

## SINDROMUL DE RĂSPUNS ANTIINFLAMATOR SISTEMIC - STRATEGII ANTI-INFLAMATORII IN CARDIOCHIRURGIE

### SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE – ANTIINFLAMATORY STRATEGIES IN CARDIAC SURGERY

Marginean A., Virilan E., Guzman I., Moscalu V.V

IMSP Spitalul Clinic Republican

#### Rezumat

Operațiile pe inimă deseori se asociază cu dezvoltarea sindromului de răspuns inflamator sistemic. Acest fenomen este variabil clinic și poate fi determinat în condiții de laborator prin aprecierea indicilor principali de inflamație, cum sânt - complementul, citokinele și factorii de adgezie. Luând în considerație că sindromul inflamator poate afecta organele majore, în ultimul timp are loc dezvoltarea vertiginoasă a strategiilor antiinflamatori având ca scop diminuarea răspunsului inflamator sistemic.

Scopul acestui articol este de a sistematiza literatura mondială recentă consacrată problemei sus numite. În particular, sânt elucidate efectele antiinflamatori a by-pass-ului aortocoronarian fără circulație extracorporală (CEC), hemofiltrarea, filtrația leucocitară, utilizarea corticosteroizilor, aprotininei, inhibitorilor fosfodiesterazei, dopexaminului, H<sub>2</sub> antagoniști, și blocatorilor enzimelor de conversie.

#### Summary

It's generally accepted that cardiac surgery is frequently associated with the development of systemic inflammatory response. This phenomenon is very variable clinically, and can be detected by measuring plasma concentrations of certain inflammatory markers. Complement component, cytokines and adhesin molecules are examples of these markers. Systemic inflammation can be potentially damaging to major organs. Several anti-inflammatory strategies have been used in recent years, aiming to attenuate the development of systemic inflammatory response. This article summarizes recently published literature concerning the use of anti-inflammatory techniques and pharmacological agents in cardiac surgery. In particular, the anti-inflammatory effects of off-pump surgery, leucocyte filtration, corticosteroids, aprotinin, phosphodiesterase inhibitors, dexamine, H<sub>2</sub> antagonists and ACE inhibitors are reviewed. The overall conclusion is that although certain strategies reduce plasma levels of inflammatory mediators, convincing evidence of significant clinical benefits is yet to come.

#### Sindromul de răspuns inflamator sistemic

Operațiile pe inimă în condiții de CEC sânt des asociate cu complicații, totalizate în literatura mondială drept Sindrom de Răspuns Inflamator Sistemic (Systemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS) - proces inflamator generalizat nespecific, ce apare la agresiunile severe ale țesuturilor vascularizate cu activarea unor sisteme complexe moleculare și celulare [1].

Diagnosticul este stabilit în laborator prin măsurarea mediatorilor de inflamație în plasma sângelui și în țesuturi. Clinic SIRS se manifestă prin dereglări perioperatorii a organelor vitale majore. Sindromul nu este specific numai practicii cardiocirurgicale, dar se dezvoltă și la traume masive, operațiile cu traumatizarea masivă a țesuturilor, infecții, combustii și pancreatite. Relativ des acest fenomen este prezent în cardio-

chirurgie, probabil, datorită faptului, că invazia câtorva factori inflamatori are loc simultan. Aici se include traumatizarea masivă a țesuturilor, ischemia și reperfuzia plămânilor și a inimii, și probabil, factorilor nocivi ai CEC. Rolul factorilor inflamatorii în dezvoltarea SIRS este recunoscut deja de 20 ani, și pe larg studiat în multiple lucrări [2-4]. Interleukine (IL-) -VI, IL-I, proteina C reactivă și componentele cascadei complementului C<sub>3</sub> și C<sub>4</sub> sunt agenți inflamatorii. Activarea factorului XII are loc în contact cu suprafața încărcată negativ, așa cum este suprafața conturului de CEC, ce duce la formarea bradikininei în reacția conversiei prekallikreinei în kallikreina. Produsele sus numite duc la conjugarea celulelor endoteliale, neutrofilelor și trombocitelor cu activarea acestor celule.

În continuare procesul de activare a celulelor este facilitat prin acțiunea citokinelor. Acest termen general (citokinele) include cantitatea mare de proteine mici cu efecte atât proinflamatorii cât și antiinflamatorii. IL-I, IL-VI și factorul-α de necroza tumoarei (TNF-α), IL-VIII, factorul-β de creștere și multe alte produse de celule aduc la activarea celulară cuplând cu receptori specifici, ce se află pe membrana celulelor citokinelor. Activarea inflamatorie a leucocitelor și celulelor endoteliale și conjugarea acestor 2 grupe sunt doi pași critici în procesul inflamator. A fost dovedit că operațiile pe inima deschisă (în condiții de CEC) sunt asociate cu creșterea concentrațiilor în plasma sângelui a câtorva mediatori de inflamație.[2] Are loc activarea cascadei complementului și producerea IL-VI, IL-VIII și TNF-α. Molecule de adhezie specifice se așează pe membrana leucocitelor și celulelor endoteliale. Interacțiunea intensă între aceste grupe de celule duce la sechestrarea leucocitară, mai ales neutrofilelor în țesute, migrația lor în stratul subendotelial cu efectul nociv corespunzător.

### Strategii antiinflamatorii

În perioada peri și postoperatorie, îndeosebi la pacienții operați în condiții de CEC, sunt des întâlnite semne de disfuncții poliorganice tranzitorii care coincid cu dezvoltarea cascadei inflamației. Contaminarea bacteriană, ischemia acută, evenimentele embolice, toate sunt deseori cauze vizibile a insuficienței organelor vitale. Dar, desigur, și SIRS poartă un rol semnificativ în dezvoltarea acestor disfuncții. Diferite strategii antiinflamatorii se folosesc în ultimii ani cu rata sporită de succes. A fost demonstrată scăderea concentrațiilor de factori inflamatori în plasma sângelui până la obținerea rezultatului clinic. Acest fapt este, probabil, cauzat de axarea majorității trialurilor randomizate pe morbiditate și mortalitate. Așa strategii antiinflamatorii, ca filtrarea leucocitară sau administrarea intraoperatorie a corticosteroizilor sunt folosite pe larg. Utilizarea blocaților enzimelor de conversie este o metoda relativ nouă.

### By-pass aortocoronarian pe inima bătândă (fără CEC - off-pump)

Metoda sus numită este folosită pe larg în multe centre ultimii ani. În caz de prezența contraindicațiilor pentru sternotomie, aceasta metoda poate fi efectuată prin abordul miniinvasiv (Minimal Invasive Direct Coronary Artery Bypass) (MIDCAB). Câștigul potențial se relatează la minimalizarea traumei operatorii, excluderea ischemiei și reperfuziei inimii și plămânilor, arestului cardioplegic și efectelor nocive a ultimului la endotelium, micșorarea prețului intervenției și ultima, dar nu în ultimul rând, excluderea apariției factorilor inflamatorii cauzate de CEC. Ultimul postulat a fost dovedit în câteva trialuri

clinice din ultimii 5 ani, în care agenții inflamatori au fost măsurați în plasma sângelui pacienților, operați cu sau fără CEC.

Concluziile acestor trialuri sunt următoarele:

- CEC este cauza activării cascadei complementului
- CEC specific produce IL-VIII și TNFα
- Nivelul de proteina C reactivă și IL-VI în plasma sângelui crește egal în ambele grupe de pacienți operați. Totuși, nivelul de IL-VI este mai jos în grupa MIDCAB în comparație cu chirurgia off-pump. Deci, trauma operatorie (sternotomie) însuși inițiază dezvoltarea IL-VI.
- CEC promovează activarea neutrofilelor. [5]

### Hemofiltrarea intraoperatorie

Este o grupă de metode, ce dau posibilitatea clinică de a micșora supraîncărcarea volemică în timpul operației la inimă, rezolvă insuficiența renală, micșorează hemodiluția. Utilizarea acestor tehnici reduce morbiditatea postoperatorie<sup>6</sup> prin îmbunătățirea hemostazei (crește hematocritul, fibrinogenul, micșorează pierderile pe drenaje și a masei eritrocitare transfuzate [7]), scade complianța pulmonară și cardiacă (cu creșterea funcției sistolice a ventricolului stâng [8,9], reduce concentrațiile mediatorilor de inflamație (IL-VI, IL-VIII, TNF-α, elastase) [10], îndeosebi, după ultrafiltrarea modificată mai mult scade nivelul de agenți inflamatorii, însă fără diferența vădită clinică comparativ cu ultrafiltrarea obișnuită.

### Filtrația leucocitelor

Activarea leucocitelor și migrarea lor spre țesuturile afectate sunt cele mai importante evenimente a procesului inflamator. Îndeosebi neutrofilele joacă unul din cele mai importante roluri în dezvoltarea invaziei bacteriene. Neutrofile activate execută efecte nocive în organism prin calea indirectă – eliberând mediatorii de inflamație prin acțiunea fermenților proteolitici pe celule endoteliale.

Receptorii specifici, care se află pe membranele neutrofilelor pot fi activate cu citokine proinflamatorii, γ-interferon (γ-INF), factor de activare a trombocitelor (FAT) sau componenți ai complementului C<sub>3a</sub> și C<sub>5a</sub>. Neutrofile eliberează treptat mediatorii de inflamație (IL-I, TNF-α, IL-VI, IL-VIII, γ-INF) care, la rândul său, amplifică activarea leucocitelor. [11]

Potențialul dăunător a leucocitelor activate depinde în mare măsură de capacitatea adezivă a lor față de endotelium. Procesul de adhezie este urmat de generarea radicalilor liberi de oxygen cu eliberarea câtorva substanțe toxice (fermenților proteolitici, de pildă elastaza și metaloproteinaza din granule intracelulare a neutrofilelor.) [12]

Este stabilită corelația pozitiv veridică între nivelul de elastaza și disfuncția pulmonară (index respirator și șunt intrapulmonar crescut) după operația pe inimă. [13] După administrarea protaminei cantitatea neutrofilelor în artera pulmonară este mai mare decât în sângele arterial, dovedind că neutrofile se sechestrează în plămâni. [14] Concentrația neutrofilelor în lavajul bronhial este mai mare după CEC în comparație cu grupul de control. [15]

Luând în considerație rolul leucocitelor în inflamație, se folosește ca metodă - parte a strategiei antiinflamatorii - eliminarea leucocitelor activate prin filtrarea intraoperatorie. Câteva trialuri a fost efectuate în anii 90 cu folosirea filtrației leucocitare. Filtrele au fost introduse nu numai în linia arterială dar și în liniile venoasă, cardioplegică și de aspirație a circuitului de CEC. Filtrele care au fost introduse în linia arterială au redus leucocitoza în câteva studii, cu eficiența mai scăzută

în cazul introducerii în linia venoasă. Nu a fost diferența în cantitatea mediatorilor de inflamație, și numai câteva trialuri a comunicat îmbunătățirea funcției pulmonare după folosirea filtrelor. Folosirea cardioplegiei cu filtre leucocitare reducea nivelul CK-MB în plasma. Necatînd la rezultatele promițătoare, folosirea filtrelor leucocitare rămâne limitată.[16,17]

### Corticosteroidele

Aceste preparate pot fi divizate în mineralocorticoide și glucocorticoide. Ultimii au un șir de acțiuni metabolice, imunosupresoare și antiinflamatorii. Acțiunile antiinflamatorii includ: producerea diminuată a prostaglandinelor și citokinelor, diminuarea creșterii adheziei neutrofilelor și fagocitozei, diminuarea proliferației limfocitare. Glucocorticoizii se cuplează cu receptorii specifici citoplasmatici, transferă complexul glucocorticoid-receptor în celulă, cu alterarea activării genelor specifice și proceselor de transcripție.<sup>18</sup> Astfel glucocorticoizi controlează producerea proteinelor. Efectele glucocorticoizilor asupra inflamației sunt descrise încă în anii 60. Cel mai comprehensiv reviu a lui Chatney privind utilizarea corticosteroizilor (cel mai mult a metilprednizolonului) conține, că folosirea corticosteroizilor beneficiază în diminuarea indicilor de laborator a grupului larg de mediatori antiinflamatorii, dar nu-s plusuri evidente clinice (statistic veridice).[19] Invers, utilizarea corticosteroizilor poate duce la înrăutățirea perioadei postoperatorii.

### Trasilol

Aprotinina (Trasylo<sup>®</sup>) este un inhibitor nespecific a proteazelor plasmatică, care se folosește pe larg în cardiocirurgie datorită efectului lui de a micșora hemoragia postoperatorie, încă din anii 80.[20] Acest medicament posedă capacitate pur hemostatică, realizate prin blocarea activării complementului și fibrinolizei, și mai mult decât atât, inhibarea astfel a fermenteilor proteolitici, cum sunt tripsina, plasmina și kallikreina.[21] Necatînd că acest drog se folosește mai mult pentru efectele lui hemostatice el este folosit pe larg și pentru a diminua răspunsul inflamator îndeosebi în chirurgia traumatizantă, datorită capacității lui de a inhiba activarea neutrofilelor, fapt ce a fost demonstrat în multiple trialuri clinice și în studiile in vitro așa cum sânt: expresia proteinelor de membrana celulară și eliberarea elastazei, IL-VIII și TNF- $\alpha$ . [22,23] Aprotinina este utilizată în practica clinică mai mult de 30 ani și în pofida la câteva studii consacrate efectelor lui antiinflamatorii, rămâne o enigmă mecanismul lui de acțiune. Metanaliza efectuată a demonstrat scăderea mortalității în loturile de pacienți tratați cu Aprotinină. [26] Și totuși rămâne neclar cui i se atribuie acest fapt în primul rând - efectului hemostatic sau antiinflamator. Investigațiile recente au demonstrat că Aprotinin scade producerea citokinelor proinflamatorii și NO [28] și mărește producerea IL-X [27].

### Inhibitorii fosfodiesterazei

Aceste preparate inhibă adenozină ciclică 3-5- monofosfat fosfodiesteraza (cAMF) și sunt folosite în ultimele două decenii pentru efectele lor inotrope pozitive. Fosfodiesteraza converteste cAMF în 5-AMF inactivă prin hidroliza. C-AMF joacă rol hormonal și seamana mediatorilor inflamatorii prin activarea proteinkinazei A, care afectează activitatea proteinelor. Creșterea cAMF celulare mărește influxul ionilor de Ca<sup>2+</sup>, ce duce la efect inotrop pozitiv. De asemenea creșterea în celule a guanozinei monofosfat ciclice (cGMF) duce la efectul similar. Oxidul nitric ca un vazodilatator important și substanță antiinflamatorie duce la creșterea cGMF în celule. Astfel de preparate cum sânt enoximona, milrinona și olprinona selectiv

inhibă o subgrupă a fosfodiesterazelor și anume fosfodiesteraza III. Aceasta duce la creșterea în țesuturi numai a cAMF. Pe de altă parte, așa inhibitor "clasic" al fosfodiesterazei cum este pentoxiphyllina nu este atât de selectiv și tot duce la creștere a cGMF în cardiomiocite. Inhibitorii fosfodiesterazei au în afară de capacitate de potențiali antiinflamatori efectul vazodilatator periferic. Necatînd că mecanismul efectului antiinflamator al inhibitorului fosfodiesterazei nu este elucidat complet, este clar că el inhibă leucocitele, macrofagii și activarea endotelială.[29,30] Enoximona, spre exemplu, reduce concentrația de citokine inflamatorii, când este folosit la pacienți în vârstă peste 80 ani, operați la inimă pentru pontajul aortocoronarian. [31] Milrinona reduce secreția proteinelor în faza acută, cum sunt amiloidea A și IL-VI după CEC. [32] Utilizarea a proaspăt descoperitei olprinone, reduce IL-X și intraoperator moderat micșorează acidoza gastrică. [33] Pentoxiphyllina este derivatul a methylxanthinei și este vestită pentru efecte de protejator de endoteliu, și când este administrat în perioada postoperatorie la pacienții operați la inimă, reduce producerea citokinelor, reduce activarea leucocitelor și sechestrarea lor în plămâni cu diminuarea efectelor nocive asupra funcției lor.[34]

### Dopexamina

Este utilizată pentru efecte inotrope și vazodilatatoare. Stimulează B<sub>2</sub> receptorii în mușchiul cardiac și receptorii dopaminici periferici, ca rezultat duce la vasodilatarea în microcirculația renală și splahnică și, ce servește la protejarea barierei mucoasei, cauzând reducerea endotoxemiei ischemice induse și a răspunsului inflamator. În câteva trialuri a fost demonstrat, că Dopexamina reduce proteinele în fazele acute la pacienți operați la inimă în condiții de CEC. A fost demonstrată creșterea clirensului creatininei, și efectul asupra fluxului splahnic, care la moment este imposibil de măsurat.[36]

### H2 antagoniști

Histamina este un amin biogen, care se produce în mastocite, și joacă un rol important ca mediator în reacția de hipersensibilitate imediată și, desigur, în răspunsul inflamator acut. Histamina se află în granule secretoare și îndeplinește efectul lui după degranulare cu eliberarea în spațiul extracelular. Efectele histaminei sunt realizate datorită interacțiunii cu H receptori celulari. H<sub>2</sub> receptori promovează secreția acidului gastric, dar și activarea limfocitelor, neutrofilelor și celulelor endoteliale. Aceste efecte pot să ducă la creșterea concentrațiilor intracelulare a cAMF. [37]

Protamina este proteina puțin pozitiv încărcată cel mai efectiv antidot al heparinei. Formarea complexelor protamina/heparin în timpul operațiilor la inima poate duce la reacții anafilactice cu participarea nemijlocită a histaminei.[38] Aceasta este concluzia teoretică pentru folosirea H<sub>2</sub> antagoniștilor ca potențiali agenți antiinflamatori în cardiocirurgie. În publicații din anii 90 a fost demonstrat că folosirea cimetidinei în timpul CEC reduce instabilitatea hemodinamică după administrarea protaminei.[39,40] În trialul recent infuzia cimetidinei a fost asociată cu niveluri scăzute a IL-VIII și a elastazei neutrofilelor.[41]

### Blocatorii enzimelor de conversie (BEC)

Enzimul de conversie separă histidyl-leucina de la angiotenzina I fiziologic inactivă, formând octapeptid angiotenzina II care este un vasoconstrictor foarte puternic și promovează, de asemenea, eliberarea aldosteronului și norepinefrinei. Enzimele de conversie sunt răspândite pe larg în corpul uman, dar deosebit de activ în endoteliul pulmonar. BEC scad presiunea

arterială prin micșorarea concentrației angiotenzinei II și prin efectul diuretic. De asemenea, este recunoscut, că angiotenzina II afectează procese creșterii celulelor, inflamație, fibroza și coagulare.<sup>42</sup> Multiple trialuri menționează că BEC reduce evenimentele cardiovasculare nedorite prin mecanisme independente de scădere a presiunii arteriale și, probabil, cauzate de efect țisular direct.<sup>43</sup> Mai mult decât atât, rezultatele prezentate de trialul Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) a demonstrat, că BEC (ramipril) reduce mortalitatea cardiovasculară și probabilitatea infarctului miocardului la pacienții cu risc mărit.<sup>[44]</sup> Trialul nerandomizat a demonstrat ca nivelul de IL –VI după operația la inima este mai jos în lotul pacienților, care au primit BEC preoperator.<sup>[45]</sup>

## Concluzii

Este recunoscut de toți autorii, că sindromul de răspuns inflamator sistemic deseori este consecința a cardiocirurgiei. Morbiditatea postoperatorie este strâns legată de fenomenul inflamator, mobilizând oameni de știință și cliniciștii la căutarea strategiilor noi antiinflamatori pentru micșorarea efectelor nocive a inflamației. Metode și medicamente folosite în trialuri monitorizate au diferit grad de succes. Necatând că scăderea concentrațiilor al mediatorilor de inflamație este demonstrată în multe strategii, nu este stabilită o metodă antiinflamatorie, care în mod convingător ar fi cea mai bună pentru micșorare mortalității și morbidității postoperatorii.

## Bibliografie

- Murgu V. et al. Aspecte terapeutice în abordarea răspunsului inflamator sistemic post by-pass cardiopulmonar – leicofiltrare strategică pe linia venoasă vs linia arterială a circuitului extracorporeal. A II Congres Chirurgilor Cardiovasculari din România, București 28-30 X 2004.
- Asimakopoulos G. Mechanisms of the systemic inflammatory response. *Perfuzion* 1999;14:269-77.
- Asimakopoulos G., Taylor K. The effects of cardiopulmonary bypass on leucocyte and endothelial adhesion molecules. *Ann.Thorac.Surg.* 1998; 66 : 2135-44.
- Boyle E.Jr., Pohlman T., Johnson M., Verrier E. The systemic inflammatory response. *Ann.Thorac.Surg.* 1997; 64 : S31-S37.
- Asimakopoulos G. Systemic inflammation and cardiac surgery: an update. *Perfuzion* 2001 ;16: 353-60.
- Luchiani M., et al. Modified ultrafiltration reduces morbidity after adult cardiac operations. *Circulation* 2001. p.117.
- Masuda H., et al. Modified ultrafiltration is more efficient in attenuating the dilutional coagulopathy. Effects on hematological function. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000 p.25-31.
- Bando Ko. Different techniques of ultrafiltration reduce pulmonary hypertension for congenital heart disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998.p. 173-23.
- Davis B. et al. Modified ultrafiltration improves left ventricular systolic function. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997.p. 25-29.
- Huimin S. et al. Efficacy of different techniques of ultrafiltration on removal of mediators. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 22 : 35-44
- Fujishima S., Aikawa N. Neutrophil - mediated tissue injury and its modulation. *Intensive Care Med.* 1995 ; 21 : 277-85.
- Weiss S. Tissue destruction by neutrophils . *N. Eng. J. Med.* 1989; 320: 365-76.
- Tonz M. et al. Acute lung injury during cardiopulmonary bypass. Are the neutrophils responsible? *Chest* 1995 ;108 :1551-56.
- Braude S. et al. Increased pulmonary transvascular protein flux after canine cardiopulmonary bypass. *Am.Rev.Respir. Dis.* 1986;134:867-72.
- Jorens P. et al. Interleukin-8 in the bronchoalveolar lavage fluid from patients with the adult respiratory distress syndrome (ARDS) and patients at risk for ARDS. *Cytokine* 1992; 4:592-97.
- Matheis G. et al. Leucocyte filtration in cardiac surgery: a review. *Perfuzion* 2001;16:361-70.
- Asimakopoulos G. The inflammatory response to CPB: the role of leucocyte filtration. *Perfuzion* 2002;17:7-10.
- Shupnic M. et al. Glucocorticoids and mineralocorticoids. In Brody T. et al. Eds. *Humans pharmacology. Molecular to clinical*, 3-rd edition. St Louis, MO: Mosby ,1998:488-92.
- Chaney M. Corticosteroids and cardiopulmonary bypass. A review of clinical investigations. *Chest* 2002 ; 121: 921-31.
- Royston D. et al. Effect of aprotinin on need for blood transfusions after repeat open heart surgery. *Lancet* 1987;ii:1289-91.
- Taylor K. Effect of aprotinin on blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass. In Pifarre R. ed. *Anticoagulation, hemostasis, and blood preservation in cardiovascular surgery*. Philadelphia , P.A: Hanley&Belfus Inc. 1993. 132 .
- Wachtfogel Y. et al. Aprotinin inhibits the contact , neutrophil, and platelet activation systems during simulated extracorporeal perfusion. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1993;106:1-10.
- Hill G. et al. Aprotinin reduces interleukin-8 production and lung neutrophil accumulation after cardiopulmonary bypass. *Anesth.Analg.* 1996;83:696-700.
- Tice D. et al. Hemorrhage due to fibrinolysis occurring with open-heart operations. *J.Thorac.Cardiovasc.*1963;46:673-76.
- Royston D. Controversies in the practical use of aprotinin. In Pifarre R. ed. *Anticoagulation, hemostasis, and blood preservation in cardiovascular surgery*. Philadelphia , P.A: Hanley&Belfus Inc. 1993. 150.
- Levi M. et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery : a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999 ;354:1940-47.
- Tassani P. Does high-dose methylprednisolone in aprotinin –treated patients attenuate systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting procedures? *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 1999;13: 165-72.
- Hill G., Robbins R. Aprotinin but not tranexamic acid inhibits cytokine – induced inducible nitric oxide synthase expression. *Anesth.Analg.* 1997;84:1198-202.
- Ganong W. The general and cellular basis of medical physiology. In Ganong W. Ed. *Review of medical physiology*. Connecticut : Appleton & Lange, 1993:36-39.
- Akera T., Brody T. Drugs to treat heart failure : cardiac glycosides. In Brody T. et al. eds. *Human Pharmacology* .St Louis, MO: Mosby,1998:218-19.
- Boldt J. et al. Prophylactic use of the phosphodiesterase III inhibitor enoximone in elderly cardiac surgery patients : effects on hemodynamics, inflammation , and markers of organ function. *Intensive Care Med.*2002;28:1462-69.
- Mollhof T. et al. Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation , and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass (CPB). *Anesthesiology* 1999 ;90:
- Yamamura K. et al. Effects of olprinone , a new phosphodiesterase inhibitor, on gastric intramucosal acidosis and systemic inflammatory responses following hypothermic CPB. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2001 ;45 :427-34.
- Boldt J. et al. Prophylactic use of pentoxifylline on inflammation in elderly cardiac surgery patients. *Ann.Thorac.Surg.* 2001; 71: 1524-29.
- Tsang G. et al. Pentoxifylline preloading reduces endothelial injury and permeability in CPB. *ASAIO J.* 1996;42:M429-34.
- Bach F. Et al. Modulation of inflammatory response to CPB by Dopexamine and epidural anesthesia . *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2002;46:1227-35.
- Nilsson G. et al. Mast cells and basophils . In Gallin J. et. al. eds. *Inflammation. Basic principles and clinical correlates*. Lippincott Williams & Wilkins , 1999: 102.
- Weiss M. Association of protamine Ige and IgG antibodies with life –threatening reactions to intravenous protamine. *N.Engl..J.Med.* 1989;320:886-92.
- Casthly P. et al. Histamine blockade and cardiovascular changes following heparin administration during cardiac surgery. *J. CardioThorac.Anesth.*1990;4: 711-14.
- Kambam J. et al. Prophylactic administration of histamine 1 and histamine 2 receptor blockers in the prevention of protamine –related haemodynamic effects. *Can. J. Anaesth.*1990 ;37: 420-22.
- Tayama E. et al. High-dose cimetidine reduces proinflammatory reaction after cardiac surgery with CPB. *Ann. Thorac. Surg.*2001;72:1945-49.
- Schiffirin E. Vascular and cardiac benefits of angiotensin receptor blockers . *AM. J. Med.* 2002 ;113:409-18.
- Dzau V. et al. Pathophysiologic and therapeutic importance of tissue ACE: a consensus report. *Cardiovasc.Drugs Ther.*2002;16: 149-60.
- Dagenais G. et al. Effects of ramipril on coronary events in high risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study . *Circulation* 2001 ;104: 522-26.
- Brull D. et al. Impact of angiotensin converting enzyme inhibition on post-coronary artery bypass interleukin-VI release. *Heart* 2002;87: 252-55.