

## VPLYV SUPLEMENTÁCIE KREATÍNFOSFÁTU NA POOPERAČNÝ PRIEBEH U KARDIOCHIRURGICKÉHO PACIENTA – PREZENTÁCIA VÝSLEDKOV 4-ROČNEJ ŠTÚDIE

Sivčo M., Sabol F., Toporcer T., Kolesár A., Ledecký M.

*Klinika srdcovej chirurgie UPJŠ LF a VÚSCH a.s., Košice*

**Cieľ** Schopnosť ochrany kardiomyocytov počas kardiochirurgických operácií zohráva významnú rolu k poskytnutiu optimálnej pooperačnej liečby a k zníženiu výskytu srdcových porúch, ktoré predlžujú dobu rekonvalescencie a zvyšujú pooperačnú mortalitu. Optimalizovanie operačných postupov, či skúmanie jednotlivých látok potencionálne prospešných k ochrane srdcového svalu, vystupujú v dnešnej dobe do popredia jednotlivých štúdií.

**Materiál a Metodika** Kreatínfosfátová suplementácia počas srdcovej zástavy v priebehu operačného výkonu, s cieľom ochrany srdcovosvalových buniek, sa v našom ústave uskutočňuje už viac rokov. Predstavujeme retrospektívnu štúdiu obsahujúcu vzorku 500 pacientov, u ktorých boli sledované rozličné skupiny parametrov hodnotiacich pooperačný stav pacientov. Kreatínfosfátové nasycovanie myokardiálnych buniek sa uskutočňovalo metódou obohacovania kardioplegického roztoku.

**Výsledky** Ako operačný výkon bola zvolená náhrada aortálnej chlopne cestou mediálnej sternotómie, pri ktorom nemali pacienti iné závažné koronárne postihnutia či fibrilácie predsieni vhodné k MAZE procedúre (chirurgickej liečby fibrilácie predsieni). Medzi hlavné pozorovacie parametre, na ktorých sme sledovali vplyv suplementácie kreatínfosfátu, sme zaradili napríklad početnosť srdcových dysrytmii po kardiochirurgickom výkone, hodnoty kardiošpecifických enzýmov, pooperačnú kinetiku myokardu, dĺžku operačného výkonu či dĺžku hospitalizácie.

**Diskusia** Hypotéza bola zostavená na základe vizualizácie získaných údajov. Skúmanie našich hypotéz sme vykonali Wilcoxonovým signet rank testom, v prípade ak parametre nadobúdali kvantifikovateľné hodnoty. Hypotézy týkajúce sa parametrov nadobúdajúcich nečíselné hodnoty sme otestovali Pearsonovým chi-kvadrátovým testom a Fisherovým exaktným testom.

**Záver** Na základe nami získaných informácií vyvedených z tejto štúdie, nepoukazujeme na benefit suplementácie kreatínfosfátu, ako možnej kardioprotekčnej metódy, počas náhrad aortálnych chlopní.

**Príučové slová:** kreatínfosfát, dysrytmie, kardiošpecifické enzýmy, kardiochirurgia

### Úvod

Prvé koncepty chemickej kardioplégie, ochrany srdcového myokardu či využitia techniky lokálneho podchladenia srdca, siahajú až do roku 1955. Koncom sedemdesiatych a začiatkom osemdesiatych rokov 20. storočia bol predstavený koncept studenej hyperkalemickej krvnej kardioplégie. Myokardiálny edém po celkovej ischémii kardiomyocytov môže byť redukovaný pomocou mnohých typov stratégie, ktoré zahŕňujú úpravu podmienok podania a zloženia roztokov kardioplégie. Prvé pozorovania a objavy kreatínfosfátu vieme časovo zaradiť k roku 1927 a jeho využitie ako zdroj rýchlej energie pre svalové či nervové bunky patria už celé desaťročia k témam odborných štúdií renomovaných univerzít. Táto substancia slúži ako rýchly zdroj voľného ATP (adenozintrifosfát). Cyklickou kontraktilitou srdcového svalu sa skonzumuje väčšina ATP využitých srdcom, 10 až 15 % je potrebných k udržateľnosti koncentračných gradientov naprieč bunkovou membránou, zvyšné percentá sú využívané pri vychytávaní a uvoľňovaní vápnika mitochondriami, syntézou triglyceridov, rozpadom a regeneráciou glykogénu [1].

### Cieľ

Smerovanie tohto výskumu bolo zamierené na zistenie schopnosti pozitívneho ovplyvnenia srdcovosvalových buniek a prevodového systému srdca, potencionálne kardioprotekčným mechanizmom suplementácie kreatínfosfátu počas kardiochirurgických výkonov [5].

### Materiál a metodika

Na štúdium vplyvu suplementácie kreatínfosfátu na pooperačný priebeh u kardiochirurgických pacientov sme uskutočnili na Klinike srdcovej chirurgie Východoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb retrospektívnu štúdiu. Do tejto štúdie sme zahrnuli vzorku 500 pacientov podstupujúcich kardiochirurgický operačný výkon. K unifikácii dát, zníženiu možných odchýlok vplyvom rozdielnosti operačných postupov a primárnej choroby, sme sa rozhodli pozorovať skúmanú hypotézu u pacientov podstupujúcich náhradu aortálnej chlopne. Všetkých 500 pacientov prezentovaných v nasledujúcich riadkoch bolo elektívne naplánovaných na operačný výkon, podstúpili predoperačnú prípravu a pri uskutočnených operačných výkonoch neboli pozorované žiadne značné odchýlky.

Medzi hlavné etiologické činitele aortálnej stenózy patrili senilné degeneratívne kalcifikované poškodenie chlopne a poreumatická aortálna skleróza. Žiaden z pacientov nemal dokumentované závažné koronárne postihnutie vhodné na revaskularizáciu ani iné významné chlopňové chyby, počas operačných výkonov nedošlo k MAZE procedúram ako chirurgickej terapii fibrilácie predsieni. Skúmaný súbor sme rozdelili na dve porovnávacie skupiny po 250 pacientov. Prvá skupina pacientov podstúpila operačný výkon v období od júla 2012 do júla roku 2015. Táto skupina predstavovala skupinu, v ktorej nedošlo k podaniu kreatínfosfátu do kardioplegického roztoku. Druhá skupina tejto štúdie zahŕňala pacientov, u ktorých bol uskutočnený operačný výkon náhrady aortálnej chlopne s

využitím mimotelového obehu, pri ktorom bol kardioplegický roztok obohatený o kreatínfosfát.

K aplikácii tejto látky sme využívali kardioplegický roztok priamo podávaný do koronárnych artérií. Týmto mechanizmom došlo k optimálnemu nasycovaniu myokardiálnych buniek srdca a znížilo sa riziko a vedľajšie účinky systémovej aplikácie tejto substancie. Kardioplegický roztok obohatený o kreatínfosfát sme podávali každých 20 minút od začatia srdcovej zástavy vrátane samotného uskutočnenia asystólie v množstve prepočítanom na telesnú hmotnosť pacienta.

Na základe charakteristiky vplyvu kreatínfosfátu na svalové bunky sme si vybrali parametre, ktoré sme skúmali a porovnávali medzi oboma skupinami. V rámci predoperačného obdobia sme zaznamenávali hodnotu kinetiky myokardu, predoperačný srdcový rytmus, pohlavie pacienta, hodnoty BMI a veku. V rámci operačného výkonu sme sledovali dĺžku trvania kardiopulmonálneho bajpasu, čas aortálnej svorky, dĺžku reperfúzie a typ zavedenia ventu. Ďalším veľmi významným parametrom bolo sledovanie navodenia akcie srdca po srdcovej zástave a nutnosť elektrickej kardioverzie. V skorom pooperačnom období, predstavujúcom obdobie troch dní po operačnom výkone, sme sa taktiež zamerali na hodnoty kardiošpecifických enzýmov a laktátu, typu pooperačného srdcového rytmu, nutnosti zavedenia trvalej alebo dočasnej kardiostimulácie.

V neskoršom pooperačnom období až po moment prepustenia pacienta do domácej, resp. nemocničnej alebo ústavnej zdravotnej starostlivosti, boli zaznamenávané epizódy predsieňovej fibrilácie, hodnoty pooperačnej kinetiky srdca, celková dĺžka hospitalizácie, dĺžka hospitalizácie na KAIM (Klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny) i lôžkovom oddelení KSCH (Klinika srdcovej chirurgie), nutnosť operačnej revízie i počet exitov v období hospitalizácie.

Zaznamenané údaje pozorovaných parametrov sme analyzovali buď ich zobrazením v kontingenčných tabuľkách a následným porovnávaním hodnôt alebo prostredníctvom funkcií v prostredí *R studio*, ktoré slúži na programovanie štatistických výpočtov. Na vykreslenia dát sme použili Box plot metódu, Mosaic plot a Scatter plot. Na základe nich sme stanovili hypotézy, vypočítali ODDS ratio a hypotézy otestovali Pearsonovým chí-kvadrátovým testom a aj Fisherovým exaktným testom na hladine významnosti 95 %.

## Výsledky

Skúmaný súbor celkovo tvorilo 268 mužov a 232 žien, pričom 135 mužom a 115 ženám bola podaná látka kreatínfosfát. Pre zjednodušenie prezentácie výsledkov sme rozdelili pacientov do dvoch skupín.

Skupina č.1 reprezentuje 250 pacientov bez obohacovania kardioplegického roztoku o kreatínfosfát, skupina č.2 s rovnakým počtom 250 pacientov dostala kardioplegický roztok obohatený o sledovaný kreatínfosfát.

Priemerný vek skúmaného súboru pacientov bol 66,9 roka, pričom priemerný vek mužov predstavoval 64,8 roka a žien 69,4 roka. Medzi sledované parametre v rámci

predoperačného obdobia zaradzujeme predoperačný srdcový rytmus. V skupine pacientov bez podania skúmanej látky bol zaznamenaný sinusový rytmus u 217 pacientov, početnosť predsieňovej fibrilácie bola na úrovni 25 jedincov, blokáda ľavého Tawarového ramienka bola prítomná u dvoch jedincov, predoperačne implantovaný trvalý kardiostimulátor bol prítomný u 6 pacientov. V druhej skupine sme zaznamenali v rámci sledovaných hodnôt sinusový rytmus 239 krát, predsieňová fibriláciu bola prítomná u troch pacientov, blok ľavého Tawarového ramienka u 3 pacientov, predoperačne implantovaný TKS (trvalý kardiostimulátor) u 4 ľudí a AV blok 2. stupňa u jedného človeka.

Priemerná hodnota predoperačnej kinetiky myokardu bola v skupine č.1 54,3, skupine č.2 pripisujeme hodnotu 54,8. Zaznamenali sme aj hodnoty indexovanej plochy aortálnej chlopne k povrchu tela pred operačnými riešeniami aortálnej stenózy, priemerná hodnota BMI bola v skupine č.1 na úrovni 29,3, v skupine č.2 to bolo 30,1. Tieto hodnoty sa pri jednotlivých skupinách zásadne nelíšili.

V rámci sledovania vplyvu kreatínfosfátu na pooperačný priebeh sme určili skupinu markerov, na ktoré z hľadiska farmakodynamiky sledovanej látky by mala mať suplementácia najväčší význam. Pooperačné obdobia sme rozdelili na faktory, ktoré boli skúmané v skorom pooperačnom období, teda do 3 dní po operačnom výkone a tie, ktoré boli v neskoršom pooperačnom období zahŕňajúcom výsledky od 4. dňa po ukončenie hospitalizácie.

### *Skoré pooperačné obdobie*

V tejto skupine sme u pacientov porovnávali akciu srdca po srdcovej zástave, dĺžku trvania mimotelového obehu, dĺžku trvania aortálnej svorky a čas reperfúzie, typ zavedenia ventu počas operácie, hodnotili sme kinetiku myokardu s predoperačným obdobím, pooperačný rytmus srdca v rámci sledovania na KAIM oddelení, hodnotu kardiošpecifických enzýmov a laktátu.

### *Hodnoty dĺžky trvania mimotelového obehu aortálnej svorky a reperfúzie myokardu*

V skupine č.1 bola priemerná hodnota dĺžky trvania mimotelového obehu 64,1 minút, priemerný čas aortálnej svorky bol 53,8 minút, stredná hodnota dĺžky trvania reperfúzie predstavovala 10,2 minút. Priemerné namerané hodnoty pri sledovaní účinku podania hodnotiacej látky boli 66,6 minút dĺžky trvania kardiopulmonálneho by-passu, 55,6 minút doby aortálnej svorky a 11,0 minút reperfúzie myokardu po srdcovej zástave.

### *Typ navodeného srdcového rytmu po kardiálnej zástave*

Tento parameter prezentuje fakt, akým mechanizmom a na aký typ srdcového rytmu bola obnovená srdcová aktivita po srdcovej zástave, ktorú sme využili k vykonaniu operačného výkonu. V skupine č.1 bola navodená spontánna akcia srdca prezentujúca srdcový rytmus u 217 pacientov, ku elektrokardioverzii z dôvodu komorovej fibrilácie sme pristúpili u 7 ľudí, skupinu pacientov, u ktorých došlo k defibrilácii a následne uplatneniu dočasnej kardiostimulácie z dôvodu bradykardie prezentujú 3 pacienti, k stimulácii srdcového rytmu v skorom pooperačnom období pomocou epikardiálnych elektród sme

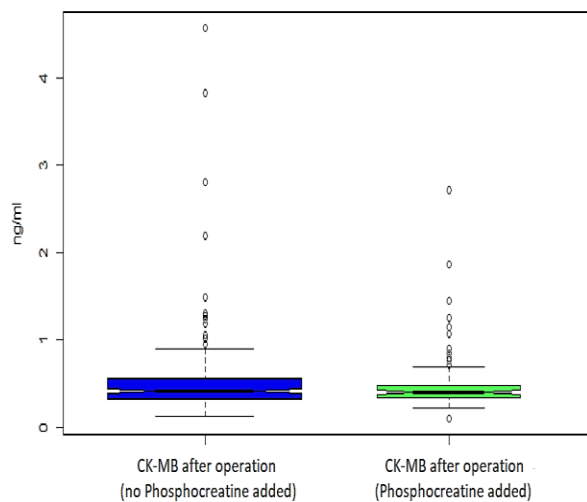
pristúpili u 22 jedincov. Rovnako sme postupovali aj pri skupine č.2, spontánna akcia sa prezentovala u 213 ľudí, elektrokardioverzia bola uskutočnená u 8 pacientov, k stimulácii srdcového rytmu sme pristúpili u 28 ľudí a u jedného pacienta sme vykonali defibriláciu spojenú s následným uplatnením dočasnej kardiostimulácie.

*Dynamika kardiošpecifických enzýmov a laktátu ako možnosť sledovania ischemie myokardu*

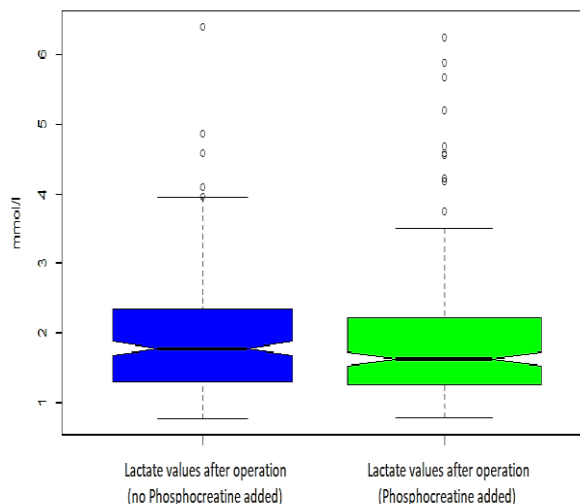
Sledovanie vývoja pooperačných hodnôt kardiošpecifických enzýmov a laktátu v rámci pooperačného obdobia nám dáva predstavu, ako dostatočne bola počas operačného výkonu uskutočnená ochrana kardiomyocytárnych buniek. Všetky predoperačné hodnoty nami sledovaných parametrov patrili do fyziologických hodnôt. Pooperačný odber kardiošpecifických enzýmov a laktátu sa uskutočňoval približne 17-18 hodín po vykonaní náhrady aortálnej chlopne.

Na nasledujúcich obrázkoch (Fig. 1, Fig. 2, Fig. 3) sú zobrazené namerané hodnoty enzýmov a laktátu vybraných skupín, pričom namodro sfarbený boxplot zodpovedá výsledkom pri nepodaní kreatínfosfátu a zelenou farbou je vyplnený boxplot údajov pri jeho podaní.

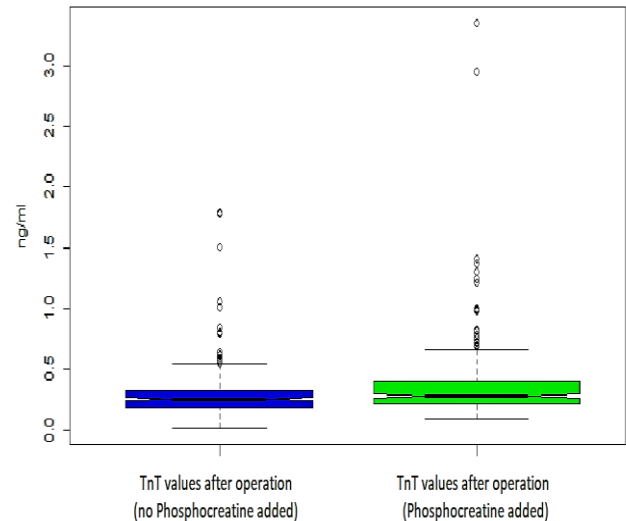
**Figure 1 Measure CK-MB values**



**Figure 2 Measure lactate values**



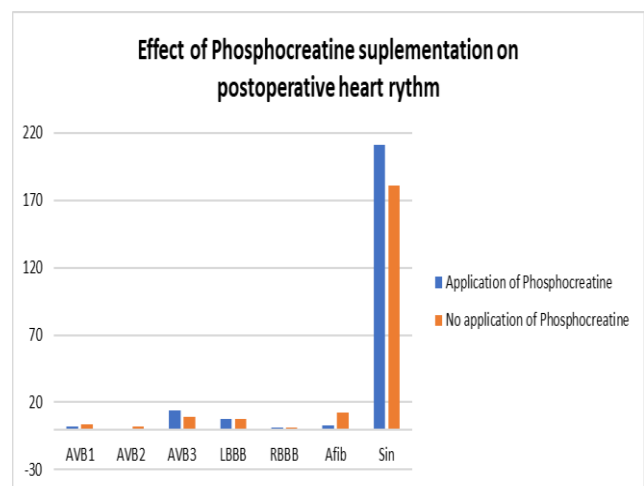
**Figure 3 Measure TnT values**



*Vplyv suplementácie kreatínfosfátu na pooperačnú udržateľnosť sínusového rytmu srdca*

Ďalšou cestou k možnému pozitívnemu ovplyvneniu pooperačného priebehu po podaní CP (kreatínfosfát) je zníženie výskytu rôznych srdcových dysrytmií a zachovanie sínusového rytmu srdca. Pred samotným operačným výkonom malo 456 pacientov sínusový rytmus, predsieňová fibrilácia bola zaznamenaná u 28 jedincov, 10 pacientov malo predoperačne implantovaný trvalý kardiostimulátor, u 5 ľudí sme zaznamenali BĽTR (blokád a ľavého Tawarovho ramienka) a u jedného pacienta bola AVB 2. stupňa. Po samotnom výkone bol registrovaný sínusový rytmus 392-krát, predsieňová fibrilácia 42-krát, AV blok 3. stupňa 24-krát, BĽTR 21-krát, k implantácii TKS došlo u 10 jedincov, AV blok 1. stupňa sme zaznamenali 6-krát, AV blok 2. stupňa 3-krát a BPRTR (blokád a pravého Tawarovho ramienka) bol prítomný u 2 jedincov. Do bližšieho pozorovania sme sa rozhodli vyselektovať pacientov, u ktorých bol prítomný fyziologický sínusový rytmus aj pred operáciou (456). Práve u nich sme bližšie skúmali vplyv obohacovania kardioplegického roztoku o CP (Fig. 4).

**Figure 4 Type of postoperative heart rhythm (patients with preoperative sinus rhythm)**



Ďalším významným faktorom, ktorý bol premenný v rámci pozorovaných skupín s podaním, resp. bez podania CP, bol typ zavedenia ventu počas srdcovej operácie. V skupine č.1, teda bez suplementácie kreatínfosfátu, sme zaviedli vent cestou truncus pulmonalis v 171 prípadoch, u 79 pacientov sme ho aplikovali cestou vena pulmonalis. Naopak, v skupine č.2 prevládalo zaistenie ventu cestou vena pulmonalis (126) oproti truncus pulmonalis (124). Túto skutočnosť s poukázáním na výsledky štúdie Toporcera a kolektívu autorov, zameranej na optimalizácie techniky zavedenia ventu počas náhrady aortálnej chlopne, pri ktorej bolo preukázané zníženie pooperačnej predsieňovej fibrilácie u pacientov s ventom zavedením cez truncus pulmonalis, sme sa rozhodli otestovať a tak posúdiť aj možné optimalizovanie operačných postupov z hľadiska aplikácie CP a zavedenia ventu [8].

*Porovnanie doby hospitalizácie v rámci pozorovaných skupín*

Ďalším údajom, ktorý priamo posudzuje závažnosť pooperačného priebehu a prítomnosť pooperačných komplikácií je dĺžka hospitalizácie a porovnanie dĺžky pooperačného pobytu na KAIM. Priemerná celková doba hospitalizácie v skupine bez podania CP bola 10,1 dňa, s podaním CP 10,3 dňa. Priemerná doba pobytu na KAIM oddelení bola v skupine č.1 v trvaní 4,1 dňa, v skupine s podaním CP to bolo 4,3 dňa.

*Porovnanie zmeny kinetiky myokardu po podaní CP*

V tomto porovnaní sme sa zamerali na pooperačné zhoršenia kinetiky myokardu v porovnaní s predoperačným obdobím, kedy za hodnotu pooperačnej kinetiky považujeme údaj z posledného dňa hospitalizácie a teda výsledok z posledného echokardiografického vyšetrenia srdca pred ukončením hospitalizácie. Za významnú zmenu kinetiky udávame zhoršenie o 10 a viac percent. Skupina bez podania CP mala 12 jedincov s pooperačným zhoršením kinetiky, v skupine s podaním ich bolo 6.

## Diskusia

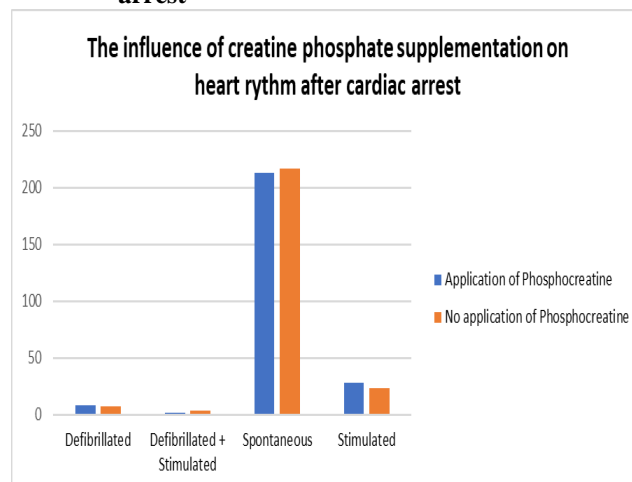
*Hodnoty dĺžky trvania mimotelového obehu aortálnej svorky a reperfúzie myokardu*

Významnosť rozdielnosti výsledkov pozorovaných parametrov sme otestovali Wilcoxonovým signed rank testom na hladine významnosti 5 %. Pri testovaní hypotézy, či je dĺžka trvania mimotelového obehu štatisticky významne odlišná pri podaní skúmanej látky od dĺžky trvania mimotelového obehu pri jej nepodaní, nám  $p$ -value vyšla v hodnote 0,1681, a teda sa naša hypotéza nepotvrdila. Podobne sme postupovali aj pri dĺžke doby aortálnej svorky a trvania reperfúzie. Pri dobe aortálnej svorky  $p$ -value nadobudla hodnotu 0,2238 a pri reperfúzii vyšla  $p$ -value 0,06113, z čoho usudzujeme, že aj na dĺžku doby týchto parametre podanie látky nemalo žiadny významný vplyv.

*Typ navodeného srdcového rytmu po kardiálnej zástave*

Zhodnotenie nadobúdanej akcie srdca po srdcovej zástave sme uskutočnili na základe grafického porovnania početnosti výskytu jednotlivých akcií srdca (Fig. 5).

**Figure 5 The influence of creatine phosphate supplementation on heart rhythm after cardiac arrest**



Z grafu vidíme, že podanie kreatínfosfátu nemá priaznivý efekt na prevalenciu spontánnej akcie srdca po kardiálnej zástave.

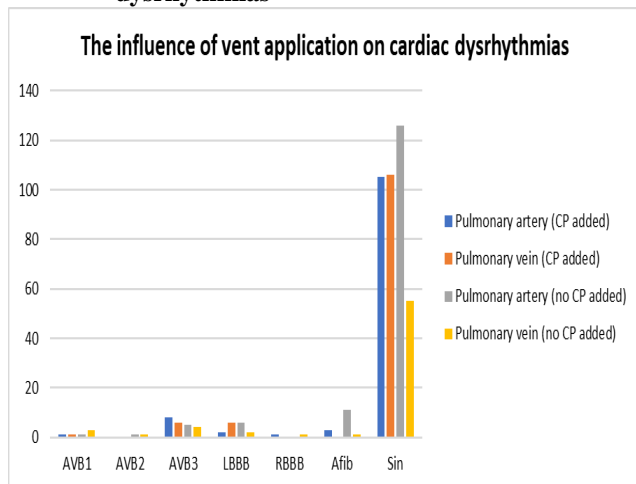
*Dynamika kardiošpecifických enzýmov a laktátu ako možnosť sledovania ischemie myokardu*

Pri porovnaní nameraných hodnôt enzýmov a laktátu vyšli priemerné hodnoty po podaní látky CP nižšie ako pri jej nepodaní okrem prípadu enzýmu TnT. Po otestovaní štatistickej významnosti rozdielnosti stredných hodnôt Wilcoxonovým signed rank testom na hladine významnosti 5 % sme však dospeli k zisteniu, že podanie CP nemá vplyv na namerané hodnoty enzýmu CK-MB a na hodnoty laktátu. Vplyv podania CP sa potvrdil iba pri enzýme TnT, pri ktorom podanie kreatínfosfátu má za následok jeho eleváciu.

*Vplyv suplementácie kreatínfosfátu na pooperačnú udržateľnosť sínusového rytmu srdca*

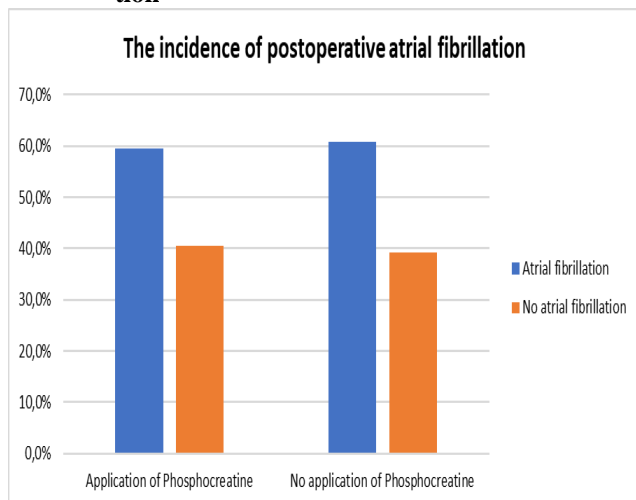
V rámci výskumu sme sa rozhodli otestovať efekt podania CP na udržateľnosť srdcového sínusového rytmu. Z údajov sme vyseletovali tie pozorovania, u ktorých mali pacienti sínusový predoperačný rytmus. Pearsonovým chí-kvadrát testom na hladine významnosti 5 % a Fisherovým exaktným testom na hladine významnosti 5 % sme testovali hypotézu, či podanie kreatínfosfátu má vplyv na udržateľnosť sínusového rytmu (Pearsonov chí-kvadrát test:  $p$ -value = 0,13, Fisherov exaktný test:  $p$ -value = 0,14). Navyše sme otestovali aj predpoklad, že suplementácia CP má priaznivý dopad na absenciu výskytu fibrilácií po operácii (Pearsonov chí-kvadrát test:  $p$ -value = 0,76, Fisherov exaktný test:  $p$ -value = 0,77). Výsledok testov ani v jednom prípade nepotvrdil významný účinok tejto látky.

Možným ovplyvnením pooperačných dysrytmii je na základe štúdie Toporcera technika zavedenia ventu počas náhrady aortálnej chlopne [8]. Túto skutočnosť sme sa rozhodli zohľadniť a otestovať aj na našej vzorke pacientov (Fig. 6).

**Figure 6 The influence of vent application on cardiac dysrhythmias**

Z grafu (Fig. 6) máme zdanie, že pri uvažovaní podania CP, zavedenie ventu nemá vplyv na výskyt skorého sínusového rytmu. V prípade uvažovania nepodania substancie CP sa domnievame, že zavedenie ventu cez truncus pulmonalis má priaznivý vplyv na zachovanie sínusového rytmu. Je potrebné však zohľadniť fakt, že tento typ ventu bol použitý v oveľa väčšej miere ako vent cez vena pulmonalis. Rozhodli sme sa preto naše hypotézy štatisticky overiť. Testovanie Pearsonovým chí-kvadrátovým testom ( $p$  - value = 0,42) a aj Fisherovým exaktným testom ( $p$  - value = 0,49) na hladine významnosti 5 % nám však v oboch prípadoch potvrdilo nevýznamnosť vplyvu techniky zavedenia ventu na zachovanie sínusového rytmu.

Na ďalšom grafe (Fig. 7), je porovnanie výskytu predsieňovej fibrilácie v rámci celkovej pooperačnej doby hospitalizácie pri posudzovaní významnosti suplementácie CP. Porovnanie nepreukazuje vplyv suplementácie CP na početnosť výskytu predsieňovej fibrilácie v pooperačnom období (celková doba pooperačnej hospitalizácie).

**Figure 7 The incidence of postoperative atrial fibrillation**

Porovnanie doby hospitalizácie v rámci pozorovaných skupín a zmeny kinetiky myokardu po podaní CP

Výslednosť komparácie celkovej doby hospitalizácie a dĺžky pobytu pacientov na KAIM oddelení sme

uskutočnili a otestovali Wilcoxonovým signet rank testom. Pri celkovej počte dní hospitalizácie sme získali  $p$  - value 0,75 a pri počte dní na KAIM predstavovala táto hodnota 0,25. Konštatujeme nevýznamnosť podania CP na zmenu pooperačnej dĺžky pobytu v rámci hospitalizácie pacienta.

Porovnanie skupiny bez suplementácie CP so skupinou s podaním CP pri hodnotení zmeny kinetiky sme uskutočnili Pearsonovým chí-kvadrátovým testom ( $p$  - value = 0,15) a aj Fisherovým exaktným testom ( $p$  - value = 0,23) na hladine významnosti 5 %. Podanie látky nemá vplyv na zlepšenie kinetiky myokardu po AVR.

### Záver

V rámci porovnaní skupín pacientov s realizovaným kardiokirurgickým výkonom a to s podaním a bez podania CP, sme sa zamerali na dĺžku hospitalizácie pacientov, dobu mimotelového obehu, hodnoty kardiošpecifických enzýmov, vplyv na výskyt pooperačných srdcových dysrytmii či zhoršenia pooperačnej kinetiky myokardu. Nakoľko sa v dátach Kolmogorovym-Smirnovym testom nepotvrdila ich normalita, jednotlivé hypotézy vplyvu podania CP sme testovali Wilcoxonovým signed rank testom, Pearsonovým chí-kvadrátovým testom a Fischerovým exaktným testom. V prípade testovania hypotézy, že podanie CP má vplyv na priemernú hodnotu enzýmu TnT po operácii sme zistili, že tento vplyv je štatisticky významný, avšak podanie CP malo nepriaznivý účinok - eleváciu TnT. Pri všetkých ostatných testovaných hypotézach podanie kreatínfosfátu nemalo signifikantný vplyv.

Týmito zisteniami môžeme konštatovať, že priama suplementácia kreatínfosfátu do kardioplegického roztoku počas elektívneho operačného výkonu náhrady aortálnej chlopne, nemá u pacientov benefičný vplyv na pooperačný priebeh. Odporúčame pokračovať v aplikácii kreatínfosfátu len u pacientov s ischemickou chorobou srdca, u ktorých bol viacerými zahraničnými štúdiami potvrdený pozitívny efekt v zmysle stabilizácie bunkových membrán, redukcii pooperačných dysrytmii a nekróz [2 - 4, 6, 7].

### Literatúra

- Gertler, R.A., Gottlieb, E., Andropoulos, D.B.: A Practice of Anesthesia for Infants and Children (Sixth Edition). Elsevier. 2019, 458-481.e8.
- Robinson, L.A., Braimbridge, M.V., Hearse, D.J.: Enhanced myocardial protection with high-energy phosphates in St. Thomas' Hospital cardioplegic solution. Synergism of adenosine triphosphate and creatine phosphate. J Thorac Cardiovasc Surg. 93, 1987, (3):415-27.
- Ruda, M., Samarenko, M.B., Afonskaya, N.I., Saks, V.A.: Reduction of ventricular arrhythmias by phosphocreatine (Neoton) in patients with acute myocardial infarction. Am Heart J. 116, 1988, (2):393-97.
- Sharov, V.G., Afonskaya, N.I., Ruda, M.Y. et al.: Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine (neoton): pharmacokinetics of phosphocreatine, reduction of infarct size, stabilization of sarcolemma of ischemic cardiomyocytes, and anti-

- thrombotic action. *Biochem Med Metab Biol.* 35, 1986, (1):101-14.
5. Sivčo, M. et al.: Vplyv suplementácie kreatínfosfátu na pooperačný priebeh u kardiochirurgického pacienta. *Ateroskleróza.* XXIV, 2020, (3-4):1471-475.
6. Thelin, S., Hultman, J., Ronquist, G. et al.: Improved myocardial protection by creatine phosphate in cardioplegic solution. An in vivo study in the pig during normothermic ischemia. *Thorac Cardiovasc Surg.* 35, 1987, (3):137-42.
7. Tokarska-Schlattner, M., Epanand, R.F., Meiler, F. et al.: Phosphocreatine interacts with phospholipids, affects membrane properties and exerts membranoprotective effects. *PLoS One.* 7, 2012, (8): e43178.
8. Toporcer, T., Kraus, A., Grendel, T. et al.: Vplyv techniky zavedenia ventu počas náhrady aortálnej chlopne na incidenciu pooperačnej fibrilácie predsiení. *Cor Vasa.* 61, 2019, (4):e411-e419.

**THE INFLUENCE OF CREATINE PHOSPHATE SUPPLEMENTATION ON THE POSTOPERATIVE COURSE IN A CARDIAC SURGERY PATIENT - PRESENTATION OF THE RESULTS OF THE 4-YEARS STUDY**

Sivčo M., Sabol F., Toporcer T., Kolesár A., Ledecký M.

**Aim** The ability to protect cardiomyocytes during cardiac surgery plays an important role in optimal postoperative treatment and reduce the incidence of heart disorders that prolong recovery time and increase postoperative mortality. Optimization of surgical procedures or research of individual substances potentially beneficial to protect the heart muscle are currently at the forefront of individual studies.

**Material and Methods** Creatine phosphate supplementation in heart failure during surgery to protect cardiac muscle cells has been performed in our institute for several years. In the following lines, we present a retrospective study of a sample of 500 patients in which various groups of parameters assessing the postoperative condition of patients were observed. Creatine phosphate saturation of myocardial cells was performed by the method of cardioplegic solution enrichment.

**Results** As a surgical procedure, we chose aortic valve replacement by medial sternotomy in which patients did not have other severe coronary disorders or atrial fibrillation suitable for the MAZE procedure (surgical treatment of atrial fibrillation). The main observation parameters on which we observed the effect of creatine phosphate supplementation include e.g., the number of cardiac dysrhythmias after cardiac surgery, the value of cardiospecific enzymes, postoperative myocardial kinetics, length of surgery or length of hospitalization.

**Discussion** The hypothesis was based on visualization of obtained data. We examined our hypotheses by the Wilcoxon signet rank test in case the parameters acquired quantifiable values. Hypotheses concerning parameters acquiring non-numerical values were tested by Pearson's chi-square test and Fisher's exact test.

**Conclusion** On the basis of our information derived from this study, we do not point to the benefit of creatine phosphate supplementation as a possible cardioprotective method during aortic valve replacement.

**Key words:** creatine phosphate, dysrhythmia, cardiospecific enzymes, cardiosurgery

---

Autori deklarujú, že nemajú vo vzťahu k článku konflikt záujmov.

MUDr. Martin Sivčo  
Klinika srdcovej chirurgie  
UPJŠ LF a VÚSCH a.s.  
Ondavská 8, 04001 Košice  
Email: martinsivco@gmail.com