów i azotanów oraz ich stosunkiem molowym (MR) przed wprowadzeniem do znieczulenia (T1) a parametrami reakcji zapalnej oraz stężeniami cTnI i kreatyniny w okresie pooperacyjnym w całej badanej populacji chorych

		Azotyny	Azotany	MR
Liczba leukocytów	6 godz	-0,05	-0,40 (0,01)	0,22
	1 d	-0,11	-0,28	0,10
	2 d	-0,13	-0,42 (0,01)	0,15
CRP	6 godz	-0,06	0,05	0,07
	1 d	-0,14	0,14	-0,02
	2 d	-0,06	-0,01	0,00
cTnI	6 godz	0,16	-0,24	0,37 (0,02)
	1 d	0,21	-0,07	0,37 (0,02)
	2 d	0,25	-0,03	0,37 (0,02)
Kreatynina	6 godz	-0,32 (0,05)	0,05	-0,29
	1 d	-0,19	0,01	-0,16
	2 d	-0,25	-0,13	-0,21

Współczynniki korelacji R oznaczone pogrubioną czcionką są istotne z $p < 0,05$; wartości p podane w nawiasach.

CRP- białko C-reaktywne, cTnI -troponina.

4.6. Analiza kowariancji (ANCOVA)

Ponieważ między grupami stwierdzono różnicę dotyczącą BMI, należało ocenić, czy wskaźnik BMI mógł mieć wpływ na uzyskane wyniki – stężenia metabolitów NO w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym oraz wykładniki ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, uszkodzenia mięśnia sercowego i nerek po zabiegu. W Tabeli 4-13 przedstawiono zestawienie analizy ANCOVA, poddającej ocenie wpływ metody znieczulenia na stężenie azotynów, azotanów oraz stosunku molowego azotynów do azotanów w poszczególnych analizowanych punktach czasowych (T1-T6) przy uwzględnieniu BMI jako kowariantu. Rodzaj znieczulenia nie miał istotnego wpływu na stężenie azotynów, azotanów oraz wartości stosunku molowego azotynów do azotanów we wszystkich analizowanych punktach czasowych. BMI mógł mieć istotny wpływ na pomiar stężenia azotynów tylko przed włączeniem krążenia pozaustrojowego (T2) (Tabela 4-13).

Podobną analizę przeprowadzono uwzględniając wykładniki ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, uszkodzenia mięśnia sercowego i nerek. Niezależnie od BMI do modelu włączono dodatkowe kowarianty: czas trwania operacji, czas trwania krążenia pozaustrojowego (CBP) i czas zaciśnięcia aorty (AoX), które, mimo braku różnic między grupami, mogły mieć wpływ na analizowane parametry (Tabela 4-14.). W przypadku

dwóch cech, stężenia kreatyniny w 1-szej i 2-giej dobie po zabiegu wykazano istotny wpływ grupy (rodzaju znieczulenia). BMI wpływał na stężenia CRP 6 h po zabiegu, ale przy niskim współczynniku determinacji R^2 (określającym jaką część zmienności cechy - zmiennej zależnej, objaśnianej, jest wyjaśniana za pomocą predyktora lub modelu statystycznego) i przy niewielkiej istotności dla całego modelu. Pozostałe zmienne towarzyszące miały wpływ w kilku przypadkach, ale przy małym R^2 (Tabela 4-14.).

Tabela 4-13. Wpływ metody znieczulenia na stężenie azotynów, azotanów oraz stosunku molowego azotynów do azotanów przy uwzględnieniu wskaźnika masy ciała (BMI) jako kowariantu - zestawienie istotności analizy kowariancji (ANCOVA)

Cecha	Predyktory		R ²	P - modelu
	Grupa	BMI		
Azotyny				
T1	ns	ns	0,09	0,1724
T2	ns	0,0118	0,169	0,0322
T3	ns	0,0259	0,138	0,0638
T4	ns	ns	0,023	0,6414
T5	ns	ns	0,029	0,5732
T6	ns	ns	0,139	0,0626
Azotany				
T1	ns	ns	0,055	0,3445
T2	ns	ns	0,045	0,4232
T3	ns	ns	0,024	0,6325
T4	ns	ns	0,038	0,4843
T5	ns	ns	0,046	0,4132
T6	ns	ns	0,0008	0,9837
Stosunek molowy azotynów do azotanów				
T1	ns	ns	0,047	0,4104
T2	ns	ns	0,049	0,3898
T3	ns	0,0352	0,117	0,0987
T4	ns	ns	0,011	0,8104
T5	ns	ns	0,019	0,6966
T6	ns	ns	0,090	0,1713

ns, $p < 0,05$; R^2 , współczynnik determinacji

T1, przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego; T2, przed włączeniem krążenia pozaustrojowego; T3, w 10-tej minucie po zaklemowaniu aorty; T4, w 10-tej minucie po odklemowaniu aorty; T5, w 30-tej minucie po odłączeniu krążenia pozaustrojowego; T6, po przyjęciu na salę pooperacyjną; PaO_2 – prężność tlenu we krwi tętniczej; $PaCO_2$ – prężność dwutlenku węgla we krwi tętniczej.

Tabela 4-14. Wpływ metody znieczulenia na liczbę leukocytów we krwi krążącej, stężenie białka C-reaktywnego, troponiny i kreatyniny przy uwzględnieniu wskaźnika masy ciała, czasu trwania operacji, czasu trwania krążenia pozaustrojowego i czasu zaciśnięcia aorty jako kowariantów - zestawienie istotności analizy kowariancji (ANCOVA)

Cecha	Predyktory					R ²	P - modelu
	Grupa	BMI	Czas trwania operacji	CPB	AoX		
Liczba leukocytów							
6h	ns	ns	0,0108	ns	0,0198	0,327	0,0154
1d	ns	ns	ns	ns	ns	0,143	0,3609
2d	ns	ns	ns	ns	0,0298	0,177	0,2246
CRP							
6h	ns	0,0045	ns	ns	ns	0,290	0,0325
1d	ns	ns	ns	ns	ns	0,097	0,6023
2d	ns	ns	ns	ns	ns	0,088	0,6574
cTnI							
6h	ns	ns	ns	ns	ns	0,122	0,4812
1d	ns	ns	ns	0,0026	ns	0,376	0,0062
2d	ns	ns	ns	0,0229	ns	0,269	0,0533
Kreatynina							
6h	ns	ns	ns	0,043	ns	0,208	0,1415
1d	0,0493	ns	ns	0,0146	ns	0,291	0,0318
2d	0,0431	ns	ns	ns	ns	0,261	0,0563

ns, $P < 0,05$; R², współczynnik determinacji; BMI, wskaźnik masy ciała; CPB, czas trwania krążenia pozaustrojowego; AoX, czas zaciśnięcia aorty; CRP, białko C-reaktywne; cTnI, troponina.

5. DYSKUSJA

Optymalizacja znieczulenia u chorych kardiochirurgicznych jest przedmiotem szerokiej dyskusji na łamach literatury specjalistycznej ⁹². Wybór między techniką całkowicie dożylną a znieczuleniem wziewnym w tej grupie chorych pozostaje wciąż niejednoznaczny; szkoła amerykańska skłania się do preferencyjnego zastosowania znieczulenia wziewnego, badacze europejscy są raczej za propofolem ⁹². Wiele argumentów przemawia za korzystniejszym efektem sewofluranu niż propofolu w aspekcie prawdopodobieństwa pooperacyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego czy uszkodzenia płuca ^{4,93}, sugerowano jednak, że propofol skuteczniej stabilizuje ogólnoustrojową reakcję zapalną ⁹². Opublikowane ostatnio dowody wskazują na brak różnicy odnośnie obu metod pod względem rokowania ⁷. W wieloośrodkowym badaniu porównującym znieczulenie wziewne sewofluranem i znieczulenie całkowicie dożylnie TIVA z użyciem propofolu u chorych wysokiego ryzyka poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym nie wykazano różnic w zakresie przedłużonego pobytu w oddziale IOM oraz śmiertelności sugerując, że w tej grupie chorych spodziewane działanie kardioprotekcyjne środków wziewnych może nie mieć zasadniczego znaczenia ⁹⁴. Grupa ta nie potwierdziła też przewagi którejkolwiek z tych technik przyjmując jako punkt końcowy śmiertelność po upływie roku ⁷.

Metabolizm NO ma kluczowe znaczenie dla rokowania w stanach krytycznych ⁹⁵. Układowe stężenie metabolitów NO będące wskaźnikiem ogólnoustrojowej dostępności NO okazało się istotnie wyższe u krytycznie chorych z SIRS, którzy nie przeżyli ⁹⁶. W oparciu o badania doświadczalne sformułowano hipotezę, że produkcja NO w warunkach urazu czy stanach chorobowych może zwiększać produkcję cGMP, modulując czynność serca i produkcję cytokin zapalnych przez kardiomiocyty oraz wpływając na równowagę jonową sodu i wapnia w tych komórkach ⁹⁷. Z drugiej strony, układowe stężenie azotynów, bioaktywnych cząstek sygnałowych kluczowych dla transportu NO, hipoksycznego rozszerzenia naczyń i cytoprotekcji ⁹⁸, może zabezpieczać przed uszkodzeniem reperfuzyjnym i działać kardioprotekcyjnie ^{32,99}, ale też może stanowić marker uszkodzenia śródbłonna ³³. Wykazano, że kardioprotekcyjne działanie azotynów wiąże się redukcją do NO w wyniku aktywności XOR ¹⁰⁰. W badaniu NITRITE-AMI wykazano, że podanie azotynów do tętnicy wieńcowej podczas pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (primary percutaneous coronary intervention, PPCI) w przebiegu zawału serca istotnie zmniejsza reakcję zapalną związaną z zawałem, a efekt ten utrzymuje się do 6 miesięcy; towarzyszy mu obniżenie liczby zdarzeń sercowych w

okresie następnych 3 lat ¹⁰¹. Stężenie NOx było niższe u chorych poddanych zabiegowi OPCAB znieczulanych sewofluranem w porównaniu do grupy znieczulanej propofolem ⁸¹. Wcześniej, u chorych chirurgicznych różnicy między technikami znieczulenia w aspekcie stężeń metabolitów NO nie wykazano ⁸⁰. Jednak krążenie pozaustrojowe może się wiązać ze znaczącym nasileniem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, może też ulegać zmianie biodostępność NO ^{102–104}. Dane na temat zachowania się stężeń metabolitów NO u chorych kardiochirurgicznych operowanych w krążeniu pozaustrojowym są rozbieżne. Opisano wzrost ^{59,66}, spadek ⁶⁷, a także brak zmian ⁶² w tym zakresie.

W tej pracy porównywano układowe stężenia azotynów i azotanów oraz prześledzono ich kinetykę u chorych poddawanych operacji pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym znieczulanych przy użyciu sewofluranu i techniką TIVA z propofolem w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym. Jednocześnie oceniano wpływ sposobu znieczulenia na wykładniki ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, uszkodzenia mięśnia sercowego i czynności nerek w okresie pooperacyjnym, przyjmując te parametry jako dodatkowe punkty końcowe.

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że u chorych poddanych zabiegowi pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym: (1) technika znieczulenia oparta na wyłącznie dożylnym podawaniu propofolu lub wziewnym podawaniu sewofluranu nie ma wpływu na zachowanie się układowych stężeń azotynów i azotanów w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym, (2) niezależnie od sposobu znieczulenia, w początkowym etapie zabiegu, przed włączeniem krążenia pozaustrojowego, dochodzi do przejściowego wzrostu stężeń azotynów, a po zaklemowaniu aorty ma miejsce spadek stężeń azotanów utrzymujący się przez cały czas krążenia pozaustrojowego, (3) technika znieczulenia nie ma wpływu na wykładniki reakcji zapalnej i uszkodzenie serca we wczesnym okresie pooperacyjnym, (4) wyjściowe wartości stosunku molowego azotynów do azotanów korelują ze stężeniami cTnI we wczesnym okresie pooperacyjnym.

5.1. Układowe stężenia azotynów i azotanów w okresie okołoperacyjnym

5.1.1 Brak wpływu techniki znieczulenia

Między wyodrębnionymi grupami, u których zastosowano dwie różne techniki znieczulenia, nie zaobserwowano różnic w zakresie układowych stężeń azotynów i azotanów a także stosunku molowego azotynów do azotanów w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym.

U chorych poddawanych zabiegowi OPCAB, Ballester i wsp. obserwowali wyższe układowe stężenia NO_x w grupie znieczulanej sewofluranem w porównaniu z chorymi znieczulonymi propofolem⁸¹. Niezależnie od różnic związanych z techniką operacji, w niniejszej pracy wszyscy chorzy otrzymywali propofol podczas CPB. Poza tym w tej pracy, w przeciwieństwie do badania cytowanego powyżej, oznaczano stężenia azotynów i azotanów niezależnie, wykorzystując wysokoczułą technikę chemiluminescencji, pozwalającą na dużą dokładność oznaczeń. Inne prace oceniające układowe stężenia azotynów i azotanów przeprowadzone u chorych w chirurgii ogólnej i neurochirurgii nie wykazały istotnego wpływu techniki znieczulenia sewofluranem lub propofolem na te parametry^{79,105}. Wyniki uzyskane w tej pracy nawiązują m.in. do badania Tsikasa i wsp., którzy porównywali stężenia azotynów i azotanów w pierwszej godzinie znieczulenia ogólnego (10, 30 i 60 min) propofolem i sewofluranem u chorych poddawanych operacjom kręgosłupa i nie obserwowali różnic w zakresie tych parametrów ani pomiędzy grupami, ani pomiędzy punktami czasowymi. Autorzy sugerowali, że obniżenie ciśnienia tętniczego obserwowane w znieczuleniu ogólnym z użyciem tych środków nie ma związku z metabolizmem NO, może natomiast zależeć od zmniejszenia napięcia układu współczulnego i modulacją odruchu z baroreceptorów¹⁰⁶. Jednak wcześniej inni autorzy udokumentowali ujemną korelację między ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym a układowym stężeniem NO_x u chorych, którym podano propofol¹⁰⁷. W tej pracy ciśnienie tętnicze rozkurczowe było odwrotnie proporcjonalne do stężeń azotynów tylko przed znieczuleniem, sugerując interferencję innych czynników w mechanizmy regulacji ciśnienia i oporu obwodowego w dalszych etapach operacji. Natomiast wprost proporcjonalną zależność obserwowano między stężeniami azotanów i ciśnieniem skurczowym po odłączeniu krążenia pozaustrojowego i po zabiegu. Wydaje się, że azotany mogące częściowo stabilizować reakcję zapalną mogłyby dodatkowo wpływać na ciśnienie tętnicze w końcowym etapie zabiegu i bezpośrednio po nim, skądinąd okresowo wyższe w grupie znieczulanej propofolem¹⁰⁸.

W tej pracy zaobserwowano istotną statystycznie wyższą wartość BMI w grupie chorych, u których zastosowano sewofluran. Otyłość (BMI powyżej 30 kg/m²) nie została potraktowana jako kryterium wykluczenia z uwagi na dużą częstość występowania nadmiernej masy ciała u chorych kwalifikowanych do zabiegu CABG, co tym samym powodowałoby trudności z rekrutacją chorych do badania. Ponieważ wiadomo, że nadwaga i otyłość mogą wpływać modulująco na czynność śródbłónka i stężenia metabolitów NO ^{109,110}, zastosowano dodatkowo analizę kowariancji, która pozwoliła na wykluczenie bezpośredniego wpływu BMI na uzyskany brak różnic pomiędzy grupami w zakresie stężeń azotynów, azotanów i stosunku molowego azotynów do azotanów w badanych punktach czasowych. Jedynie obserwowany w całej badanej populacji wzrost stężenia azotynów przed włączeniem krążenia pozaustrojowego mógł być modulowany przez wyższą wartość BMI. Opublikowane ostatnio dane wskazują na lepsze rokowanie chorych poddanych CABG, którzy wykazują nadmierną masę ciała; najgorzej rokują chorzy z BMI poniżej wartości prawidłowych ¹¹¹.

5.1.2. Kinetyka stężeń azotynów i azotanów

Obserwowane niezależnie od sposobu znieczulenia w całej badanej populacji wahania stężeń azotynów, azotanów i wartości stosunku molowego azotynów do azotanów mogą odzwierciedlać zmiany syntezy bądź metabolizmu azotynów i azotanów lub przesunięć tych związków z narządów do krążenia układowego ¹¹².

W początkowym okresie zabiegu, bezpośrednio zjawiska te mogły być związane z zastosowaniem różnych procedur związanych ze znieczuleniem i podawania heparyny. W tej pracy obserwowano przejściowo wzrost stężenia azotynów w osoczu przed włączeniem krążenia pozaustrojowego, który w kolejnych pomiarach ulegał obniżeniu do wartości wyjściowych. Obserwowany wzrost mógł wynikać ze stresu operacyjnego i procedur zastosowanych przed włączeniem krążenia pozaustrojowego związanych z indukcją znieczulenia, zastosowaniem sztucznej wentylacji oraz podaniem heparyny. Jak wspomniano wyżej, na wzrost stężenia azotynów przed włączeniem krążenia pozaustrojowego mógł też wpływać wskaźnik BMI, sugerując efekt większego nasilenia zapalenia układowego ¹⁰⁹.

U zdrowych ochotników w wyniku stresu fizjologicznego i/lub chemicznego dochodzi do wzrostu układowych stężeń azotynów; zjawisko to nie występuje u osób z patologiczną dysfunkcją śródbłónka ¹¹³. Doświadczalnie wykazano też podwyższenie

układowego stężenia azotynów pod wpływem stresu, które występowało równocześnie ze wzrostem stężeń kortyzolu ¹¹⁴.

Etomidat zastosowany do indukcji znieczulenia w obu grupach, pochodna imidazolu, może wpływać na stan śródbłónka naczyniowego, natomiast efekt tego środka odnośnie produkcji NO jest niejednoznaczny i może różnić się w różnych obszarach naczyniowych, a także zmieniać się w zaburzeniach metabolicznych. Dane doświadczalne wskazują na wzrost produkcji NO w śródbłónku aorty szczura pod wpływem etomidatu, podczas gdy u zwierząt z insulinoopornością zjawisko to nie występowało ¹¹⁵. Prace przeprowadzone na innych naczyniach wskazują na brak istotnego wpływu etomidatu w stężeniach klinicznych na produkcję NO i sugerują inne mechanizmy wpływu tego środka na reaktywność naczyń ¹¹⁶.

Sugerowano, że azotyny obecne w przetaczanych płynach infuzyjnych, zarówno koloidowych, jak i krystaloidowych mogą zawyżać wyniki obserwowane w krążeniu układowym ¹¹⁷.

U chorych kardiochirurgicznych w trakcie zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych Li i wsp. obserwowali wzrost stężeń NOx w osoczu po podaniu heparyny, której układowe stężenie wynosiło ok. 5 U/ml ¹¹⁸. Po wolnym dożylnym podaniu protaminy autorzy ci nie stwierdzali istotnych zmian stężeń NOx w porównaniu do stężeń wyjściowych. Wykazano, że heparyna poprawia czynność śródbłónka, uwalniając mieloperoksydazę (MPO) w przedziale naczyniowym, zwiększa biodostępność śródbłonkowego NO i poprawia zależną od NO relaksację naczyń *in vivo* ¹¹⁹. Heparyna może też uwalniać MPO związaną z erytrocytami, stanowiącymi wewnątrznaczyniowe nośniki MPO ¹²⁰. Jednak istnieją też doniesienia, wskazujące na korzystny wpływ niższych stężeń MPO na zjawisko relaksacji naczyń ¹²¹. Wcześniej pojawiły się sugestie, że heparyna może powodować spadek stężeń azotanów, a także NOx ¹²². W tej pracy zaobserwowano spadek stężenia azotanów po zaklemowaniu aorty. Możliwe, że podanie heparyny mogło mieć modulujący wpływ na obserwowane w tej pracy w całej badanej populacji wahania stężeń azotynów i azotanów.

Zmiany parametrów gazometrycznych związane ze sztuczną wentylacją mogły wywierać efekt modulujący uzyskane wyniki. Wzrost stężeń azotynów może odzwierciedlać układową reakcję zapalną w wyniku podrażnienia dróg oddechowych ¹²³. Czy wzrost PaO₂ obserwowany w tej pracy po indukcji znieczulenia mógł wpływać na zachowanie się układowych stężeń metabolitów NO nie jest pewne. Poprzednie doniesienia na temat

związku PaO₂ a produkcją NO są niejednoznaczne. Wykazano wprawdzie, że wzrost PaO₂ może wiązać się z obniżeniem stężenia azotynów ¹²⁴; w tej pracy powyższa zależność nie była obserwowana. W doświadczalnym krążeniu pozaustrojowym u świń opisano wprost proporcjonalną zależność między wartościami PaO₂ i produkcją NO - obniżeniu PaO₂ towarzyszył spadek produkcji NO; zjawiska tego nie obserwowano we krwi żyłnej ¹²⁵. We krwi zatoki wieńcowej w końcowym etapie krążenia pozaustrojowego stężenie azotanów nie ulegało zmianie w warunkach hiperoksji, spadało natomiast w normoksji ⁶³. Inni autorzy także nie obserwowali zmian stężeń metabolitów NO w warunkach hiperoksji ¹²⁶. Wzrost prężności O₂ oraz spowodowana urazem indukcja reakcji zapalnej może pośrednio wpływać na zwiększenie aktywności redukcyjnej za pośrednictwem indukcji aktywności ceruloplazminy, jednak po dłuższym czasie kilkunastu-kilkudziesięciu godzinach ¹²⁷. Warto jednak wspomnieć, że udokumentowano też kardioprotekcyjny efekt hiperoksji, który ulega nasileniu przy zwiększeniu ciśnienia atmosferycznego; zjawiska te są związane ze zwiększoną ekspresją śródbłonkowej NOS3 i interakcją z białkiem szoku termicznego (białkiem opiekuńczym, chaperonem) Hsp90 ¹²⁸.

Obniżenie stężeń azotynów w kolejnych pomiarach mogło wiązać się z ich stosunkowo krótkim T_{1/2}. Należy podkreślić, że stężenie azotynów w osoczu ściśle koreluje ze stężeniem NO związanym z grupą hemową w erytrocytach ³⁰, a Hb jest podstawową metaloproteiną odpowiedzialną za redukcję azotynów w krążeniu ²⁸. Niższe wartości Hb w tych punktach czasowych wpływałyby zatem stabilizująco na układowe stężenie azotynów. Innym czynnikiem mogącym wpływać na normalizację układowych stężeń azotynów w porównaniu do wartości kontrolnych przed wprowadzeniem do znieczulenia mógł być wzrost aktywności XO obecnej w śródbłonku i błonie komórkowej erytrocytów wykazującej aktywność redukcyjną ²⁸. Na udział XO w patogenezie zmian obserwowanych u chorych operowanych w krążeniu pozaustrojowym wskazują badania dokumentujące poprawę wydolności mięśnia sercowego po przedoperacyjnym zastosowaniu blokera XO, allopurinolu ¹²⁹. Jednak Castelli i wsp. nie obserwowali bezpośrednio zmian układowej aktywności XO przed i po 30 minut krążenia pozustrojowego, mimo istotnego wzrostu stężenia kwasu moczowego ¹³⁰.

Odnosnie azotanów, obserwowano spadek stężeń po zaklemowaniu aorty, współistniejący ze spadkiem stężenia Hb, który ulegał normalizacji dopiero we wczesnym okresie pooperacyjnym. Zastosowanie krążenia pozaustrojowego może się wiązać z nasileniem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej i upośledzeniem produkcji NO,

które mogą się zmniejszać pod wpływem egzogennej NO¹⁰². Doświadczalnie zademonstrowano w krążeniu pozaustrojowym spowodowane stresem oksydacyjnym obniżenie osoczowych stężeń NOx we krwi tętnicy płucnej i lewego przedsionka, którym towarzyszyły podwyższenie oporu płucnego i dysfunkcja prawej komory¹⁰³. U chorych kardiochirurgicznych po włączeniu krążenia pozaustrojowego obserwowano spadek zawartości NO w powietrzu wydechowym, utrzymujący się do 3, a nawet do 16 godzin po wyłączeniu krążenia^{131 104}. Uważano jednak, że zjawisko to nie odzwierciedla zaburzeń czynności śródbłonna (definiowanych jako spadek reakcji naczyniowej na acetylocholinę) w efekcie zastosowania krążenia pozaustrojowego¹⁰⁴. Opisano też początkowe obniżenie zawartości NO w krwi krążącej u chorych kardiochirurgicznych operowanych w krążeniu pozaustrojowym (odpowiadające stężeniu azotanów) z następnym ok. dwukrotnym wzrostem po odklemowaniu aorty i kolejnym ponownym spadkiem¹³². Opublikowano dowody wskazujące na związek zmniejszonej biodostępności NO odzwierciedlającej jego zwiększone zużycie u chorych kardiochirurgicznych ze zjawiskiem hemolizy. Procesy te mają potencjalnie znaczenie dla dysfunkcji jelita i nerek¹³³. Doświadczalnie wykazano, że spadek biodostępności NO ma związek z obniżeniem ekspresji NOS3 w aorcie i mięśniu sercowym⁶⁸.

W niniejszej pracy przed włączeniem krążenia pozaustrojowego wzrastał stosunek molowy azotynów do azotanów. Wyższe wartości tego parametru utrzymywały się natomiast nieco dłużej, jeszcze po zaklemowaniu aorty, a następnie spadały. Lokalnie, w mikrośrodkowisku rany wykazano, że wartości stosunku molowego azotynów do azotanów są odwrotnie proporcjonalne do nasilenia stresu oksydacyjnego¹³⁴.

Relatywny spadek stężeń azotynów w okresie trwania krążenia pozaustrojowego i następnej reperfuzji mógł wiązać się z uczynnieniem aktywności XO i nasileniem stresu oksydacyjnego. W tej pracy, mimo braku różnic pomiędzy grupami, w grupie P, a także w całej badanej populacji, został zaobserwowany względny spadek stężeń azotynów po odklemowaniu aorty odpowiadającemu reperfuzji w porównaniu do momentu przed zaciśnięciem aorty; spadek ten utrzymywał się do przyjęcia na salę pooperacyjną. Podobne zjawisko opisano odnośnie sumarycznych NOx we krwi tętniczej po odklemowaniu tętnicy szyjnej u chorych poddawanych zabiegowi endarteriektomii tętnicy szyjnej w znieczuleniu propofolem; w znieczuleniu sewofluranem zjawiska tego nie obserwowano¹³⁵. Doświadczalnie wykazano, że sewofluran aktywuje śródbłonkową NOS3 wywierając efekt cytoprotekcyjny w komórkach śródbłonna stymulowanych TNF α ⁷⁵. W tej pracy, w grupie S dochodziło wprawdzie do obniżenia stężenia azotanów,

odzwierciedlających aktywność śródbłonkowej NOS3, jednak dopiero po zabiegu, po przyjęciu na salę pooperacyjną. Obserwacja ta może sugerować inną reaktywność śródbłonka u chorych znieczulanych wyłącznie propofolem, który również aktywuje NOS3, działa też antyoksydacyjnie ⁷⁶. Różnica reaktywności śródbłonka była już wcześniej sugerowana w oparciu o badania kliniczne. Np. u dzieci w chirurgii ortopedycznej po zwolnieniu zacisku mankietu uciskowego w znieczuleniu propofolem dochodziło do większego spadku stężeń NOx niż w znieczuleniu sewofluranem ¹³⁶. W zakresie stężeń NOx u chorych poddawanych zabiegowi OPCAB znieczulanych propofolem obserwowano we krwi zatoki wieńcowej wyższe stężenia metabolitów NOx niż w grupie znieczulanych sewofluranem. U tych chorych w punkcie czasowym zabiegu po zakończeniu dystalnej anastomozy dochodziło do przejściowego spadku stężenia NOx, po czym obserwowano wzrost tego parametru w 15-tej minucie reperfuzji ⁸¹. Autorzy w interpretacji tego zjawiska podnosili spadek aktywności NOS2 w wyniku zastosowania anestetyku wziewnego, jednak również propofol może powodować podobne zjawisko ⁷⁸. Z kolei stymulacja NOS3 przez propofol ma mniejsze znaczenie dla stężeń metabolitów NOx pod względem ilościowym. Jednakże w okresie reperfuzji w grupie propofolu autorzy ci obserwowali wyższy poziom stresu oksydacyjnego (oceniany miarą stężeń izoprostanów F2) ⁸¹. Badania *in vitro* sugerują hamujący wpływ propofolu na produkcję NO i stężenia NO₃ w nadsączy reoksygenowanych komórek śródbłonka jednak dopiero w 4-godzinie reoksygenacji; zjawisku temu towarzyszyło obniżenie wzrostu ekspresji P-selektyny ¹³⁷. Skądinąd propofol wchodzi w reakcję z ONOO⁻, tworząc rodnik fenoksyłowy ¹³⁸.

W warunkach zapalenia i stresu oksydacyjnego spadek stężeń NOx może być wynikiem nie tylko hamowania aktywności NOS3, ale także zmniejszonej dostępności substratu w wyniku zwiększonej aktywności arginazy ¹³⁹.

Zachowanie się układowych stężeń NOx w okresie reperfuzji w różnych stanach klinicznych i doświadczalnych było przedmiotem licznych doniesień. Np. doświadczalnie wykazano, że w okresie reperfuzji po zaklemowaniu tętnicy trzewnej przez 60 minut układowe stężenie NOx utrzymuje się na stałym poziomie przez kolejne dwie godziny; potwierdzono też udział NOS1 w patofizjologii ochronnego działania hartowania na procesy zapalenia w jelicie ¹⁴⁰. Inni autorzy udokumentowali wzrost układowego stężenia azotynów w okresie reperfuzji po doświadczalnym zaklemowaniu aorty ¹⁴¹. U mężczyzn, u których zaciskano tętnicę ramienną na okres 20 minut dochodziło do przejściowego upośledzenia dylatacji tej tętnicy po niedokrwieniu (flow-

mediated dilatation, FMD); normalizacja następowała po 45 minutach. Ponieważ istnieje ścisła zależność między FMD a stężeniem azotynów ¹⁴², można przypuszczać, że zaciśnięcie tętnicy powodowało ich spadek. Opisano też spadek układowych stężeń azotynów oraz azotanów, który jednak następował później, tj. dopiero po 45 minutach ¹⁴². Ten typ reakcji pojawił się też w niniejszej pracy w grupie S odnośnie azotynów.

Stosując u zdrowych ochotników odległe hartowanie niedokrwienne (remote ischaemic preconditioning, RIPC), metodą naprzemiennego zaciskania i zwalniania mankietu uciskowego na ramieniu w czterech cyklach pięciominutowych, wykazano spadek stężeń azotynów w krążeniu układowym o ok. $\frac{1}{4}$ ¹⁴³.

5.1.3. Zależność między stężeniami azotynów i azotanów a równowagą kwasowo-zasadową

Korelacja między stężeniem azotynów a prężnością tlenu wystąpiła po zabiegu, natomiast taka zależność w przypadku azotanów pojawiła się wcześniej, już po odłączeniu krążenia pozaustrojowego. Na zależność między aktywnością azotanów odzwierciedlającą układowe stężenie azotynów, a gospodarką tlenową wskazują badania potwierdzające związek polimorfizmu izoformy NOS3 z transportem tlenu ¹⁴⁴. We krwi dorosłych zdrowych ochotników azotyny w osoczu znajdują się w równowadze z zawartością tych związków w erytrocytach ¹⁰⁵. W tej pracy badania wykonywano we krwi tętniczej, a prężności tlenu w odpowiednich punktach czasowych wynosiły ok. 120 mmHg. W reakcji NO z Hb powstają jej różne formy o zmodyfikowanej funkcji transportu tlenu: S-nitrozoHb, nitrozyloHb i metHb. NO wykazuje wyższe powinowactwo do Hb niż tlen i CO ($\sim 10^5$ -wyższe od CO) i w przeciwieństwie do CO, bardzo szybko wchodzi w reakcję z oxyHb. Azotyny też wchodzi w reakcję z oxyHb, która ulega przekształceniu do metHb. Reakcja ta jest jednak efektywna przy wysokich suprafizjologicznych stężeniach azotynów, wtedy staje się procesem autokatalitycznym. Azotyny wykazują zdolność oksydacji Hb, a w warunkach beztlenowych Hb nabiera właściwości syntazy NO i wchodzi w reakcję z azotynami ¹⁴⁵. W reakcji oksigenazowej Hb utlenia NO do azotanu, zabezpieczając przed stresem nitrozacyjnym. Częściowo powstaje też metHb, ale reduktaza metHb w erytrocytach przywraca zdolność wiązania O₂. Zatem należałoby brać pod uwagę reakcję azotynów z oxyHb, teoretycznie obejmującą bezpośrednią reakcję azotynu z tlenem związanym z żelazem oraz dysocjację tlenu molekularnego od hemu z następową reakcją żelaza hemu z innymi ligandami, azotynami lub innymi małymi cząsteczkami ¹⁴⁶. Wyjaśnienie mechanizmu zależności między stężeniem azotynów i azotanów a prężnością tlenu we krwi tętniczej wymagałoby dalszych badań.

Przed wprowadzeniem do znieczulenia, a zatem w warunkach zbliżonych do spoczynkowych, zaobserwowano zależność między układowym stężeniem azotanów a prężnością CO₂ we krwi tętniczej; ponownie zjawisko to wystąpiło w początkowym okresie reperfuzji, po odklemowaniu aorty. Przed znieczuleniem obserwowano odpowiednio ujemną korelację z wartościami pH. PCO₂ wpływa na redystrybucję sumarycznych NO_x (w 90% azotanów) między osoczem a erytrocytami, które uważa się za drugi kompartment NO_x we krwi krążącej ¹⁴⁷. W różnych układach doświadczalnych potwierdzono zależność między CO₂ a przekąźnictwem związanym z NO, m.in. aktywnością NOS3 ¹⁴⁸. Dodatkowo, na korelację między stężeniem azotanów a PaCO₂ mógł wpłynąć efekt zależności eliminacji azotanów z moczem ¹⁴⁹.

W tej pracy nie udało się potwierdzić opisywanej wcześniej zależności między obniżonymi stężeniami azotynów/azotanów a podwyższonymi stężeniami mleczanów opisaną w związku z rozległymi zabiegami chirurgicznymi ¹⁵⁰.

5.1.4. Zależność między stężeniami azotynów i azotanów a wartościami ciśnienia tętniczego

Zaobserwowana w pracy odwrotnie proporcjonalna zależność między układowym stężeniem azotynów tylko przed wprowadzeniem do znieczulenia a tętniczym ciśnieniem rozkurczowym może częściowo wskazywać na właściwości wazodylatacyjne tego związku, które jednak zasadniczo dotyczą naczyń pojemnościowych, w mniejszym stopniu oporowych ¹⁵¹. Jednak w sytuacji zapalenia układowego związanego z urazem operacyjnym i procedur anestezjologicznych i chirurgicznych, także w okresie reperfuzji, czyli w kolejnych punktach pomiarowych, istotnych korelacji nie potwierdzono. Wazodylatacyjne właściwości azotynów podanych dożylnie lub dotętniczo ulegają nasileniu w warunkach hipoksji. U chorych z niewydolnością serca krótkotrwale dożylnie podanie azotynów (50 µg/kg/min) powodowało wzrost objętości wyrzutowej lewej komory (LVS_V) i rzutu serca (CO) z niewielkim spadkiem ciśnienia tętniczego, obniżeniem płucnego oporu naczyniowego (PVR), i niewielkim spadkiem oporu układowego (SVR) ¹⁵¹.

Jednak w opinii niektórych badaczy, azotyny odzwierciedlając aktywność śródbłonkowej NOS3 w stężeniach fizjologicznych nie mają jednak bezpośrednich właściwości rozszerzających naczynia ¹⁵². U chorych operowanych w krążeniu pozaustrojowym zastosowanie syntetycznego inhibitora NOS, pochodnej izotiomocznika, powodowało

wzrost ciśnienia tętniczego, oporu obwodowego i spadek wskaźnika sercowego; bezpieczeństwo tego leczenia nie zostało jednoznacznie udowodnione ¹⁵³.

5.2. Technika znieczulenia a wykładniki ogólnoustrojowej reakcji zapalnej w okresie pooperacyjnym

W tej pracy nie wykazano różnic pomiędzy grupami w aspekcie wartości podstawowych wykładników ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, leukocytozy i stężenia CRP po 6 godzinach, w pierwszej i drugiej dobie po zabiegu operacyjnym. Inni badacze sugerują korzystniejszy wpływ znieczulenia sewofluranem do zabiegu OPCAB w odniesieniu do wykładników reakcji zapalnej, w tym CRP w trzeciej do szóstej doby pooperacyjnej ¹⁵⁴. Ewentualne większe nasilenie odpowiedzi zapalnej po zabiegu z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego mogło maskować ewentualny korzystniejszy przebieg tej reakcji u chorych znieczulanych sewofluranem. Nie bez znaczenia mógł być wyższy wskaźnik BMI u tych chorych, ponieważ podwyższona masa ciała implikuje większe nasilenie reakcji zapalnej ¹⁰⁹. W aspekcie ogólnoustrojowej reakcji zapalnej w chirurgii ~~aorty~~ naczyniowej bezpośrednio po zabiegu i w pierwszej dobie pooperacyjnej także nie udało się wykazać różnic między znieczuleniem z użyciem propofolu i sewofluranu ¹⁵⁵. Z kolei w torakochirurgii z wentylacją jednego płuca obserwowano mniejsze nasilenie reakcji zapalnej u chorych znieczulanych sewofluranem w porównywaniu do pacjentów znieczulanych propofolem ¹⁵⁶.

Odnotowano odwrotnie proporcjonalną zależność między stężeniami azotanów wyjściowo przed znieczuleniem a leukocytozą w okresie pooperacyjnym. Obserwacja ta może sugerować korzystny prognostycznie efekt stężenia azotanów przed zabiegiem a nasileniem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej. Ostatnio opublikowane dane wskazują na częściowe hamowanie reakcji zapalnej przez azotany w mechanizmie wpływu NO powstałego z redukcji azotanów przez XOR na czynność mitochondriów. Azotany hamowały produkcję RFT przez mitochondria i poprawiały proces oddychania mitochondrialnego w makrofagach w warunkach zapalenia ¹⁰⁸.

5.3. Brak wpływu techniki znieczulenia na uszkodzenie mięśnia sercowego w okresie pooperacyjnym

Okłooperacyjne uszkodzenie mięśnia sercowego definiuje się jako izolowane podwyższenie biomarkerów sercowych (izoformy sercowej kinazy kreatynowej, CK-MB i/lub troponiny sercowej, cTn) powyżej górnej granicy normy w okresie 48 godzin po

zabiegu operacyjnym ¹⁵⁷. W tej pracy jako wykładnik uszkodzenia mięśnia sercowego przyjęto stężenie cTn I (cTnI), jednego z białek regulatorowych kontrolujących aktywność miozyny i aktyny zależną od jonów Ca^{2+} . Nie wykazano różnic w zakresie stężeń cTnI między chorymi znieczulonymi propofolem i sewofluranem w okresie pooperacyjnym w badanych punktach czasowych. Wynik ten świadczy o porównywalnym efekcie obu zastosowanych technik znieczulenia w aspekcie uszkodzenia mięśnia sercowego. Należy jednak zwrócić uwagę, że w tej pracy podczas CBP wszyscy chorzy otrzymywali propofol z fentanylem. Istnieją doniesienia dokumentujące mniejsze nasilenie uszkodzenia mięśnia sercowego u chorych, którym podawano wyłącznie sewofluran w trakcie zabiegu CABG w CBP. Sewofluran działał korzystniej kardioprotekcyjnie od propofolu, powodując mniejszy wzrost markerów uszkodzenia mięśnia sercowego, mózgowego peptydu natriuretycznego (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) i cTnT, jednocześnie czas hospitalizacji był u tych chorych krótszy ⁴. Obserwowano też korzystniejszy wpływ podawania środka wziewnego, sewofluranu lub desfluranu podczas CBP u chorych kardiochirurgicznych w porównaniu z propofolem w aspekcie szczytowego stężenia cTnI po zabiegu; różnic w zakresie śmiertelności nie zaobserwowano ¹⁵⁸. U chorych poddanych zabiegowi OPCAB znieczulanych sewofluranem i techniką TIVA z użyciem propofolu i remifentanilu nie obserwowano różnic odnośnie pooperacyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego ¹⁵⁹. Podobnie u chorych niekardiochirurgicznych, u których zastosowano te dwa sposoby znieczulenia prawdopodobieństwo wystąpienia uszkodzenia mięśnia sercowego w okresie pooperacyjnym było porównywalne ¹⁶⁰. W tej pracy różnica między grupami dotycząca BMI mogła też maskować spodziewany korzystny wpływ sewofluranu. Wykazano, że u chorych kardiochirurgicznych poddawanych operacji pomostowania tętnic wieńcowych wyższa masa ciała może wiązać się ze zmniejszoną biodostępnością NO i podwyższonymi wykładnikami stresu oksydacyjnego ¹⁶¹. Sewofluran nie wpływa na produkcję RFT i aktywność układów antyoksydacyjnych (w przeciwieństwie do desfluranu, który może nasilać stres oksydacyjny), propofol natomiast wykazuje w tym zakresie działanie hamujące ¹⁶². W niniejszej pracy w analizie kowariancji wpływ rodzaju znieczulenia i wskaźnika BMI okazał się jednak nieistotny. Wychwycono natomiast efekt czasu trwania CBP w odniesieniu do stężeń cTnI w 1-szej dobie po zabiegu. Spostrzeżenie to nawiązuje do opublikowanego wcześniej związku między występowaniem zawału serca u chorych po zabiegu CABG a czasem trwania CBP ¹⁶³.

W tej pracy w całej badanej populacji stwierdzono słabą zależność między wyjściowym MR azotynów/azotanów a stężeniami cTnI w okresie pooperacyjnym we wszystkich

badanych punktach czasowych, tj. po 6 godzinach, w pierwszej i drugiej dobie po zabiegu. Ewentualna prognostyczna przydatność tego parametru w aspekcie uszkodzenia mięśnia sercowego u chorych kardiochirurgicznych, wymaga jednak weryfikacji w dalszych badaniach.

5.4. Technika znieczulenia a czynność nerek w okresie pooperacyjnym

W tej pracy obserwowano wyższe stężenia kreatyniny w grupie chorych znieczulanych z użyciem sewofluranu w drugiej dobie po zabiegu, co mogłoby sugerować relatywnie gorszą czynność nerek w tej grupie chorych. U chorych kardiochirurgicznych niewydolność nerek występuje z częstością od ok. 8 do ok. 28% przypadków, z tego nerkowej terapii zastępczej wymaga do 3% chorych ¹⁶⁴. Badania doświadczalne sugerują, że w patogenezie niewydolności nerek po zabiegu z użyciem krążenia pozaustrojowego istotną rolę mogą odgrywać takie czynniki, jak dysfunkcja śródbłonna, zmniejszenie biodostępności NO, procesy zapalenia, szczególnie IL-18, i wzrost ekspresji parakrynnych czynników wazokonstrykcyjnych, adenozy, a zwłaszcza endoteliny A ¹⁶⁵. Wynik uzyskany w tej pracy należy jednak interpretować ostrożnie; oceniany był tylko jeden parametr będący wykładnikiem czynności nerek, poza tym na układowe stężenie kreatyniny może mieć wpływ wiele innych czynników, takich jak wiek, płeć, rasa, masa ciała, dieta i przyjmowane leki ¹⁶⁶. Należy też podkreślić, że w analizie kowariancji korygującej wpływ BMI oraz dodatkowych zmiennych potencjalnie wpływających na uszkodzenie narządów (w tym nerek) po zabiegu, tj. czasu trwania zabiegu, krążenia pozaustrojowego i zaklepowania aorty, istotny efekt rodzaju znieczulenia zaobserwowano w pierwszej, a nie drugiej dobie pooperacyjnej. Wpływ techniki znieczulenia na układowe stężenia kreatyniny u chorych poddawanych operacji CABG wymagałby też potwierdzenia na większej grupie chorych. Wykazano, że u personelu narażonego przewlekłe na ekspozycję sewofluranem stężenie środka w moczu wynosi ok 15 ppm ¹⁶⁶. Czy znieczulenie sewofluranem w porównaniu z propofolem jest mniej korzystne w aspekcie czynności nerek jest sprawą szeroko dyskutowaną, a dane na ten temat rozbieżne. Uzyskane w tej pracy dane te nawiązują do wyników Ammara i wsp., którzy w randomizowanym badaniu chorych poddawanych zabiegowi chirurgicznej rekonstrukcji aorty z powodu tętniaka stwierdzili obniżenie ryzyka okołoperacyjnego uszkodzenia nerek u chorych znieczulanych propofolem w porównaniu do grupy znieczulanej sewofluranem ¹⁶⁷. Autorzy ci potwierdzili u chorych znieczulanych sewofluranem wyższe stężenia kreatyniny i cystatyny C. Doświadczalnie w niedokrwieniu-reperfuzji nerek wykazano korzystniejszy efekt propofolu w porównaniu

z etomidatem w aspekcie pooperacyjnego uszkodzenia nerek u szczurów z hiperglikemią; podkreślano przeciwzapalne i antyoksydacyjne działanie propofolu. W cytowanej pracy obserwowano niższą ekspresję NOS2 w nerce u zwierząt znieczulanych propofolem ¹⁶⁸. W kardiologii i chirurgii naczyniowej istotnym czynnikiem, który może wpływać na nefrotoksyczny efekt sewofluranu jest procedura zaklemowania aorty. W tej pracy w grupie chorych znieczulanych sewofluranem obserwowano też niższe ciśnienie tętnicze w okresie śródoperacyjnym. Wspomniana wyżej różnica między grupami dotycząca wyższej wartości BMI w grupie chorych znieczulanych sewofluranem okazała się nie mieć istotnego znaczenia w aspekcie pooperacyjnych stężeń kreatyniny, co wykazano w analizie kowariancji. Skądinąd jednak w literaturze istnieją dowody, że nadwaga i otyłość są niezależnym czynnikiem ryzyka niewydolności nerek u chorych kardiologicznych w okresie pooperacyjnym ¹⁶⁴. Część badań przemawia za korzystniejszym działaniem propofolu w aspekcie pooperacyjnej czynności nerek w mechanizmie hamowania reakcji zapalnej, w tym ekspresji czynnika transkrypcyjnego NFκB, cytokin prozapalnych, IL-1, IL-18, TNFα, wydzielników aktywności granulocytów (MPO, lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilii (NGAL)) i stresu oksydacyjnego (anionu ponadtlenkowego) oraz aktywności NOS2 ^{169,170}. Sugerowano też zwiększenie ekspresji oksygenazy hemowej (HO-1), a także supresję genów odpowiedzialnych za apoptozę ¹⁶⁷. Korzystniejszy efekt znieczulenia propofolem niż techniki wziewnej z użyciem sewofluranu w odniesieniu do pooperacyjnej niewydolności nerek opisano też u chorych chirurgicznych poddawanych innym zabiegom (niekardiologicznym) ¹⁷¹. W chirurgii aorty wykazano, że zwiększenie aktywności NO w wyniku podania jego donora, molsidominy, może zabezpieczać przed niewydolnością nerek w mechanizmie hamowania aktywności NOS2 w nerkach ¹⁴¹. W tej pracy nie zaobserwowano związku między podwyższonym stężeniem kreatyniny w drugiej dobie pooperacyjnej a śródoperacyjnymi stężeniami NOx.

5.5. Ograniczenia pracy

W pracy nie uniknięto szeregu ograniczeń. (1) Jednoznaczne rozróżnienie pomiędzy wpływem sewofluranu i propofolu jest ograniczone przez fakt, że podczas krążenia pozaustrojowego chorzy w obu grupach otrzymywali propofol, co było podyktowane względami technicznymi. Podobne podejście badawcze było wcześniej opisywane ¹. (2) Oznaczenia azotynów i azotanów były wykonywane przed, podczas i bezpośrednio po zabiegu, nie kontynuowano tych badań w dalszym okresie pooperacyjnym. Tym samym nie można wnioskować na temat bezpośredniego związku układowego metabolizmu NO

z wykładnikami czynności narządów i parametrami reakcji zapalnej po zabiegu. (3) Kontynuowanie badania i zwiększenie liczność badanych grup pozwoliłoby na dokładniejszą ocenę obserwowanych zjawisk. (4) Wreszcie, różnica między grupami w zakresie BMI również mogła wpływać na uzyskane wyniki, mimo, że zastosowanie analizy kowariancji pozwoliło na przyjęcie, że parametr ten nie miał zasadniczego znaczenia, które modulowałoby uzyskane wyniki w warunkach przeprowadzonego badania.

5.6. Podsumowanie

Mimo powyższych ograniczeń, w tej pracy po raz pierwszy prześledzono układowe stężenia azotynów i azotanów, oznaczane, co należy podkreślić, wysokoczułą, referencyjną metodą chemiluminescencji na granicy faz z ozonem, w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym u chorych poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego w krążeniu pozaustrojowym znieczulanych przy użyciu propofolu i sewofluranu. Badanie zostało przeprowadzone z randomizacją i miało charakter prospektywny. Należy je jednak traktować jako badanie pilotowe, z uwagi na stosunkowo niewielką licznosc grup. Tym niemniej, nie wykazano istotnego wpływu którejs z zastosowanych technik na zachowanie się układowych stężeń azotynów i azotanów, a także na wykładniki ogólnoustrojowej reakcji zapalnej i uszkodzenia serca we wczesnym okresie pooperacyjnym. Wyjaśnienie efektu znieczulenia na czynność nerek w okresie pooperacyjnym wymagałoby szczegółowej analizy. Warto byłoby też określić przydatność oznaczania stosunku molowego azotynów do azotanów jako ewentualnego czynnika predykcyjnego odnośnie pooperacyjnych stężeń cTnI i uszkodzenia mięśnia sercowego.

6. WNIOSKI

1. Wybór rodzaju środka anestetycznego zastosowanego do podtrzymania znieczulenia ogólnego chorych w czasie operacji pomostowania aortalno-wieńcowego w krążeniu pozaustrojowym, propofolu w dożylnym wlewie ciągłym lub sewofluranu, nie wpływa na układowe stężenia azotynów i azotanów w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym.
2. Podstawowe wykładniki ogólnoustrojowej reakcji zapalnej oraz uszkodzenia mięśnia sercowego we wczesnym okresie pooperacyjnym są porównywalne u chorych znieczulanych wyłącznie propofolem oraz z zastosowaniem sewofluranu.
3. Istnieje wprost proporcjonalna zależność między wyjściowymi wartościami stosunku molowego azotynów do azotanów przed znieczuleniem a uszkodzeniem mięśnia sercowego we wczesnym okresie pooperacyjnym.

7. STRESZCZENIE

Założenia:

Operacja pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) jest jedną z metod leczenia choroby wieńcowej należącej do najczęstszych schorzeń układu krążenia. U chorych poddanych zabiegowi pomostowania, szczególnie operowanych w krążeniu pozaustrojowym, przebieg pooperacyjny i rokowanie są ściśle związane z nasileniem i dynamiką ogólnoustrojowej reakcji zapalnej w okresie okołoperacyjnym. Optymalizacja techniki znieczulenia do operacji CABG jest wciąż przedmiotem dyskusji, a wybór między znieczuleniem wziewnym a dożylnym – niejednoznaczny. Zarówno propofol, jak i sewofluran działają kardioprotekcyjnie w mechanizmach obejmujących wpływ na przekąźnictwo związane z tlenkiem azotu (NO), rodnikowym mediatorem zapalenia. Nie wiadomo, czy w warunkach operacji pomostowania aortalno-wieńcowego w krążeniu pozaustrojowym wybór techniki znieczulenia wpływa na biodostępność NO, które odzwierciedlają układowe stężenia jego metabolitów, azotynów i azotanów.

Cele:

1. Określenie wpływu techniki znieczulenia z użyciem propofolu lub sewofluranu u chorych poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego w krążeniu pozaustrojowym na układowe stężenia azotynów i azotanów w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym (główne punkty końcowe).
2. Ocena wpływu zastosowanej techniki znieczulenia na wykładniki ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, uszkodzenia mięśnia sercowego i nerek (dodatkowe punkty końcowe).
3. Ustalenie związku między wyjściowymi stężeniami azotynów i azotanów a wykładnikami ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, uszkodzenia nerek i mięśnia sercowego.

Material i metody:

Czterdziestu chorych obojga płci w wieku 45-69 lat z frakcją wyrzutową > 40% zakwalifikowanych do planowej operacji CABG w krążeniu pozaustrojowym zostało podzielonych losowo na dwie grupy (n=20), w zależności od rodzaju anestetyku zastosowanego do podtrzymywania znieczulenia w okresie zabiegu bez krążenia pozaustrojowego, propofolu (grupa P) lub sewofluranu (grupa S). Stężenia azotynów i azotanów we krwi tętniczej oznaczano przy użyciu chemiluminescencji na granicy faz z ozonem przed wprowadzeniem do znieczulenia (T1), przed włączeniem krążenia pozaustrojowego (T2), po zaklemowaniu aorty (T3) i po odklemowaniu (T4), po wyjściu

z krążenia pozaustrojowego (T5) i po przyjęciu na salę pooperacyjną (T6). Obliczono też stosunek molowy azotynów do azotanów (MR). Przeanalizowano rutynowo wykonywane w tych punktach czasowych parametry równowagi kwasowo-zasadowej, stężenie mleczanów, glukozy i hemoglobiny. Dodatkowo ocenie poddano podstawowe wykładniki ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, liczbę leukocytów i stężenie białka C-reaktywnego, oraz stężenia troponiny i kreatyniny w 6-tej godzinie oraz w pierwszej i drugiej dobie po zabiegu.

Wyniki:

Układowe stężenia azotynów i azotanów oraz ich MR były porównywalne w obu grupach w badanych punktach czasowych. W całej badanej populacji stężenie azotynów przejściowo wzrastało przed włączeniem krążenia pozaustrojowego; w grupie P w okresie reperfuzji stężenia te były niższe niż przed włączeniem krążenia pozaustrojowego, w grupie S obniżenie następowało po przyjęciu na salę pooperacyjną. W całej badanej populacji dochodziło do obniżenia układowych stężeń azotanów w okresie od zaciśnięcia aorty do odłączenia krążenia pozaustrojowego. MR u wszystkich chorych był wyższy w porównaniu do wartości wyjściowych przed włączeniem krążenia pozaustrojowego i po zaklemowaniu aorty. Wyjściowa wartość stosunku molowego korelowała ze stężeniem cTnI po zabiegu. Podstawowe wykładniki ogólnoustrojowej reakcji zapalnej i stężenia cTnI po zabiegu były porównywalne w obu grupach. Stężenie kreatyniny było wyższe w grupie S w drugiej dobie po zabiegu.

Wnioski:

1. Wybór rodzaju środka anestetycznego zastosowanego do podtrzymania znieczulenia ogólnego chorych w czasie operacji pomostowania aortalno-wieńcowego w krążeniu pozaustrojowym, propofolu w dożylnym wlewie ciągłym lub sewofluranu, nie wpływa na układowe stężenia azotynów i azotanów w bezpośrednim okresie okołoperacyjnym.
2. Podstawowe wykładniki ogólnoustrojowej reakcji zapalnej oraz uszkodzenia mięśnia sercowego we wczesnym okresie pooperacyjnym są porównywalne u chorych znieczulanych wyłącznie propofolem oraz z zastosowaniem sewofluranu.
3. Istnieje wprost proporcjonalna zależność między wyjściowymi wartościami stosunku molowego azotynów do azotanów przed znieczuleniem a uszkodzeniem mięśnia sercowego we wczesnym okresie pooperacyjnym.

8. ABSTRACT

Title: Systemic concentrations of nitric oxide metabolites during sevoflurane- vs. propofol-based anaesthesia for on-pump coronary artery bypass grafting

Background:

Surgical treatment of commonly encountered coronary artery disease, coronary artery bypass grafting (CABG), specifically an on-pump approach, results in a profound systemic inflammatory response and alterations in nitric oxide (NO) bioavailability reflected by systemic concentrations of its stable oxidation products, nitrites and nitrates. Optimization of anesthetic management for CABG is still under strong debate. Both propofol and sevoflurane act cardioprotectively by mechanisms involving NO signaling and are comparable in terms of outcome. It is unknown whether anaesthesia regimen for on-pump CABG affects the bioavailability of NO in the immediate perioperative period in the context of postoperative inflammatory reaction and myocardial and renal damage.

Aims:

1. Determination of the effects of propofol- or sevoflurane-based anaesthesia in patients subjected to on-pump CABG on systemic nitrite and nitrate concentrations in the immediate perioperative period (primary end-points).
2. Assessment of effects of sevoflurane- vs. propofol-based anaesthesia on the indicators of systemic inflammatory reaction, myocardial and renal damage (secondary endpoints).
3. Establishing the relationship between baseline nitrite and nitrate concentrations and their molar ratio (MR) and postoperative inflammatory reaction, renal and myocardial damage.

Material and methods:

Forty patients of both sexes aged 45-69 years with ejection fraction > 40% qualified for scheduled on-pump CABG surgery were randomly divided into two groups (n=20), depending on the type of anaesthetic used to maintain anaesthesia during surgery without extracorporeal circulation, propofol (group P) or sevoflurane (group S). Arterial nitrite and nitrate concentrations were determined by chemiluminescence before anaesthesia induction (T1), before extracorporeal circulation (T2), following aortic cross clamping (AoX, T3) and its release (T4), after switching off extracorporeal circulation (ECC, T5), following admission to the postoperative care unit (PCU). At these timepoints analyzed were: blood gas parameters, blood concentrations of lactate, hemoglobin and glucose.

Additionally, basic indices of systemic inflammatory response (blood leukocyte count and C-reactive protein, CRP), troponin (cTnI) and creatinine concentrations were assessed postoperatively at 6 hrs, on day 1 and 2.

Results:

Nitrite and nitrate concentrations and MR were comparable between the groups at the time points tested. In all patients, nitrite concentrations temporarily increased before ECC. In group P, the concentrations during reperfusion were lower than before ECC, in group S, the decrease did not occur until the PCU admission. In the entire population, systemic nitrate concentrations decreased between AoX and ECC disconnection. MR was higher in all patients compared to baseline values before and after AoX. Baseline MR correlated with cTnI concentration after surgery. Postoperative leukocyte count, CRP and cTnI concentrations were comparable between the groups. Creatinine concentration was higher in group S on day 2 after surgery.

Conclusions:

1. Propofol- vs. sevoflurane-based anaesthetic regimen for on-pump CABG does not affect systemic nitrite and nitrate concentrations in the immediate perioperative period.
2. Basic indices of systemic inflammatory response and myocardial damage in the early postoperative period are comparable between the patients administered propofol- vs. sevoflurane-based anaesthesia.
3. Baseline nitrite-to nitrate MR correlates with postoperative myocardial damage.

Piśmiennictwo

1. Schoen J., Husemann L., Tiemeyer C., Lueloh A., Sedemund-Adib B., Berger K-U., i in. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2011;106(6):840–50.
2. Krzych LJ., Szurlej D., Bochenek A. Rationale for Propofol Use in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(6):878–85.
3. Jakobsen CJ., Berg H., Hindsholm KB., Faddy N., Sloth E. The Influence of Propofol Versus Sevoflurane Anesthesia on Outcome in 10,535 Cardiac Surgical Procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007;21(5):664–71.
4. Likhvantsev V V., Landoni G., Levikov DI., Grebenchikov OA., Skripkin Y V., Cherpakov RA. Sevoflurane Versus Total Intravenous Anesthesia for Isolated Coronary Artery Bypass Surgery With Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(5):1221–7.
5. Hillis LD., Smith PK., Bittl JA., Bridges CR., Byrne JG., Cigarroa JE., i in. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;124(23):652–735.
6. Bignami E., Landoni G., Gerli C., Testa V., Mizzi A., Fano G., i in. Sevoflurane vs. propofol in patients with coronary disease undergoing mitral surgery: A randomised study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56(4):482–90.
7. Landoni G., Lomivorotov V V., Nigro Neto C., Monaco F., Pasyuga V V., Bradic N., i in. Volatile Anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1214–25.
8. Siracusano L., Girasole V., Piriou V., Mantz J. Sevoflurane and cardioprotection. *Br J Anaesth.* 2008;100(2):278–9.
9. Jovic M., Stancic A., Nenadic D., Cekic O., Nezic D., Milojevic P., i in. Mitochondrial molecular basis of sevoflurane and propofol cardioprotection in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Cell Physiol Biochem.* 2012;29(1–2):131–42.
10. Weitzberg E., Hezel M., Lundberg JO. Implications for Anesthesiology and

- Intensive Care. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1460–75.
11. Lefer DJ. Emerging role of nitrite in myocardial protection. *Arch Pharm Res*. 2009;32(8):1127–38.
 12. Jones SP., Bolli R. The ubiquitous role of nitric oxide in cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;40(1):16–23.
 13. Captur G. Memento for René Favaloro. *Tex Heart Inst J*. 2004;31(1):47–60.
 14. Neumann FJ., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning AP., Benedetto U., i in. Wytyczne ESC/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego (2018). *Kardiologia Polska*. 2018;76(12):1585–664.
 15. Suvorava T., Dao VTV., Bas M., Kojda G. Nitric oxide and the CABG patient. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(2):195–202.
 16. Laffey JG., Boylan JF., Cheng DCH. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2002;97(1):215–52.
 17. Całkosiński I., Dobrzyński M., Całkosińska M., Seweryn E., Bronowicka-Szydełko A., Dzierzba K., i in. [Characterization of an inflammatory response]. *Postępy Hig Med Dosw (Online)*. 2009;63:395–408.
 18. Liangos O., Domhan S., Schwager C., Zeier M., Huber PE., Addabbo F., i in. Whole blood transcriptomics in cardiac surgery identifies a gene regulatory network connecting ischemia reperfusion with systemic inflammation. *PLoS One*. 2010;5(10):1–12.
 19. Squicciarro E., Labriola C., Malvindi PG., Margari V., Guida P., Visicchio G., i in. Prevalence and Clinical Impact of Systemic Inflammatory Reaction After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(6):1682–90.
 20. MacCallum NS., Finney SJ., Gordon SE., Quinlan GJ., Evans TW. Modified Criteria for the Systemic Inflammatory Response Syndrome Improves Their Utility Following Cardiac Surgery. *Chest*. 2014;145(6):1197–203.
 21. Warren OJ., Smith AJ., Alexiou C., Rogers PLB., Jawad N., Vincent C., i in. The Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Part 1-Mechanisms of Pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23(2):223–31.
 22. Videm V., Svennevig JL., Fosse E., Mohr B., Aasen AO. Plasma endotoxin

- concentrations during cardiac surgery may be related to atherosclerosis. *Perfusion*. 2000;15(5):421–6.
23. Boonstra J., Post JA. Molecular events associated with reactive oxygen species and cell cycle progression in mammalian cells. *Gene*. 2004;337(SUPPL.):1–13.
 24. Parolari A., Camera M., Alamanni F., Naliato M., Polvani GL., Agrifoglio M., i in. Systemic Inflammation After On-Pump and Off-Pump Coronary Bypass Surgery: A One-Month Follow-Up. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(3):823–8.
 25. Moncada S., Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol*. 2006;147(SUPPL. 1):193–201.
 26. Tejero J., Shiva S., Gladwin MT. Sources of vascular nitric oxide and reactive oxygen species and their regulation. *Physiol Rev*. 2019;99(1):311–79.
 27. Farah C., Michel LYM., Balligand JL. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(5):292–316.
 28. DeMartino AW., Kim-Shapiro DB., Patel RP., Gladwin MT. Nitrite and nitrate chemical biology and signalling. *Br J Pharmacol*. 2019;176(2):228–45.
 29. Kowalczyk E., Kopff A., Kopff M., Błaszczyk J., Fijałkowski P., Kowalski J. Nitric oxide metabolism. *Wiad Lek*. 2006;59(11–12):889–93.
 30. Nagababu E., Scott A V., Johnson DJ., Goyal A., Lipsitz JA., Barodka VM., i in. The Impact of Surgery and Stored Red Blood Cell Transfusions on Nitric Oxide Homeostasis. *Anesth Analg*. 2016;123(2):274–82.
 31. Kleinbongard P., Dejam A., Lauer T., Jax T., Kerber S., Gharini P., i in. Plasma nitrite concentrations reflect the degree of endothelial dysfunction in humans. *Free Radic Biol Med*. 2006.
 32. Rassaf T., Totzeck M., Hendgen-Cotta UB., Shiva S., Heusch G., Kelm M. Circulating nitrite contributes to cardioprotection by remote ischemic preconditioning. *Circ Res*. 2014;114(10):1601–10.
 33. Giri S., Bose JC., Chandrasekar A., Tiwary BK., Gajalakshmi P., Chatterjee S. Increased Plasma Nitrite and von Willebrand Factor Indicates Early Diagnosis of Vascular Diseases in Chemotherapy Treated Cancer Patients. *Cardiovasc Toxicol*. 2019;19(1):36–47.

34. Mattila JT., Thomas AC. Nitric oxide synthase: Non-canonical expression patterns. *Front Immunol.* 2014;5(OCT):1–5.
35. Lundberg JO., Weitzberg E. NO-synthase independent NO generation in mammals. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;396(1):39–45.
36. Waltz P., Escobar D., Botero AM., Zuckerbraun BS. Nitrate/Nitrite as Critical Mediators to Limit Oxidative Injury and Inflammation. *Antioxidants Redox Signal.* 2015;23(4):328–39.
37. Weitzberg E., Hezel M., Lundberg JO. Nitrate-Nitrite-Nitric Oxide Pathway Implications. *Anesthesiology.* 2010;113(6):1460–75.
38. James PE., Willis GR., Allen JD., Winyard PG., Jones AM. Nitrate pharmacokinetics: Taking note of the difference. *Nitric Oxide - Biol Chem.* 2015;48(3):44–50.
39. Carlström M., Liu M., Yang T., Zollbrecht C., Huang L., Peleli M., i in. Cross-talk between Nitrate-Nitrite-NO and NO Synthase Pathways in Control of Vascular NO Homeostasis. *Antioxidants Redox Signal.* 2015;23(4):295–306.
40. Fernando V., Zheng X., Walia Y., Sharma V., Letson J., Furuta S. S-nitrosylation: An emerging paradigm of redox signaling. *Antioxidants.* 2019;8(9).
41. Shiva S. Mitochondria as metabolizers and targets of nitrite. *Nitric Oxide - Biol Chem.* 2010;22(2):64–74.
42. Gladwin MT., Kim-Shapiro DB. Nitric oxide caught in traffic. *Nature.* 2012;491(7424):344–5.
43. Walford G., Loscalzo J. Nitric oxide in vascular biology. *J Thromb Haemost.* 2003;1(10):2112–8.
44. Fukai T., Siegfried MR., Ushio-Fukai M., Cheng Y., Kojda G., Harrison DG. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *J Clin Invest.* 2000;105(11):631–1639.
45. Drummond GR., Cai H., Davis ME., Ramasamy S., Harrison DG. Transcriptional and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by hydrogen peroxide. *Circ Res.* 2000;86(3):347–54.
46. Murad F. Nitric oxide and cyclic GMP in cell signaling and drug development. *N*

- Engl J Med. 2006;355(19):2003–11.
47. Horowitz A., Menice CB., Laporte R., Morgan KG. Mechanisms of smooth muscle contraction. *Physiol Rev.* 1996;76(4):967–1003.
 48. Calvert JW., Lefer DJ. Myocardial protection by nitrite. *Cardiovasc Res.* 2009;83(2):195–203.
 49. Busse LW., Barker N., Petersen C. Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery-review of pathophysiology and update of treatment options. *Crit Care.* 2020;24(1):1–11.
 50. Gill R., Kuriakose R., Gertz ZM., Salloum FN., Xi L., Kukreja RC. Remote ischemic preconditioning for myocardial protection: update on mechanisms and clinical relevance. *Mol Cell Biochem.* 2015;402(1–2):41–9.
 51. Erzurum SC., Ghosh S., Janocha AJ., Xu W., Bauer S., Bryan NS., i in. Higher blood flow and circulating NO products offset high-altitude hypoxia among Tibetans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(45):17593–8.
 52. Zweier JL., Wang P., Samouilov A., Kuppusamy P. Enzyme-independent formation of nitric oxide in biological tissues. *Nat Med.* 1995;1(8):804–9.
 53. Haugaa H., Gómez H., Maberry DR., Holder A., Ogundele O., Quintero AMB., i in. Effects of inhalation of low-dose nitrite or carbon monoxide on post-reperfusion mitochondrial function and tissue injury in hemorrhagic shock swine. *Crit Care.* 2015;19(1):1–12.
 54. Perlman DH., Bauer SM., Ashrafian H., Bryan NS., Garcia-Saura MF., Lim CC., i in. Mechanistic insights into nitrite-induced cardioprotection using an integrated metabolomic/proteomic approach. *Circ Res.* 2009;104(6):796–804.
 55. Mathie RT., Ohri SK., Keogh BE., Williams J., Siney L., Griffith TM. Nitric oxide activity in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(5):1394–5.
 56. Lanzarone E., Gelmini F., Fumero A., Carini M., Costantino ML., Fumero R., i in. Preservation of endothelium nitric oxide release during beating heart surgery with respect to continuous flow cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2010;25(2):57–64.
 57. Viaro F., Baldo CF., Capellini VK., Celotto AC., Bassetto S., Rodrigues AJ., i in. Plasma nitrate/nitrite (NOx) is not a useful biomarker to predict inherent

- cardiopulmonary bypass inflammatory response. *J Card Surg.* 2008;23(4):336–8.
58. Schulze C., Conrad N., Schütz A., Egi K., Reichenspurner H., Reichart B., i in. Reduced Expression of Systemic Proinflammatory Cytokines after Off-Pump versus Conventional Coronary Artery Bypass Grafting. 2000:364–9.
 59. Hayashi Y., Sawa Y., Fukuyama N., Nakazawa H., Matsuda H. Inducible nitric oxide production is an adaptation to cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(1):149–55.
 60. Cuthbertson BH., Stott SA., Webster NR. Exhaled nitric oxide as a marker of lung injury in coronary artery bypass surgery. *Br J Anaesth.* 2002;89(2):247–50.
 61. Carvalho AR., Ichinose F., Schettino IA., Hess D., Rojas J., Giannella-Neto A., i in. Tidal lung recruitment and exhaled nitric oxide during coronary artery bypass grafting in patients with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2011;189(6):499–509.
 62. Brett SJ., Quinlan GJ., Mitchell J., Pepper JR., Evans TW. Production of nitric oxide during surgery involving cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1998;26(2):272–8.
 63. Ihnken K., Winkler A., Schlensak C., Sarai K., Neidhart G., Unkelbach U., i in. Normoxic cardiopulmonary bypass reduces oxidative myocardial damage and nitric oxide during cardiac operations in the adult. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(2):327–34.
 64. Toprak V., Şirin BH., Tok D., Özbilgin K., Saribülbül O. The effect of cardiopulmonary bypass on the expression of inducible nitric oxide synthase, endothelial nitric oxide synthase, and vascular endothelial growth factor in the internal mammary artery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;20(1):63–7.
 65. Hinz J., Schöndorf D., Bireta C., Lipke C., Moerer O., Bergmann I., i in. The eNOS 894G/T gene polymorphism and its influence on early and long-term mortality after on-pump cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8(1):1–7.
 66. Ruvolo G., Speziale G., Greco E., Tritapepe L., Mollace V., Nistico G., i in. Cardiothoracic Surgery cardiopulmonary bypass. 1995:651–4.
 67. Lema G., Urzua J., Jalil R., Canessa R., Vogel A., Moran S., i in. Decreased Nitric Oxide Products in the Urine of Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J*

Cardiothorac Vasc Anesth. 2009;23(2):188–94.

68. Pinto A., Immohr MB., Jahn A., Jenke A., Boeken U., Lichtenberg A., i in. The extracellular isoform of superoxide dismutase has a significant impact on cardiovascular ischaemia and reperfusion injury during cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2016;50(6):1035–44.
69. Fischer UM., Schindler R., Brixius K., Mehlhorn U., Bloch W. Extracorporeal Circulation Activates Endothelial Nitric Oxide Synthase in Erythrocytes. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(6):2000–3.
70. Hayashi Y., Sawa Y., Nishimura M., Fukuyama N., Ichikawa H., Ohtake S., i in. Peroxynitrite, a product between nitric oxide and superoxide anion, plays a cytotoxic role in the development of post-bypass systemic inflammatory response. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2004;26(2):276–80.
71. Kirov H., Schwarzer M., Neugebauer S., Faerber G., Diab M., Doenst T. Metabolomic profiling in patients undergoing Off-Pump or On-Pump coronary artery bypass surgery. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):1–8.
72. Larsen R. *Anestezjologia. III. EDRA URBAN & PARTNER*; 2013.
73. Kaplan J. *Kaplan's Cardiac Anesthesia*, 7th Edition. 2017.
74. Fan W., Liu Q., Zhu X., Wu Z., Li D., Huang F., i in. Regulatory effects of anesthetics on nitric oxide. *Life Sci.* 2016;151:76–85.
75. Li S., Xu J., Yao W., Li H., Liu Q., Xiao F., i in. Sevoflurane pretreatment attenuates TNF- α -induced human endothelial cell dysfunction through activating eNOS/NO pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;460(3):879–86.
76. Wang L., Wu B., Sun Y., Xu T., Zhang X., Zhou M., i in. Translocation of protein kinase C isoforms is involved in propofol-induced endothelial nitric oxide synthase activation. *Br J Anaesth.* 2010;104(5):606–12.
77. Xia Z., Luo T., Liu HM., Wang F., Xia ZY., Irwin MG., i in. L-arginine enhances nitrative stress and exacerbates tumor necrosis factor- α toxicity to human endothelial cells in culture: Prevention by propofol. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010;55(4):358–67.
78. Gao J., Zhao WX., Zhou LJ., Zeng BX., Yao SL., Liu D., i in. Protective effects of propofol on lipopolysaccharide-activated endothelial cell barrier dysfunction.

Inflamm Res. 2006;55(9):385–92.

79. Liu W., Zhu H., Fang H. Propofol Potentiates Sevoflurane-Induced Inhibition of Nuclear Factor- κ B-Mediated Inflammatory Responses and Regulation of Mitogen-Activated Protein Kinases Pathways via Toll-like Receptor 4 Signaling in Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Mic. *Am J Med Sci.* 2017;354(5):493–505.
80. Delogu G., Antonucci A., Signore M., Marandola M., Tellan G., Ippoliti F. Plasma levels of IL-10 and nitric oxide under two different anaesthesia regimens. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22(6):462–6.
81. Ballester M., Llorens J., Garcia-De-La-Asuncion J., Perez-Griera J., Tebar E., Martinez-Leon J., i in. Myocardial oxidative stress protection by sevoflurane vs. propofol: A Randomised controlled study in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28(12):874–81.
82. Wang C., Qiao S., Hong L., Sun J., Che T., An J., i in. NOS cofactor tetrahydrobiopterin contributes to anesthetic preconditioning induced myocardial protection in the isolated ex vivo rat heart. *Int J Mol Med.* 2020;45(2):615–22.
83. Zaugg M., Lucchinetti E., Spahn DR., Pasch T., Schaub MC. Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial KATP channels via multiple signaling pathways. *Anesthesiology.* 2002;97(1):4–14.
84. Riess ML., Kevin LG., McCormick J., Jiang MT., Rhodes SS., Stowe DF. Anesthetic preconditioning: The role of free radicals in sevoflurane-induced attenuation of mitochondrial electron transport in guinea pig isolated hearts. *Anesth Analg.* 2005;100(1):46–53.
85. Lamberts RR., Onderwater G., Hamdani N., Vreden MJA., Steenhuisen J., Eringa EC., i in. Reactive oxygen species-induced stimulation of 5'amp-activated protein kinase mediates sevoflurane-induced cardioprotection. *Circulation.* 2009;120(SUPPL. 1):10–5.
86. Novalija E., Fujita S., Kampine JP., Stowe DF. Sevoflurane mimics ischemic preconditioning effects on coronary flow and nitric oxide release in isolated hearts. *Anesthesiology.* 1999;91(3):701–12.
87. Cao J., Xie H., Sun Y., Zhu J., Ying M., Qiao S., i in. Sevoflurane post-

- conditioning reduces rat myocardial ischemia reperfusion injury through an increase in NOS and a decrease in phosphorylated NHE1 levels. *Int J Mol Med*. 2015;36(6):1529–37.
88. Qiao S gang., Sun Y., Sun B., Wang A., Qiu J., Hong L., i in. Sevoflurane postconditioning protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by restoring autophagic flux via an NO-dependent mechanism. *Acta Pharmacol Sin*. 2019;40(1):35–45.
 89. Lemoine S., Zhu L., Gress S., Gérard JL., Allouche S., Hanouz JL. Mitochondrial involvement in propofol-induced cardioprotection: An in vitro study in human myocardium. *Exp Biol Med*. 2016;241(5):527–38.
 90. Sun HY., Xue FS., Xu YC., Li CW., Xiong J., Liao X., i in. Propofol improves cardiac functional recovery after ischemia-reperfusion by upregulating nitric oxide synthase activity in the isolated rat hearts. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(24):3048–54.
 91. Piknova B., Park JW., Cassel KS., Gilliard CN., Schechter AN. Measuring nitrite and nitrate, metabolites in the nitric oxide pathway, in biological materials using the chemiluminescence method. *J Vis Exp*. 2016;2016(118):1–7.
 92. Barry AE., Chaney MA., London MJ. Anesthetic Management during Cardiopulmonary Bypass: A Systematic Review. *Anesth Analg*. 2015;120(4):749–69.
 93. O’Gara B., Subramaniam B., Shaefi S., Mueller A., Banner-Goodspeed V., Talmor D. Anesthetics to Prevent Lung Injury in Cardiac Surgery (APLICS): A protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019;20(1):1–8.
 94. Landoni G., Guarracino F., Cariello C., Franco A., Baldassarri R., Borghi G., i in. Volatile compared with total intravenous anaesthesia in patients undergoing high-risk cardiac surgery: a randomized multicentre study. *Br J Anaesth*. 2014;113(6):955–63.
 95. Minamishima S., Kida K., Tokuda K., Wang H., Sips PY., Kosugi S., i in. Inhaled nitric oxide improves outcomes after successful cardiopulmonary resuscitation in mice. *Circulation*. 2011;124(15):1645–53.
 96. Alonso de Vega JM., Díaz J., Serrano E., Carbonell LF. Oxidative stress in

- critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 2002;30(8):1782–6.
97. Maass DL., White J., Horton JW. Nitric oxide donors alter cardiomyocyte cytokine secretion and cardiac function. *Crit Care Med.* 2005;33(12):2794–803.
 98. Gonzalez FM., Shiva S., Vincent PS., Ringwood LA., Hsu LY., Hon YY., i in. Nitrite anion provides potent cytoprotective and antiapoptotic effects as adjunctive therapy to reperfusion for acute myocardial infarction. *Circulation.* 2008;117(23):2986–94.
 99. Allen JD., Miller EM., Schwark E., Robbins JL., Duscha BD., Annex BH. Plasma nitrite response and arterial reactivity differentiate vascular health and performance. *Nitric Oxide - Biol Chem.* 2009;20(4):231–7.
 100. Baker JE., Su J., Fu X., Hsu A., Gross GJ., Tweddell JS., i in. Nitrite confers protection against myocardial infarction: Role of xanthine oxidoreductase, NADPH oxidase and KATP channels. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;43(4):437–44.
 101. Jones DA., Khambata RS., Andiapan M., Rathod KS., Mathur A., Ahluwalia A. Intracoronary nitrite suppresses the inflammatory response following primary percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2017;103(7):521–9.
 102. Toomasian JM., Jeakle MMP., Langley MW., Poling CJ., Lautner G., Lautner-Csorba O., i in. Nitric Oxide Attenuates the Inflammatory Effects of Air During Extracorporeal Circulation. *ASAIO J.* 2020;66(7):818–24.
 103. Morita K., Ihnken K., Buckberg GD., Sherman MP., Ignarro LJ. Pulmonary vasoconstriction due to impaired nitric oxide production after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(6):1775–80.
 104. Törnberg DC., Angdin M., Settergen G., Liska J., Lundberg JO., Weitzberg E. Exhaled nitric oxide before and after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass - Response to acetylcholine and nitroglycerin. *Br J Anaesth.* 2005;94(2):174–80.
 105. Tsikas D., Suttmöller K., Maassen M., Nacke M., Böhmer A., Mitschke A., i in. Even and carbon dioxide independent distribution of nitrite between plasma and erythrocytes of healthy humans at rest. *Nitric Oxide - Biol Chem.* 2013.
 106. Tsikas D., Jordan J., Engeli S. Blood pressure-lowering effects of propofol or sevoflurane anaesthesia are not due to enhanced nitric oxide formation or

- bioavailability. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(6):1030–3.
107. Mendez D., De La Cruz JP., Arrebola MM., Guerrero A., González-Correa JA., García-Temboury E., i in. The effect of propofol on the interaction of platelets with leukocytes and erythrocytes in surgical patients. *Anesth Analg*. 2003;96(3):713–9.
 108. Yang Y., Li S., Qu Y., Wang X., An W., Li Z., i in. Nitrate partially inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation by maintaining mitochondrial function. *J Int Med Res*. 2020;48(2).
 109. Engin AB., Engin A. *Obesity and Lipotoxicity*. vol. 960. Cham: Springer International Publishing; 2017.
 110. Aroor AR., Jia G., Sowers JR. Cellular mechanisms underlying obesity-induced arterial stiffness. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;314(3):R387–98.
 111. Ma WQ., Sun XJ., Wang Y., Han XQ., Zhu Y., Liu NF. Does body mass index truly affect mortality and cardiovascular outcomes in patients after coronary revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft? A systematic review and network meta-analysis. *Obes Rev*. 2018;19(9):1236–47.
 112. Eriksson KE., Yang T., Carlström M., Weitzberg E. Organ uptake and release of inorganic nitrate and nitrite in the pig. *Nitric Oxide - Biol Chem*. 2018.
 113. Allen JD., Cobb FR., Gow AJ. Regional and whole-body markers of nitric oxide production following hyperemic stimuli. *Free Radic Biol Med*. 2005;38(9):1164–9.
 114. Dhingra D., Bhankher A. Behavioral and biochemical evidences for antidepressant-like activity of palmitine in mice subjected to chronic unpredictable mild stress. *Pharmacol Reports*. 2014;66(1):1–9.
 115. Xue W., Li Y., Li J., Yan L., Yang F. Endothelium-dependent relaxation induced by etomidate in the aortas of insulin-resistant rats. *Arch Med Sci*. 2018;14(5):1155–62.
 116. Shirozu K., Akata T., Yoshino J., Setoguchi H., Morikawa K., Hoka S. The mechanisms of the direct action of etomidate on vascular reactivity in rat mesenteric resistance arteries. *Anesth Analg*. 2009;108(2):496–507.
 117. Almeida LEF., Kamimura S., Nettleton MY., de Souza Batista CM., Walek E.,

- Khaibullina A., i in. Blood collection vials and clinically used intravenous fluids contain significant amounts of nitrite. *Free Radic Biol Med.* 2017;108(April):533–41.
118. Li J., Hajarizadeh H., La Rosa CA., Rohrer MJ., Vander Salm TJ., Cutler BS. Heparin and protamine stimulate the production of nitric oxide. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1996;37(5):445–52.
 119. Baldus S., Rudolph V., Roiss M., Ito WD., Rudolph TK., Eiserich JP., i in. Heparins increase endothelial nitric oxide bioavailability by liberating vessel-immobilized myeloperoxidase. *Circulation.* 2006;113(15):1871–8.
 120. Adam M., Gajdova S., Kolarova H., Kubala L., Lau D., Geisler A., i in. Red blood cells serve as intravascular carriers of myeloperoxidase. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;74:353–63.
 121. Rudolph TK., Wipper S., Reiter B., Rudolph V., Coym A., Detter C., i in. Myeloperoxidase deficiency preserves vasomotor function in humans. *Eur Heart J.* 2012;33(13):1625–34.
 122. Dembny KD., Roza AM., Johnson C., Adams MB., Pieper GM. Heparin interferes with the determination of plasma nitric oxide by inhibition of enzymatic conversion of nitrate to nitrite by nitrate reductase. *Clin Chim Acta.* 1998;275(1):107–14.
 123. Gandhi SK., Rich DQ., Ohman-Strickland PA., Kippen HM., Gow A. Plasma nitrite is an indicator of acute changes in ambient air pollutant concentrations. *Inhal Toxicol.* 2014;26(7):426–34.
 124. Modun D., Krnic M., Vukovic J., Kokic V., Kukoc-Modun L., Tsikas D., i in. Plasma nitrite concentration decreases after hyperoxia-induced oxidative stress in healthy humans. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2012;32(5):404–8.
 125. Hamanaka S., Tanemoto K., Inagaki E., Yamasawa T., Yoshida K., Mochizuki S., i in. Direct measurement of nitric oxide during experimental cardiopulmonary bypass. *J Int Med Res.* 2005;33(3):295–300.
 126. Arkovitz MS., Szabó C., Garcia VF., Wong HR., Wispé JR. Differential effects of hyperoxia on the inducible and constitutive isoforms of nitric oxide synthase in the lung. *Shock.* 1997;7(5):345–50.

127. Fleming RE., Whitman IP., Gitlin JD. Induction of ceruloplasmin gene expression in rat lung during inflammation and hyperoxia. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol.* 1991;260(2 4-1).
128. Cabigas BP., Su J., Hutchins W., Shi Y., Schaefer RB., Recinos RF., i in. Hyperoxic and hyperbaric-induced cardioprotection: Role of nitric oxide synthase 3. *Cardiovasc Res.* 2006;72(1):143–51.
129. Bochenek A., Religa Z., Spyt TJ., Mistarz K., Bochenek A., Zembala M., i in. Protective influence of pretreatment with allopurinol on myocardial function in patients undergoing coronary artery surgery. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 1990;4(10):538–42.
130. Castelli P., Condemi AM., Brambillasca C., Fundarò P., Botta M., Lemma M., i in. Improvement of Cardiac Function by Allopurinol in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;25(1):119–25.
131. Ishibe Y., Liu R., Hirosawa J., Kawamura K., Yamasaki K., Saito N. Exhaled nitric oxide level decreases after cardiopulmonary bypass in adult patients. *Crit Care Med.* 2000;28(12):3823–7.
132. Wang WJ., Zhou JH., He GL., Wu QL., Gao W., Sun JH., i in. Correlation Between Flow-Mediated Dilatation of the Brachial Artery and Serum Endothelial Biomarkers in the Evaluation of Acute Endothelial Injury After Cardiopulmonary Bypass. *J Ultrasound Med.* 2017;36(3):631–8.
133. Vermeulen Windsant IC., de Wit NCJ., Sertorio JTC., van Bijnen AA., Ganushchak YM., Heijmans JH., i in. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage. *Front Physiol.* 2014;5 AUG(September):1–9.
134. Žunić G., Čolić M., Vučeljić M. Nitrite to nitrate molar ratio is inversely proportional to oxidative cell damages and granulocytic apoptosis at the wound site following cutaneous injury in rats. *Nitric Oxide - Biol Chem.* 2009;20(4):264–9.
135. Kalimeris K., Kouni S., Kostopanagiotou G., Nomikos T., Fragopoulou E., Kakisis J., i in. Cognitive function and oxidative stress after carotid endarterectomy: Comparison of propofol to sevoflurane anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(6):1246–52.

136. Budic I., Pavlovic D., Kocic G., Cvetkovic T., Simic D., Basic J., i in. Biomarkers of oxidative stress and endothelial dysfunction: After tourniquet release in children. *Physiol Res.* 2011;60(SUPPL.1).
137. Corcoran TB., O'Shea A., Engel A., Shorten GD. The influence of propofol on P-selectin expression and nitric oxide production in re-oxygenated human umbilical vein endothelial cells. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50(3):348–54.
138. Mouithys-Mickalad A., Hans P., Deby-Dupont G., Hoebeke M., Deby C., Lamy M. Propofol reacts with peroxynitrite to form a phenoxyl radical: Demonstration by electron spin resonance. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;249(3):833–7.
139. Yang J., Gonon AT., Sjöquist PO., Lundberg JO., Pernow J. Arginase regulates red blood cell nitric oxide synthase and export of cardioprotective nitric oxide bioactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(37):15049–54.
140. Varga S., Juhász L., Gál P., Bogáts G., Boros M., Palásthy Z., i in. Neuronal Nitric Oxide Mediates the Anti-Inflammatory Effects of Intestinal Ischemic Preconditioning. *J Surg Res.* 2019;244:241–50.
141. Lozano FS., López-Novoa JM., Rodriguez JM., Barros MB., García-Criado FJ., Nicolás JL., i in. Exogenous nitric oxide modulates the systemic inflammatory response and improves kidney function after risk-situation abdominal aortic surgery. *J Vasc Surg.* 2005;42(1):129–39.
142. Aboo Bakkar Z., Fulford J., Gates PE., Jackman SR., Jones AM., Bond B., i in. Prolonged forearm ischemia attenuates endothelium-dependent vasodilatation and plasma nitric oxide metabolites in overweight middle-aged men. *Eur J Appl Physiol.* 2018;118(8):1565–72.
143. Nair A., Khan S., Omar S., Pei XQ., McNeill K., Chowienczyk P., i in. Remote ischaemic preconditioning suppresses endogenous plasma nitrite during ischaemia–reperfusion: a randomized controlled crossover pilot study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(7):1416–23.
144. Zinchuk V., Zhadko D. Association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism with blood oxygen transport. *Nitric Oxide.* 2019;84:45–9.
145. Bonaventura C., Henkens R., Alayash AI., Banerjee S., Crumbliss AL. Molecular controls of the oxygenation and redox reactions of hemoglobin. *Antioxidants*

Redox Signal. 2013;18(17):2298–313.

146. Hathazi D., Scurtu F., Bischin C., Mot A., Attia AAA., Kongsted J., i in. The reaction of oxy hemoglobin with nitrite: Mechanism, antioxidant-modulated effect, and implications for blood substitute evaluation. *Molecules*. 2018;23(2):1–16.
147. Recchia FA., Vogel TR., Hintze TH. NO metabolites accumulate in erythrocytes in proportion to carbon dioxide and bicarbonate concentration. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2000;279(2):H852–6.
148. Irie H., Tatsumi T., Takamiya M., Zen K., Takahashi T., Azuma A., i in. Carbon dioxide-rich water bathing enhances collateral blood flow in ischemic hindlimb via mobilization of endothelial progenitor cells and activation of NO-cGMP system. *Circulation*. 2005;111(12):1523–9.
149. Himeno M., Ishibashi T., Nakano S., Furuya K., Yoshida J., Kigoshi T., i in. Implication of steady state concentrations of nitrite and nitrate metabolites of nitric oxide in plasma and whole blood in healthy human subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004;31(9):591–6.
150. Fujioka S., Mizumoto K., Okada K. A decreased serum concentration of nitrite/nitrate correlates with an increased plasma concentration of lactate during and after major surgery. *Surg Today*. 2000;30(10):871–4.
151. Ormerod JOM., Arif S., Mukadam M., Evans JDW., Beadle R., Fernandez BO., i in. Short-Term Intravenous Sodium Nitrite Infusion Improves Cardiac and Pulmonary Hemodynamics in Heart Failure Patients. *Circ Hear Fail*. 2015;8(3):565–71.
152. Lauer T., Preik M., Rassaf T., Strauer BE., Deussen A., Feelisch M., i in. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(22):12814–9.
153. Sasson L., Ureche A., Manolache G., Ciubotaru A., Borer JS., Schachner A. Nitric oxide synthase inhibitor (MTR-105) during open-heart surgery: A pilot double-blind placebo-controlled study of hemodynamic effects and safety. *Cardiology*. 2008;111(3):181–7.

154. Shi Y., Wang W. Application of different anesthetic methods in coronary artery bypass grafting and the effect on postoperative outcome. *Exp Ther Med*. 2019;17(1):695–700.
155. Lindholm EE., Aune E., Seljeflot I., Otterstad JE., KirkebØen KA. Biomarkers of inflammation in major vascular surgery: A prospective randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59(6):773–87.
156. Potočnik I., Janković VN., Šostarič M., Jerin A., Štupnik T., Skitek M., i in. Antiinflammatory effect of sevoflurane in open lung surgery with one-lung ventilation. *Croat Med J*. 2014;55(6):628–37.
157. Thielmann M., Sharma V., Al-Attar N., Bulluck H., Bisleri G., Bunge JJH., i in. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Peri-operativemyocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J*. 2017;38(31):2392–411.
158. Bignami E., Guarnieri M., Pieri M., De Simone F., Rodriguez A., Cassarà L., i in. Volatile anaesthetics added to cardiopulmonary bypass are associated with reduced cardiac troponin. *Perfus (United Kingdom)*. 2017;32(7):547–53.
159. Law-Koune JD., Raynaud C., Liu N., Dubois C., Romano M., Fischler M. Sevoflurane-Remifentanil Versus Propofol-Remifentanil Anesthesia at a Similar Bispectral Level for Off-Pump Coronary Artery Surgery: No Evidence of Reduced Myocardial Ischemia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006;20(4):484–92.
160. Kwon., Park., Lee., Oh., Lee., Min. Effects of Volatile versus Total Intravenous Anesthesia on Occurrence of Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery. *J Clin Med*. 2019;8(11):1999.
161. Gramlich Y., Daiber A., Buschmann K., Oelze M., Vahl CF., Münzel T., i in. Oxidative stress in cardiac tissue of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: The effects of overweight and obesity. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018.
162. Allaouchiche B., Debon R., Goudable J., Chassard D., Duflo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg*. 2001;93(4):981–5.

163. Pretto P., Martins GF., Biscaro A., Kruczan DD., Jessen B. Infarto do miocárdio perioperatório em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Brazilian J Cardiovasc Surg.* 2015;30(1):49–54.
164. Santo LS De., Moscariello C., Zebele C. Implications of obesity in cardiac surgery: Pattern of referral, physiopathology, complications, prognosis. *J Thorac Dis.* 2018;10(7):4532–9.
165. Patel NN., Toth T., Jones C., Lin H., Ray P., George SJ., i in. Prevention of post-cardiopulmonary bypass acute kidney injury by endothelin A receptor blockade. *Crit Care Med.* 2011;39(4):793–802.
166. Neghab M., Amiri F., Soleimani E., Yousefinejad S., Hassanzadeh J. Toxic responses of the liver and kidneys following occupational exposure to anesthetic gases. *EXCLI J.* 2020;19:418–29.
167. Ammar AS., Mahmoud KM. Comparative effect of propofol versus sevoflurane on renal ischemia/reperfusion injury after elective open abdominal aortic aneurysm repair. *Saudi J Anaesth.* 2016;10(3):301–7.
168. Yoo YC., Yoo KJ., Lim BJ., Jun JH., Shim JK., Kwak YL. Propofol attenuates renal ischemia-reperfusion injury aggravated by hyperglycemia. *J Surg Res.* 2013;183(2):783–91.
169. Sánchez-Conde P., Rodríguez-López JM., Nicolás JL., Lozano FS., García-Criado FJ., Cascajo C., i in. The comparative abilities of propofol and sevoflurane to modulate inflammation and oxidative stress in the kidney after aortic cross-clamping. *Anesth Analg.* 2008;106(2):371–8.
170. Li H., Weng Y., Yuan S., Liu W., Yu H., Yu W. Effect of sevoflurane and propofol on acute kidney injury in pediatric living donor liver transplantation. *Ann Transl Med.* 2019;7(14):340–340.
171. Kwon J-T., Jung T-E., Lee D-H. Predictive risk factors of acute kidney injury after on-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Transl Med.* 2019;7(3):44–44.