

PROTECȚIA MIOCARDULUI ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ: ISTORICUL ȘI PERSPECTIVELE

MYOCARDIAL PROTECTION IN CARDIAC SURGERY: PAST AND PERSPECTIVES

P. Borș, S. Barnaciuc, V. Corcea, Iu. Guzgan, L. Maniuc, Gh. Manolache, V. Moscalu, E. Vârlan

IMSP Spitalul Clinic Republican

Rezumat

De la începuturile chirurgiei cardiace în anii 50 ai secolului trecut au fost propuse mai multe metode de protecție a miocardului în timpul operațiilor. În prezent cardioplegia hiperkalemică a devenit standartul de aur, asigurând oprirea rapidă și reversibilă a inimii prin mecanismul de depolarizare.

Conceptul progresist de stop polarizant al inimii oferă posibilități noi în protecția miocardului. La nivelul studiilor experimentale s-a dovedit că mai mulți produși farmacologici au capacitatea de a induce acest stop.

În acest studiu se discută posibilitatea diferitor agenți și potențialul lor clinic în chirurgia cardiacă, se trece în revistă istoricul și etapele de evoluție a cardioplegiei în perspectiva noilor metode progresiste.

Summary

Since the start of cardiac surgery in the 1950s, multiple techniques have been used to protect the heart during the operations. The current gold standard is hyperkalemic cardioplegia that induces a rapid depolarized arrest that is readily reversible.

A new concept of polarized arrest may provide an improved myocardial protection. Many pharmacological agents have been shown in experimental studies to have the ability to induce a polarized arrest.

In this review the agents are discussed in terms of their clinical potential and perspective to be used in cardiac surgery. A history of myocardial protection is presented in perspective of new methods.

Introducere

Chirurgia cardiacă necesită o inimă oprită și relaxată cu un câmp operatoriu uscat de sânge. Metoda cea mai simplă de asigurare a acestor condiții este inducerea ischemiei globale cardiace cu clamparea aortei și asigurarea circulației sistemice

cu circulație extracorporeală. Metodele de protecție a miocardului în timpul ischemiei induse sunt în continuă evaluare. Până în prezent rămâne actuală întrebarea: care sunt limitele maxime în timp pentru o ischemie globală cardiacă și care este metoda de protecție cea mai sigură.

Istoricul metodelor de protecție miocardică în chirurgie

În timpul primei operații pe inimă deschisă în 1952 a fost utilizată hipotermia sistemică la 28°C cu stop circulator de scurtă durată (41). La acea epocă era bine cunoscut faptul că hipotermia diminuează necesitățile organelor în consumul de oxigen. Progresul tehnic în circulația extracorporeală, Gibbon, 54 (31, 17) a asigurat perfuzia de durată al organelor vitale, protecția miocardului pe o perioadă de ischemie prelungită rămânând o problemă nesoluționată care a cauzat o mortalitate excesivă a pacienților de până la 60 % (17,22, 33, 36,37). Chirurgii s-au poticnit de fenomenul numit ulterior „stone heart” care reprezintă o contractură ireversibilă a miocardului în rezultatul ischemiei depășite (37,38). În scopul soluționării acestei probleme dezastruoase pentru chirurgia cardiacă Melrose et al, 55 (42) au propus conceptul de „elective reversible cardiac arrest” care presupunea perfuzia intracoronariană a unei soluții de K în concentrația de 77 mmol/l. Terminul „cardioplegia” a apărut mai târziu (16). Acest stop farmacologic provoacă o depolarizare a membranei celulare, blocând potențialul de acțiune. În rezultat obținem un stop cardiac în diastolă. Fenomenul este reversibil odată cu spălarea soluției hipercalcemice. Ulterior s-a observat că concentrația sporită a ionilor de K⁺ provoacă necroză în focar a miocardului cauzând decesul bolnavilor (3, 8, 9). Datorită acestui fapt metoda a fost abandonată pe o perioadă de aproximativ de 20 ani. În acest interval au fost propuse diferite metode de protecție a miocardului în timpul ischemiei induse: perfuzia coronariană intermitentă sau constantă, fibrilația miocardului indusă electric, hipotermia profundă locală și sistemică (8,10, 17, 26, 39). Ca efect, rezultatele în chirurgia cardiacă au fost ameliorate cu scăderea mortalității globale până la 10-20% (44).

Conceptul protecției farmacologice a miocardului propus de Melrose (42) a fost reactualizat și dezvoltat în special de chirurgii din Germania care au început să folosească pe larg soluția cardioplegică propusă de Bretschneider (10, 11). Această soluție cu o concentrație optimizată de K⁺, cu concentrația diminuată de Na⁺, cu adaos de procaină, lipsită de Ca⁺⁺, cu proprietăți de tampon în echilibrul acido-bazic avea proprietatea de a induce și a păstra stopul cardiac prin menținerea depolarizării membranei celulare (10). Folosirea soluției propuse s-a soldat rapid cu rezultate spectaculare și a căpătat o răspândire largă (9, 17, 33, 36,37). Efectul benefic se datorează în special conținutului de K⁺ în soluție care asigură un stop cardiac de durată, ușor reversibil și fără necroze de focar al miocardului – efect deletoriu din cauza căruia principiul propus de Melrose și coautori de protecție farmacologică a miocardului a fost abandonat pe o perioadă de 20 de ani (16). Rezultatele obținute au fost publicate pe larg de Bretschneider în 1975 (11).

Spre sfârșitul anilor 70 soluțiile cardioplegice cristaloidice au căpătat o răspândire largă (8, 9, 33, 36). Au fost propuse diferite soluții în special în SUA și Marea Britanie. Ele variau după numărul de componente și concentrația lor, păstrând principiul de bază – protecția miocardului în anoxia indusă prin stop cardiac farmacologic, indus de concentrațiile sporite de K⁺ (11, 33, 34).

O popularitate deosebită a căpătat soluția propusă la spitalul St-Thomas din Londra de biochimistul David Hearse și chirurgul Mark Brambridge (33, 34). Această soluție se caracterizează prin optimizarea concentrației a componentelor în special al K⁺ de la 20 mmol/l în soluția N 1 care servește la

inducerea stopului cardiac până la 16 mmol/l în soluția N 2, folosită la menținerea membranei depolarizate. Concentrația Mg⁺⁺ se ridică în soluție până la 16 mmol/l cu o concentrație normală de Ca⁺⁺ ionizat. Soluția cristaloidă Saint Thomas a fost utilizată pentru prima dată în anul 1975 și a căpătat o largă răspândire în lume (8, 44). Studiile ulterioare s-au bazat pe modificarea concentrației sau adaosul a diferitor componente cu scopul unei protecții ideale a miocardului (4, 7, 12, 15, 44). Modificările propuse la soluția inițială St. Thomas variau de la o clinică la alta (44). În majoritatea lor ele erau empirice, păstrând principiul de bază al protecției miocardice propus de Melrose și implementat de Hearse și Brambridge și nu au contribuit substanțial la progresul cardioplegiei.

O etapă nouă în domeniul vizat a fost marcată prin studiile grupului Backberg, care a propus folosirea sângelui nativ în soluția cardioplegică ca protector universal (13). Mediul sangvin este cel mai adaptat diluant al soluției cardioplegice datorită proprietăților sale naturale: presiunea onco-osmotică, proprietățile de tampon, viscozitatea etc. (13, 19).

În prezent cardioplegia sangvină cu adaos de K⁺ și Mg⁺⁺ este cea mai răspândită (37, 44). Modificările propuse diferă de la o echipă chirurgicală la alta și se deosebesc prin regimul de temperatură: soluție normotermică sau moderat hipotermică, prin raportul cantitativ sânge-soluție cristaloidă, prin concentrația sau adaosul de diferiți componente (4, 8-10, 12-15, 22).

Perspective noi în protecția miocardului în timpul operațiilor cardiace

Stopul cardiac indus cu folosirea soluțiilor hipercalcemice cristaloidice sau cu adaos de sânge în prezent rămâne standardul de aur folosit în chirurgia cardiacă (25, 26). Hipercaliemia provoacă oprirea inimii prin modificarea potențialului membranei celulare care devine pozitivă, depolarizată față de normal – stop cardiac prin depolarizare. El se obține rapid, asigură o paralizie a cordului eficace cu un consum redus de oxigen. Aceste sunt condițiile optime pentru a opera o inimă deschisă (14,17, 29, 33, 37, 39).

Necesitatea de a efectua corecții chirurgicale sofisticate la un contingent de bolnavi imaturi sau trecuți de vârsta de 80 de ani cere perfecționarea continuă a metodei de protecție a miocardului. Teoretic stopul cardiac și menținerea artificială a paraliziei cardiace pot fi obținute prin diferite modalități acționând asupra procesului specific de excitație-contrație a inimii. Sunt mai multe mecanisme ionice care pot fi influențate prin folosirea a diferitor agenți farmacologici în scopul de a provoca stopul cardiac. Prin acțiunea lor ei se divizează în două categorii (16):

1. agenții care acționează la nivelul canalelor sodice inhibând activitatea lor prin inducerea depolarizării și prevenirea apariției potențialului de activitate (soluția hipercalcemică) sau prin inducerea hiperpolarizării - polarizării (adenozină sau lidocaină, procaină, esmolol).
2. agenții care cauzează inhibiția mecanismelor de activare a Ca⁺⁺ blocând contracția miocitelor prin hipocalcemie (diltiazem, verapamil, esmolol, concentrații mărite de Ca⁺⁺).

Teoretic este posibilă o acțiune mixtă: blocarea potențialului de activare și a contracției miocitare care se asigură prin blocada directă a sodiului și a canalelor de calciu (19-21, 23, 24,28).

Hipercaliemia extracelulară aduce la depolarizarea potențialului membranei celulare stabilind un nou echilibru în dependență de concentrația K^+ în soluție. O hipercaliemie excesivă se soldează cu necroza de focar miocardială, fapt care a contribuit la abandonarea metodei propuse de Melrose pe o perioadă de aproximativ 20 de ani. Odată cu acumularea experienței s-a găsit concentrația optimală de K^+ care asigură un stop cardiac predictibil și ușor reversibil. Soluțiile cardioplegice cristaloide au început să fie pe larg folosite (17, 29, 33). Ele asigură o protecție cardiacă satisfăcătoare pe o perioadă de timp limitată până la trei ore, au o toxicitate redusă, dar nu asigură o protecție perfectă la cerințele unei chirurgii tot mai sofisticate (14, 17). La elaborarea noilor metode de cardioplegie se ține cont de următoarele imperative:

1. stopul cardiac trebuie să fie rapid și în faza diastolei;
2. protecția miocardului pe o perioadă de timp prelungită trebuie să evite efectele adverse ale reperfuziei;
3. repriza contracțiilor cardiace trebuie să fie predictibilă și rapidă;
4. soluția folosită se cere să fie de o toxicitate minimală pentru inimă și organele interne.

Elaborarea noilor metode de protecție miocardială propune o alternativă principală metodei de depolarizare prin hipercaliemie, utilizată pe larg în prezent (27). Se propune obținerea stopului cardiac prin metoda de hiperpolarizare sau polarizare prin intermediul agenților specifici care au proprietatea de a păstra potențialul membranei cu schimbări minimale (1, 32, 43). Efectul scontat este de a reduce la maximum consumul de energie în timpul anoxiei induse și o protecție celulară sporită. Stopul cardiac cu potențialul restant al membranei în limitele fiziologice asigură perturbări minimale în balanța ionică, fapt care contribuie la rândul său la protecția celulară și limitarea consumului de energie (15, 30).

Datele preliminare au demonstrat că protecția miocardului în stopul prin hiperpolarizare cu folosirea aprikalinei, pinacidilului și nicorandilului are proprietatea de a proteja funcția endotelială în comparație cu cardioplegia tradițională hiperkalemică cu efect depolarizant (32, 34, 35, 46). Aceste date preliminare sunt contestate de alți autori care au arătat că folosirea agenților farmacologici sus-numiți necesită o doză excesivă pentru a obține stopul cardiac și se soldează cu o incidență înaltă de aritmii postischemice (40). Folosirea unui alt agent farmacologic – a adenozei pentru protecția miocardului în stop hiperpolarizant este evaluat în studii experimentale (1, 45). În experiența clinică adenoza a fost utilizată exclusiv ca aditiv la soluția hiperkalemică și nu a căpătat o răspândire largă din cauza rezultatelor puțin convingătoare (21, 30, 43).

Concentrațiile sporite de lidocaină și procaină în soluțiile cardioplegice a fost inițial propusă în soluțiile lui Bretschneider și Kirsch (11, 39). Ulterior s-a arătat că concentrațiile înalte de lidocaină și procaină de 1-20 mmol/l aduce la efecte nocive în special inotropism diminuat (33). Acumularea excesivă a lidocainei în circulația periferică alterează funcția organelor în special al rinichilor (47). Studiile ulterioare s-au axat pe folosirea combinată a preparatelor, evitându-se astfel efectele nedorite în rezultatul concentrației excesive a unuia sau altuia agent farmacologic. Combinația adenozină+lidocaină folosită în scopul stopului cardiac în hiperpolarizare s-a dovedit promițătoare, asigurând un stop rapid și o protecție a

miocardului fiabilă (24, 45). Se studiază cu preponderență concentrația preparatelor în soluții (48).

O altă perspectivă este implementarea soluțiilor în care agentul farmacologic de bază este din grupa inhibitorilor de calciu. Au fost tentative de a utiliza soluții cardioplegice cu conținutul 0 de Ca^{++} și proprietatea de a induce un stop cardiac în diastolă. Propunerea a fost abandonată din cauza pericolului efectului paradoxal de calciu și ale schimbărilor ischemice ireversibile (18). Folosirea Mg^{++} și a inhibitorilor de calciu (verapamil, diltiazem, nifedepin) s-a dovedit a fi cu mai multă perspectivă. Acești agenți farmacologici au proprietatea de a opri inima în polarizare, dar folosirea lor în monoterapie aduce la un efect negativ inotrop de durată (20). În prezent Mg^{++} și inhibitorii de calciu au dovedit efectul lor protector, dar în practica clinică se folosesc numai ca aditiv la soluțiile hipercalemice (12, 22, 48).

Un interes deosebit în perspectivă îl are folosirea preparatelor cu o acțiune mixtă, simultană la diferite niveluri ale mecanismului de activare ionică (blocada directă și simultană a canalelor de Na^+ și Ca^{++}). În acest scop este testat esmololul - un b1 blocator cardioselectiv cu o acțiune ultra scurtă. Inițial el a fost utilizat în chirurgia cardiacă pentru a obține o bradicardie dirijată în scopul reducerii consumului de oxigen (7). În studiile experimentale s-a arătat că concentrațiile sporite de esmolol (1 mmol/l) induce un stop cardiac rapid în diastolă și poate fi folosit ca agent cardioplegic (6). Deng et al., 2006; Fallouh et al., 2008 au demonstrat că esmololul în concentrații milimolare inhibă canalele de Ca și Na , provocând un stop polarizant în diastolă (23, 28).

În studiile recente se pledează pentru folosirea mixtă a adenozei și esmololului în concentrații reduse (2, 19, 23). S-au obținut rezultate promițătoare în protecția miocardului pe o perioadă de timp îndelungată (24). La momentul de față această combinație pare a fi cea mai eficientă printre soluțiile cardioplegice polarizante (16).

Concluzie

De la începuturile chirurgiei cardiace în a.a. 50 a devenit o certitudine că protecția miocardului în timpul anoxiei chirurgicale este capitală pentru succesul operator. Au fost necesare 25 de ani până la elaborarea unei metode de consensus care presupune folosirea calciului extracelular în cantități moderate în soluțiile cardioplegice, asigurând o protecție satisfăcătoare a miocardului. Metodica este ușor reproductibilă, limitează efectele nocive ale reperfuziei și permite o restabilire predictibilă a contracțiilor cardiace. Această tehnică asigură stopul cardiac în fază de depolarizare cu schimbări minimale în celula miocardului. Pe parcursul a următorilor 30 de ani metodica a fost perfecționată în permanență. În prezent standardul de aur în protecția miocardului a devenit soluția hipercalemică diluată în sânge nativ și folosită de preferință în normotermie. În dependență de preferințele echipelor chirurgicale la soluție se adaugă diferiți agenți protectori ca aditivi la soluția hipercalemică de bază. Deosebit de popular a devenit folosirea magneziului în aceste scopuri.

Cardioplegia contemporană asigură o protecție a miocardului satisfăcătoare, dar pe o durată de timp limitată. Necesitatea de a opera cardiopatiile tot mai sofisticate la un contingent de pacienți tot mai vârstnici sau nou-născuți înaintea cerinței și mai înalte pentru protecția miocardului.

Metodica de stop cardiac în depolarizare cu folosirea soluțiilor hipercalemice riscă să fie depășită cu timpul, odată cu elaborarea de concepte noi în materia vizată.

Teoretic există o mulțime de agenți farmacologici care pot acționa asupra diferitor verigi în mecanismul de excitație-contrație a cordului asigurând stopul lui și paralizia ulterioară pe o perioadă de timp necesară pentru intervenția chirurgicală.

Bibliografie

- Alexeev A., A.Jovanovici, J.Lopez, A.Terzic. Adenosine slows the rate of K⁺ induced membrane depolarization in ventricular cardiomyocytes: Possible implication in hiperkalemic cardioplegia. *J Mol Cell Cardiol*, 28 (6)(1996), pp. 1193-1202;
- Arlock P., B. Wohlfart, T. Sjoberg, S. Sleen. The negativ inotropic effect of esmolol on isolated cardiac muscle *Scand Cardiovasc J*, 39(4)(2005), pp. 250-254;
- Ascione R., M. Caputo, W. Gomes et al. Myocardial injury in hypertrophic hearts of patients undergoing aortic valve surgery using cold or warm blood cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg*, 21(3)(2002), pp.440-446;
- Baldeman, K.Schwartz, J. Aidrich, A.Khan. Cardioplegic arrest of the myocardium with calcium blocking agents. *JCardiovasc Pharmacol*, 19(1)(1992), pp. 1-9;
- Bers D. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*, 415(6868)(2002), pp. 198-2005;
- Bessho R., D.Chambers. Myocardial protection with oxygenated esmolol cardioplegia during prolonged normothermic ischemia in the rat. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 124(2)(2002), pp.340-351;
- Boldt J., C.Brosch, A.Lehmann, S.Sutner, F.lsgro. The prophylactic use of the beta-bloker esmolol in combination with phosphodiesterase III inhibitor enoximone in elderly cardiac-surgery patients. *Anesth Analg*, 99(4)(2004), pp.1009-1017;
- Brainbridge M., J.Chayen, L.Bitensky et al. Cold cardioplegia or continous coronary perfuzion? Report on preliminary clinical experience as assessed cytochemically. *J Thorac Cardiovasc Surg*, (6)(1977), pp. 900-908;
- Breisblatt W., K.Stein, C. Volf et al. Acute myocardial dysfunction and recovery: A commun occurrence after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*, 15(6)(1990), pp. 1261-1289;
- Bretschneider H. Survival time and recuperative time of the heart in normothermia and hypothermia. *Verh Disch Ges Kreislauforsch*, 30(1964), pp. 11-34;
- Bretschneider H., G. Hubner, D. Knoll et al. Myocardial rezistance and tolerance to ischemia. Physiological and biochemical basis. *J Cardiovasc Surg*, 16(3)(1975), pp.241-260;
- Brown P., J. Holland, G. Parenteau, R.Clark. Magnesium ion is benefical in hypothermic crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg*, 51(3)(1991), pp.359-366;
- Buckberg G., B.Allen, F.Beyersdorf. Blood cardioplegic strategies during adult cardiac operations. H.Piper, C.J.Preusse (Eds). *Ischemia-reperfusion in cardiac surgery*, Kluwer Academic Publishers, AA Dordrecht (1993), pp.181-227;
- Caputo M., K.Santo, D.Gienni et al. Warm-blood cardioplegia with low or hight Mg for coronary bypass surgery, a randomized trial. *Eur. J Cardiovasc Surg* 2001, Sept 40(3):722-729;
- Chakraborti S., T.Chakraborti, M. Mandal et al. Protective role of magnezium in cardiovascular disease: A review. *Mol Cell Biochem*, 238(1-2)(2002), pp. 163-179;
- Chambers D., H.Fallouh. Cardioplegia and cardiac surgery: Pharmalogical arrest and cardiaoprotection during global ischemia and reperfusion. *Pharma Col and Therapies v 127*, July 2010, pp.41-52;
- Chambers D. Aortic stenosis. *Bmj*, 330(7495)(2005), pp.801-802;
- Chapman R., J.Tunstal. The calcium paradox of the heart. *Prog Biophys Mol Biol*, 50(2)(1987), pp.67-96;
- Chambers A. et al. Cardioplegia by polarized arrest: Experimental studies with potential for clinical application. *Eur J Heart Faillure Suppl*, 8(2)(2009), p. 149;
- Christakis G., S.Fremes, R.Weisel et al. Diltiazem cardioplegia. A balance of risk and benefit. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 91(5)(1986), pp.647-661;
- Cohen G. et al. Phase 2 studies of adenosine cardioplegia. *Circulation*, 98(Suppl)(1998), pp. II225-233;
- Jong J. Cardioplegia and calcium antagonist: A review. *Ann Thorac Surg*, 42(5)(1986), pp.593-598;
- Deng C., S.Lin, W.Zhang et al. Esmolol inhibit Na⁺ current in rat ventricular myocytes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 28(10)(2006), pp. 697-702;
- Dobson G., M. Jones. Adenosine and lidocain: A new concept in nondepolarizing surgical myocardial arrest, protection, and preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 127(3)(2004), pp.794-805;
- Durandy Y. Pediatric myocardial protection. *Curr Opin Cardiol*. 2008 Mar; 23(2):85-90;
- Downey J., M.Cohen. Why do we still not have cardioprotective drugs? *Circ J*, 73(7)(2009), pp.1171-1177;
- Ede M., J.Ye, L.Gregorash, R. Summers et al. Beyond hypercalemia: beta-bloker-induced cardiac arrest for normothermic cardiac operations. *Ann Thorac Surg*, 63(3)(1997), pp.721-727;
- Fallouh H., L. McLatchie, S.Bardswell et al. Myocardial arrest by esmolol: Negative inotropy induced by calcium and sodium channel blockade. *J Moll Cell Cardiol*, 44(2008), pp. S49-S50;
- Follette D., D.Muder, J.Maloney, G.Backberg. Advantages of blood cardioplegia over continous coronary perfusion or intermittent eischemia. Experimental and clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 76(5)(1978), pp.604-619;
- Fremes S., S.Levy, G.Christakis et al. Phase 1 human trial of adenosine-potassium cardioplegia. *Circulation*, 94 (9 Suppl)(1996), pp. II370-II375;
- Gibbon J. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*, 37(3)(1954), pp.3F-13F;
- He G., C.Yang. Superiority of hyperpolarizing to depolarizing cardioplegia in protection of coronary endothelial function. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 114(4)(1997), pp. 643-650;
- Hearse D., M.Braimbridge, P.Junge. Protection of the ischemic myocardium: cardioplegia Raven Press, New York (1981);
- Hearse D., K. O' Brien, M. Braimbridge. Protection of the myocardium during ischemic arrest. Dose-reponse curves for procaine and lignocaine in cardioplegic solutions. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 81(6)(1981), pp.873-879;
- Hosoda H., M. Sunamori, A.Suzuki. H. Effect of pinacidil on rat hearts undergoing hypotermic cardioplegia. *Ann Thorac Surg*, 58(6)(1994), pp.1631-1636;
- Junge P., D.Hearse, D.Feuervray et al. The St-Thomas hospital cardioplegic solution; A characterization in two species. *Scand J Thorac cardiovasc Surg Suppl*, 30(1981), pp.1-28;
- Karthik S., A.Grayson, A.Oo, B.Fabri. A survey of current myocardial protection practices during coronary artery bypass grafting. *Ann R Coll Surg Engl*, 86(6)(2004), pp.413-415;
- Katz A., M. Tada. The stone heart: A challenge to the biochemist *Am J Cardiol*, 29(4)(1972), pp578-580;
- Kirsch U., G. Rodewald, P.Kalmar. Induced ischemic arrest. Clinical experience with cardioplegia in open heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 63(1)(1972), pp. 121-130;
- Lawton J., J.Harrington, C.Allen et al. Myocardial protection with pinacidil cardioplegia in the blood perfused heart. *Ann Thorac Surg*, 61(6)(1966), pp. 1680-1688;
- Lewis F., M.Taufic. Closure of atrial septal defect with the aid of hypothermia; experimental accomplisement and the report of one successful case *Surgery*, 33(1)(1953), pp.52-59;
- Melrose D., B.Dreyer, H.Bentall, J.Baker. Effective cardiac arrest. *Lancet*, 269(6879)(1955), pp.21-22;
- Mentzer R. et al. Adenosine myocardial protection: Preliminary results of a phase II clinical trial. *Ann Surg*, 229(5)(1999), pp.643-649;
- Robinson L., G.Schwarz, D.Godart et al. Myocardial protection for acquired heart disease surgery: Results of a national survey. *Ann Thorac Surg*, 59(2)(1995), pp.361-372;
- Sloots K., J.Vinten, G.Dobson. Warm nondepolarizing adenosine and lidocaine cardioplegia: continous vs intermittent delivery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 133(5)(2007), pp. 1171-1178;
- Snabaitis A., M.Shattock, D.Chambers. Comparison of polarized and depolarized arrest in the izolated rat heart for long term preservation. *Circulation*, 96(9)(1997), pp.3148-3156;
- Thompson P., K.Melmon, J. Richardson et al. Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart faillure, liver disease, and renal faillure in humans. *Ann Intern Med*, 78(4)(1973), pp.499-508;
- Yamaguchi S., G.Watanabe, S.Tomita, S.Tabata. Lidocaine-magnesium blood cardioplegia was equivalent to potassium blood cardioplegia in left ventricular function of canine heart. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 6(2)(2007), pp.172-176.