

# PAŃSTWO I SPOŁECZEŃSTWO

STATE AND SOCIETY

E-ISSN 2451-0858 ISSN 1643-8299

ROK XXIV: 2024, NR 2

DOI: 10.48269/2451-0858-pis-2024-2-010

Data wpłynięcia: 15.07.2023

Data akceptacji: 9.06.2024

## KARDIOPROTEKCJA – ANALIZA PUBLIKACJI DOTYCZĄCYCH PROTEKCJI MIĘŚNIA SERCOWEGO

**Bartosz Andrzej Kuźlik<sup>A-F</sup>**

ORCID: 0000-0001-8028-5525

**Małgorzata Gawlak<sup>A-F</sup>**

ORCID: 0000-0003-4573-1379

**Marta Mazur<sup>A-F</sup>**

ORCID: 0000-0002-5466-3198

**Katarzyna Ciesielska<sup>A-F</sup>**

ORCID: 0009-0005-9268-1118

**Piotr Buszman<sup>A-F</sup>**

ORCID: 0000-0003-1158-1325

**Krzysztof Sanetra<sup>A-F</sup>**

ORCID: 0000-0002-0534-4983

Uniwersytet Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie, Collegium Medicum – Wydział Lekarski,  
Katedra Kardiologii

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych,  
D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

### Autor do korespondencji

Bartosz Andrzej Kuźlik, Uniwersytet Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie, Collegium Medicum –  
Wydział Lekarski, Katedra Kardiologii, ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków  
email: kuzlikb@gmail.com

## Streszczenie

Patofizjologia uszkodzenia reperfuzyjnego, będącego wyzwaniem po epizodzie niedokrwinnym serca, nie została do końca poznana. Kilka procesów molekularnych wykazuje ewentualne możliwości przeciwdziałania temu zjawisku. Jeden z nich polega na przygotowaniu serca na powstanie epizodu niedokrwinnego przez trening fizyczny pacjenta czy farmakoterapię. Innym podejściem jest bezpośrednie farmakologiczne działanie na miRNA czy rodzinę czynników transkrypcyjnych NRF2.

Kardioprotekcja śródoperacyjna dotyczy zarówno zabiegów kardiochirurgicznych, jak i niekardiochirurgicznych. Kluczowe w przypadku operacji kardiochirurgicznych jest zastosowanie odpowiedniego roztworu kardiopleginy oraz protokołu jej podawania. Ostatnie badania koncentrują się zwłaszcza na zastosowaniu kardiopleginy del Nido, która pozwala na wydłużenie bezpiecznego niedokrwienia mięśnia sercowego nawet do 120 min w grupie pacjentów wyższego ryzyka. Stosowanie trimetazydyny pozwala na ograniczenie ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie starszych pacjentów po operacjach, a podawanie alfacalcidolu przed operacjami zastawkowymi zmniejsza ryzyko powikłań okołozabiegowych.

Wywoływanie u zwierząt stanów patologicznych pozwala testować związki mogące przeciwdziałać tym zjawiskom lub zmniejszać ich nasilenie. Związki takie jak disulfiram, krocyzna, stachydryna, gossypina, czy też metformina w połączeniu z wodorem mogą zmniejszać ryzyko nie tylko powikłań sercowo-naczyniowych, ale także zmniejszać remodeling serca.

Kardioprotekcja ma duże znaczenie w populacji pacjentów poniżej 18 r.ż. z uwagi na skutki niektórych terapii powodujących jatrogenne uszkodzenia mięśnia sercowego. Podawanie deksrazoksanu czy glutationu w połączeniu z terapią doksarubicyną pozwala ograniczyć uszkodzenie miokardium u dzieci, nie zmniejszając skuteczności działania chemioterapeutyku. Wykazano również działanie kardioprotekcyjne karwedilolu, kaptoprylu, simwastatyny i L-karnityny oraz niektórych suplementów.

**Słowa kluczowe:** kardiochirurgia, onkologia dziecięca, chirurgia naczyniowa, kardioprotekcja, uszkodzenie reperfuzyjne, MIRI, kardioprotekcja pediatryczna

## Wprowadzenie

Kardioprotekcja stanowi szeroko pojęty termin odnoszący się do ochrony mięśnia sercowego przed niekorzystnymi procesami patofizjologicznymi, jak również skutkami ubocznymi leczenia. Dotyczy to m.in. reperfuzji w przebiegu leczenia zawału, a także procesów zachodzących w trakcie wykonywania zabiegów, szczególnie kardiochirurgicznych. Operacja na sercu może prowadzić do uszkodzenia miokardium nie tylko na poziomie makroskopowym, ale przede wszystkim mikroskopowym.

Niniejsza praca ma na celu podsumowanie najnowszych doniesień ze świata kardiologii w zakresie ochrony serca przed czynnikami mogącymi prowadzić do upośledzenia funkcji kardiomiocytów lub też ich uszkodzenia. Przeanalizowane zostaną najnowsze publikacje z dziedzin farmakoterapii, kardioprotekcji śródoperacyjnej, kardioprotekcji u pacjentów pediatrycznych oraz samej patofizjologii uszkodzenia reperfuzyjnego.

## Uszkodzenie serca typu reperfuzyjnego

Głównym celem leczenia zawału serca (*myocardial infarction*, MI) jest przywrócenie krążenia wieńcowego, aby zapewnić odpowiedni poziom tlenu dostarczanego do miokardium. Jak wiadomo, reperfuzja nie prowadzi jednak do natychmiastowego zatrzymania śmierci komórek sercowych. W wyniku zjawiska zwanego MIRI (*myocardial ischemia-reperfusion injury*) dochodzi do śmierci komórek w nie do końca zbadanym mechanizmie. Przeciwdziałanie MIRI wymaga zarówno poznania mechanizmu, jak i wieloczynnikowego podejścia do problemu. Poniżej przedstawione zostaną dwa podstawowe mechanizmy ochrony serca przed MIRI. Jako punkt czasowy oddzielający te dwa mechanizmy kardioprotekcji przyjęto epizod niedokrwienny [1].

*Preconditioning* jest działaniem mającym na celu przygotowanie serca na epizod niedokrwienny, co prowadzi do zmniejszenia występowania nagłej śmierci komórkowej w wyniku MIRI. Mechanizmy preconditioningu są słabo poznane. Zauważono natomiast, że jego wpływ na narząd może być bezpośredni i niebezpośredni. Działanie zwane *remote ischemic preconditioning* (rIPC) ma na celu wykorzystanie drogi humoralnej, nerwowej i systemowej, aby przygotować organizm na możliwość epizodu niedokrwiennego. Tym samym niedokrwienie w odpowiednich interwałach odrębnego organu/części ciała może mieć pozytywny wpływ na serce w kontekście przyszłego niedokrwienia miokardium [2]. Kolejnym przykładem preconditioningu są ćwiczenia fizyczne. Na modelach zwierzęcych wykazano, że nawet krótkie ćwiczenia w znacznym stopniu zmniejszały zarówno śmiertelność szczurów, jak i uszkodzenie serca [3]. Podobne badania wykonane na szczurach z zespołem metabolicznym potwierdzają pozytywny wpływ nawet mało intensywnych ćwiczeń na przeciwdziałanie MIRI [4]. Farmakoterapia również może mieć zastosowanie w preconditioningu. Wykazano, że 5-azacytydina, używana w leczeniu nowotworów hematologicznych, powoduje bezpośredni, nieepigenetyczny *preconditioning* przez aktywację osi PI3K/AKT/GSK3 $\beta$  i pompy potasowej. Działanie to ma na celu zmniejszenie stresu oksydacyjnego i zwiększenie przeżywalności mitochondriów przy wystąpieniu MIRI. Obydwa mechanizmy mają kluczowe znaczenie w patogenezie MIRI, tak więc ich ograniczenie będzie miało bezpośrednio pozytywny wpływ na hamowanie tego zjawiska [5].

Jeśli chodzi o czynniki mające bezpośredni wpływ na ograniczanie uszkodzenia reperfuzyjnego, to w najnowszych badaniach przytacza się kilka wątków dotyczących patogenezy zjawiska i bezpośredniego zapobiegania MIRI. Najczęściej porusza się rolę czynnika transkrypcyjnego NRF2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) oraz miRNA (*micro-ribonucleic acid*) [6–11].

Przez kilka ostatnich lat powstało wiele prac dotyczących mechanizmów działania miRNA i ich wpływu na kardioprotekcję, również w przypadku wystąpienia MIRI. Wiele z nich ma bezpośrednio hamujący wpływ na powstanie uszkodzenia

reperfuzyjnego. Teoretycznie farmakologiczna imitacja ich działania mogłaby ograniczyć nasilenie tego zjawiska. W dużej analizie prac dotyczących miRNA autorzy wykazali, że działanie tych niekodujących RNA (*Ribonucleic acid*) ma wpływ również na schorzenia, takie jak np. nadciśnienie tętnicze [6]. Deksmetomidyna jako silny  $\alpha_2$ -agonista mający działanie sedacyjne, ma dodatkowe działanie na wiele osi, m.in. na miRNA-346-3p/CaMKII $\delta$  oraz eNOS/NO. Dodatkowo wykazano, że wpływa na przepływ jonów wapnia, które również są uznawane za jedną z przyczyn MIRI [7,8].

NRF (*nuclear factor erythroid-related factors*) to szeroka grupa czynników transkrypcyjnych zawierających m.in. NRF1, NRF2 i wiele innych aktywowanych przez gen NFE211 podczas stresu. Odpowiadają one np. za ochronę serca przed stresem oksydacyjnym; delecja NFE211 uniemożliwia regenerację serca makroskopowo, a także na poziomie komórkowym. Z kolei nadekspresja NFE211 prowadzi do zwiększonej odporności na stres oksydacyjny i ochrania przed MIRI w modelu zwierzęcym. W tym samym badaniu wykazano, że NRF1 ma również kardioprotekcyjne działanie na pluripotentne komórki serca w przypadku przyjmowania doksyrubicyny oraz jest potrzebny przy regeneracji serca noworodka [9].

Ścieżka NRF2/Keap1 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2/Kelch-ECH associated protein 1*) zmniejsza stres oksydacyjny w modelach zwierzęcych nie tylko w sercu, ale także w innych organach. Należy zaznaczyć, że aktywacja tej ścieżki może być wywołana spożywaniem pewnych związków chemicznych, takich jak np. kurkumina, luteolina (zawierają ją niektóre warzywa i owoce), resveratrol (znajduje się w winogronach) [10].

Związkiem, który ma działanie aktywujące ścieżkę NRF2/HO1 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1*), jest katalpol. Działanie to jest bardzo podobne do przedstawionych powyżej, co potwierdza istotną rolę czynników NRF w przeciwdziałaniu MIRI [11].

Protekcja przed uszkodzeniem reperfuzyjnym może się wiązać również z innymi działaniami terapeutycznymi. Przykładem jest zastosowanie hipotermii. Była ona jedną z pierwszych metod ochrony miokardium, jednak zrezygnowano z niej na rzecz wydajniejszych sposobów protekcji. Aktualnie wraca się do idei użycia hipotermii, ale w sposób nowocześniejszy. Najnowsze przeglądy systematyczne opisują dokładnie możliwe zastosowania, wady i zalety metody, w tym również w kontekście jej stosowania w zawale serca z uniesieniem odcinka ST (*ST-elevation Myocardial Infarction*, STEMI) [12,13]. Wykazano, że szybszym sposobem niż fizyczne wychładzanie jest podanie 2M2T (2-methyl-2-thiazoline), który jest związkiem indukującym uczucie strachu. Powoduje on łagodną hipotermię, a przez to zwiększa tolerancję organizmu na hipoksję [14].

Na uwagę zasługują również doniesienia o urokortynie, która działając przez kortykoliberynę (*corticotropin-releasing hormone*, CRH) wpływa kardioprotekcyjnie [15] oraz ograniczającą na remodeling miokardium [16]. Z kolei transporter

cynku SLC39A7 (Zip-7) ma regulować mitofagię, a przez to również mieć bezpośredni wpływ na ograniczenie uszkodzenia reperfuzyjnego [17]. Związek HSYA (*Hydroxysafflor yellow A*) działa kardioprotekcyjnie przez zmniejszanie (1) wpływu jonów wapnia na poziomie takim jak nisoldypina oraz (2) potencjału błonowego mitochondriów zapobiegając apoptozie [18]. Gen PRKAR1A koduje podjednostkę regulatorową kinazy białkowej A (R1a). Spadek jej aktywności wpływa negatywnie na ekspresję wspomnianego już NRF2, a przez to zwiększa stres oksydacyjny. Mechanizm ten można wykorzystać w przyszłości do opracowania nowej generacji leków kardioprotekcyjnych [19]. Kolejnym związkiem, który w przyszłości może być używany do leczenia lub zapobiegania MIRI to polimeryzowana hemoglobina łożyskowa. W badaniu porównawczym uzyskano zadowalające efekty w stosunku do grupy placebo. Wykazano również, że po saturacji tlenkiem węgla hemoglobina zwiększała mitofagię, a przez to zmniejszała nasilenie MIRI, dodatkowym zaś działaniem było zwiększenie insulinowrażliwości [20]. Pojawiły się również badania nad wpływem wdychania 95-proc. mieszanki helu a zmniejszeniem ciężkości MIRI. Naukowcy przypisują to zjawisko zwiększonej aktywności migracyjnej fibroblastów [21]. W badaniu dotyczącym hydralazyny wykazano, że ma ona działanie antyapoptotyczne i antyoksydacyjne, ponadto zapobiega MIRI, stabilizując błonę mitochondrialną. Sugeruje to możliwe użycie związku jako leku kardioprotekcyjnego oraz w prewencji uszkodzenia reperfuzyjnego [22].

### Najnowsze doniesienia w kardioplegii śródzabiegowej

Główną metodą kardioprotekcyjną we współczesnej kardiochirurgii jest zastosowanie kardioplegii, czyli czasowego zatrzymania serca podczas zabiegu. Stan ten uzyskuje się przy użyciu kardiopleginy. Występuje ona w dwóch postaciach – zmieszanej z krwią pacjenta (kardioplegina krwista) oraz w postaci roztworu krystaloidowego (kardioplegina krystalidowa) [23,24]. W licznych ośrodkach prowadzone są badania mające na celu wyszukanie najbardziej korzystnego modelu uzyskania kardioplegii.

Karaarslan i Abud przeprowadzili retrospektywne badanie kliniczne, którego celem było porównanie kardioplegii del Nido oraz cieplej, krwistej kardiopleginy i ich wpływu na ochronę mięśnia sercowego oraz rytm u pacjentów poddawanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (*Coronary Artery Bypass Grafting*, CABG). U pacjentów poddawanych CABG po przebytych zawale serca, u których podana została kardioplegia del Nido, częściej obserwowano spontaniczny powrót do prawidłowego rytmu zatokowego. We wnioskach końcowych aspekt spontanicznego powrotu rytmu oraz pozostałe badane parametry wykazały, że kardioplegia del Nido charakteryzuje się porównywalną skutecznością. Protokół del Nido z dodatkową infuzją normotermicznej kardiopleginy

sprzyja zaś spontanicznej konwersji do rytmu zatokowego w czasie reperfuzji i może wydłużyć czas bezpiecznego niedokrwienia do 120 min, co sprzyja rozszerzeniu stosowania del Nido również u pacjentów z grup wysokiego ryzyka [25]. Inne badania także wykazały korzyści i bezpieczeństwo stosowania kardioplegii del Nido [26,27]. U chorych poddawanych operacjom zastawkowym korzyści stosowania tego protokołu obejmowały m.in. wcześniejszy powrót rytmu, większą objętość wyrzutową, krótszy pobyt pacjentów na oddziale intensywnej terapii [28,29].

Z kolei w badaniu dotyczącym prewencyjnego stosowania trimetazydyny u starszych pacjentów poddawanych zabiegom niekardiochirurgicznym wykazano rzadsze występowanie wewnątrzszpitalnych incydentów sercowo-naczyniowych [30].

Wśród pacjentów, którzy otrzymywali GIK (glukoza–insulina–potas) według zmodyfikowanego protokołu Zhao, rzadziej występowały poważne wewnątrzszpitalne zdarzenia sercowe [31]. W innym badaniu przeprowadzonym u chorych poddawanych CABG lub planowanej wymianie zastawki aortalnej również wykazano ochronny wpływ GIK na mięsień sercowy [32].

Badanie mające na celu sprawdzenie potencjalnego wpływu kardioprotekcyjnego kurkuminy u pacjentów, u których wykonywano planowe przezskórne interwencje wieńcowe, nie wykazało jej wpływu na punkty końcowe pod postacią zmian wartości enzymów uszkodzenia miokardium [33]. Natomiast podawanie pacjentom 2 µg Alfacalcidolu przed zabiegiem wymiany zastawki może działać korzystnie przez właściwości kardioprotekcyjne oraz immunomodulujące [34].

## Badania przedkliniczne na zwierzętach w aspekcie kardioprotekcji

Najnowsze badania dotyczące kardioprotekcji prowadzone na modelach zwierzęcych dostarczają kluczowych informacji w kontekście przyszłych możliwości terapeutycznych.

W jednym z badań wstrzyknięto myszom lipopolisacharyd, którego celem było wywołanie wstrząsu septycznego. Dzięki temu wykazano, że działanie podanego później disulfiramu zmniejsza niewydolność lewej komory hamując apoptozę komórek i uszkodzenia DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) [35].

Z kolei chcąc ocenić wpływ krocyny (składnika szafranu) na kardiomiocyty u myszy, wywołano zapalenie mięśnia sercowego za pomocą leków z grupy inhibitorów punktów kontroli immunologicznej. Podczas analizy udowodniono, że krocyna może częściowo odwrócić skutki zapalenia mięśnia serca, złagodzić stan zapalny i poprawić wydolność narządu [36].

Myszy z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego wywołanym zakażeniem pierwotniakiem *Trypanosoma cruzi* podzielono losowo na grupy i poddano

leczeniu 4-nitrobenzoilo-kumaryną (4NB) oraz 4NB w połączeniu z benzni-dazolem (Bz) – metabolitami kumaryny w różnych dawkach. W ciągu dwu-dziestu dni testowano poziomy cytokin, przeciwciał IgG (Immunoglobulin G), ANP (*atrial natriuretic peptide*) i transaminaz. Śmiertelność u nieleczonych osobników wynosiła 43%. Najlepsze efekty kardioprotekcyjne osiągnięto po połączeniu 4NB z Bz; wynik ten koreluje z obniżeniem parazytemii w wyniku leczenia. Potencjał kardioprotekcyjny pochodnych kumaryn u niezakażonych chorych z pewnością wymaga dalszej oceny [37].

Kolejne badanie miało na celu sprawdzić właściwości kardioprotekcyjne metforminy. U myszy indukowano dysfunkcję serca przez podanie streptomycyny. Następnie badano działanie wodoru oraz wodoru w połączeniu z metforminą w kardioprotekcji. Doświadczenie wykazało, że wodór znacznie hamuje włóknienie i pyroptozę w komórce, a połączenie wodoru z metforminą ma działanie ochronne na mięsień sercowy i zwiększa przeżywalność [38].

Wpływ kwasu foliowego (*Folic acid*, FA) i folinowego (*Folinic acid*, FN) na ochronę mięśnia sercowego był przedmiotem badań od wielu lat. Przytoczone doświadczenie skupiło się na ocenie problemu u pacjentów w podeszłym wieku. W tym celu myszom transgenicznym podawano dożołądkowo FA i FN raz dziennie przez trzy miesiące. W porównaniu z grupą kontrolną w grupie poddanej działaniu FA i FN masa serca była znacząco zmniejszona. Wykazano również, że wartości laboratoryjne białek związanych z włóknieniem serca były znacząco obniżone. Powyższe wyniki wskazują, że FA i FN wykazują działania kardioprotekcyjne [39].

W kolejnym badaniu na myszach, u których wywołano niewydolność serca (przez podanie izoprotenerolu), chorym osobnikom podawano chlorowoderek stachydryny, który okazał się dobrym kardioprotektorem. Zmniejsza on przebudowę serca i poprawia hemodynamikę. Peptyd związany z genem alfa-kalcitoniny (*Alpha-Calcitonin Gene Related Peptide*,  $\alpha$ -CGRP) ma działanie rozszerzające naczynia. Badanie miało na celu wykazanie wpływu  $\alpha$ -CGRP na stan zapalny, stres oksydacyjny i śmierć komórki u myszy z niewydolnością serca wywołaną zabiegowym zwężeniem aorty. Wykazano, że  $\alpha$ -CGRP ma działanie kardioprotekcyjne. Chroni serce przed negatywnymi skutkami przeciążenia ciśnieniowego i ogranicza rozwój niewydolności serca [40].

Celem kolejnego badania była ocena potencjału kardioprotekcyjnego gossypiny. Podawano ją myszom w trzech różnych dawkach przez siedem dni oraz podskórną przez dwa dni. Badano fosfokinazę kreatynową-MB (*Creatine kinase-Muscle/brain isoenzyme*, CK-MB) i troponiny sercowe, parametry stresu tlenowego, markery stanu zapalnego i czynnik martwicy nowotworów. Wykazano, że gossypina ma działanie kardioprotekcyjne. Zwiększa żywotność komórki i zmniejsza uwalnianie dehydrogenazy mleczanowej (*Lactate dehydrogenase*, LDH), CK-MB i troponin [41].

## Kardioprotekcja u pacjentów pediatrycznych ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów leczonych przeciwnowotworowo

Dzieci ze zdiagnozowaną chorobą nowotworową dzięki zaawansowanym możliwościom leczenia mają większą szansę na wydłużenie przewidywanej długości życia, jak również na pełne wyzdrowienie. Jednak powszechnie stosowane leki przeciwnowotworowe, mimo swojej skuteczności, mogą również powodować poważne i długotrwałe efekty niepożądane. Kardiotoksyczne efekty chemioterapii z zastosowaniem antracyklin, takich jak dokсорubicyna, oraz radioterapii często skutkują trwałym i postępującym uszkodzeniem układu sercowo-naczyniowego. Stosowanie skutecznej kardioprotekcji w celu wyeliminowania bądź zredukowania kardiotoksycznego wpływu terapii przeciwnowotworowej ma kluczowe znaczenie dla uzyskania optymalnego efektu terapeutycznego.

Deksrazoksan jest lekiem zapewniającym krótko- i długoterminową kardioprotekcję u dzieci w trakcie leczenia dokсорubicyną, bez wpływu na skuteczność leczenia onkologicznego, stosowania mniej toksycznych pochodnych antracyklin czy suplementów diety [42]. Mechanizm jego działania polega na chelatowaniu żelaza, co ogranicza wytwarzanie kompleksów żelazowo-antracyklinowych oraz reaktywnych form tlenu, które, jak wiadomo, przyczyniają się do toksyczności antracyklin. Lek zakłóca także działanie topoizomerazy 2 $\beta$  i w ten sposób przeciwdziała uszkodzeniu DNA wywołanym przez dokсорubicynę.

Badania przeprowadzone u pacjentów poniżej 18 r.ż. z rozpoznąną ostrą białaczką limfoblastyczną wykazały, że stopień uszkodzenia serca, mierzony za pomocą stężenia troponiny sercowej w surowicy, był istotnie mniejszy w grupie chorych otrzymujących dokсорubicynę wraz z deksrazoksanem w porównaniu z grupą, która leczona była tylko dokсорubicyną. Dzieci stosujące kardioprotekcję miały również lepsze odległe wyniki w zakresie objętości wyrzutowej lewej komory (*Left ventricle*, LV), objętości końcoworozkurczowej LV, grubości tylnej ściany LV oraz mniejszy patologiczny remodeling LV [42].

Metaanaliza van Dalena i wsp. również wykazała istotnie niższy odsetek niewydolności serca u dzieci i dorosłych pacjentów, którzy byli leczeni deksrazoksanem w porównaniu z tymi, którzy go nie przyjmowali. Obie grupy nie różniły się istotnie pod względem efektów leczenia onkologicznego oraz przeżywalności [43]. W przypadku pacjentów leczonych tylko dokсорubicyną zauważono, że parametry echokardiograficzne były gorsze niż w przypadku osób leczonych równocześnie kombinacją dokсорubicyny i deksrazozanu. Podejrzewano, że deksrazozan może wykazywać działanie ochronne nie tylko w stosunku do kardiomiocytów, ale również wobec komórek nowotworowych, jednak badania naukowe nie potwierdziły tych przypuszczeń. Wykazano, że lek ten może być bezpiecznie stosowany i kojarzony z antracyklinami u dzieci w celu zapobiegania subklinicznej i klinicznej niewydolności serca [44].



Innym lekiem wartym uwagi jest karwedilol, który zapewnia kardioprotekcję przez hamowanie reaktywnych form tlenu, wymiatanie wolnych rodników, zapobieganie peroksydacji lipidów oraz zwiększanie stężenia witaminy E. Niektóre z tych mechanizmów zostały udowodnione w badaniach *in vitro* [45]. Lek zmniejszał kardiomiopatię rozwijającą się u szczurów w trakcie terapii antracyklinami, jednak wyniki te wymagają potwierdzenia w badaniach na ludziach [46].

Suplementy mające działanie kardioprotekcyjne to koenzym Q, glutation i L-karnityna. Stosowanie koenzymu Q, który jest istotnym elementem mitochondrialnego łańcucha oddechowego, a także przeciwutleniaczem, zapobiegało kardiotoxyczności wywołanej antracyklinami zarówno w badaniach przedklinicznych, jak i klinicznych [47]. Istnieją również doniesienia o jego wpływie na zmniejszenie częstości występowania uszkodzenia miokardium u dzieci leczonych doksorubicyną [48].

L-karnityna z kolei jest aminokwasem działającym antyoksydacyjnie: przeciwdziała peroksydacji lipidów błon serca indukowanej przez antracykliny oraz zmniejsza ich potencjał do hamowania wytwarzania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Postuluje się, że zażywanie L-karnityny może działać ochronnie na serce, a także przeciwdziałać ostrym i przewlekłym skutkom ubocznym terapii [49].

Kolejną substancją mającą potencjał w zapobieganiu uszkodzeniom serca wywołanym przez antracykliny jest glutation. Stanowi on substrat dla peroksydazy glutationowej, której działanie jest zakłócone przez stosowanie antracyklin. Badania wykazały, że suplementacja glutationu zmniejsza występowanie powikłań sercowych i działa kardioprotekcyjnie [50,51].

Należy w tym miejscu zaznaczyć, że większość zaleceń dotyczących leczenia dzieci opiera się nie na dowodach empirycznych, lecz na opinii ekspertów. Według najnowszych ustaleń pacjenci z nowotworami wieku dziecięcego żyją dłużej, jednak zwiększa się zachorowalność z powodu kardiologicznych działań niepożądanych stosowanej w trakcie leczenia chemioterapii. Jako że uszkodzenia serca związane z onkologicznym leczeniem są nieodwracalne i postępujące, uważa się za konieczne szukanie strategii zminimalizowania tego problemu. Polegają one m.in. na stosowaniu środków kardioprotekcyjnych oraz strukturalnych analogów antracyklin, a także na zmniejszeniu kumulacyjnej dawki antracyklin w celu zredukowania ich toksycznego działania.

Wykazano natomiast, że nie istnieje „bezpieczna” dawka antracyklin, która zapobiegałaby uszkodzeniu mięśnia sercowego. Udowodniono jednak istnienie pewnych czynników ryzyka, których występowanie wiąże się z większą kardiotoxycznością. Należą do nich: płeć żeńska, młodszy wiek w momencie leczenia antracyklinami, dłuższa obserwacja, równoczesne napromienianie serca, większa częstotliwość podawania dawek antracyklin oraz większe dawki skumulowane antracyklin w ciągu całego życia pacjenta [52].

Niektóre doniesienia wykazują skuteczność strategii leczenia kardioprotekcyjnego, które obejmują: zmniejszenie dawki kumulacyjnej antracyklin oraz modyfikacje sposobu ich podawania, stosowanie antracyklin liposomalnych, podawanie analogów antracyklin i antracenedionów, a także stosowanie wcześniej opisywanego deksrazosanu [52].

Działanie kardioprotekcyjne wydaje się również mieć szczególne uzasadnienie w przypadku pacjentów pediatrycznych z cukrzycą typu 1. Przeprowadzono próbę badawczą celem oceny skuteczności stosowania kaptoprilu, simwastatyny i L-karnityny jako leków, które miałyby działania kardioprotekcyjne u dzieci z cukrzycą typu 1 na różne parametry elektrokardiograficzne oraz echokardiograficzne, grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej, a także profil lipidowy. Wyniki zobrazowały, że pediatryczni pacjenci, którzy byli leczeni simwastatyną lub L-karnityną uzyskali znaczne obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i lipoprotein o małej gęstości we krwi. Natomiast poziom trójglicerydów uległ obniżeniu tylko u dzieci, które otrzymywały simwastatynę. Poziom lipoprotein o dużej gęstości istotnie wzrósł w grupie pacjentów otrzymujących simwastatynę i L-karnitynę. Przy stosowaniu wszystkich trzech leków znacząco zmniejszyło się stężenie troponiny I, jak również wykazano poprawę parametrów echokardiograficznych, jednak grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej nie wykazała istotnych zmian. Wyciągnięto wnioski, że kaptopril, simwastatyna i L-karnityna są lekami bezpiecznymi i dobrze tolerowanymi przez pacjentów, a także mają bardzo korzystne działanie kardioprotekcyjne u dzieci z cukrzycą typu 1. Jednak tylko simwastatyna i L-karnityna mają pozytywny wpływ na profil lipidowy [53].

## Podsumowanie

Ochrona mięśnia sercowego w kontekście różnych sytuacji klinicznych pozostaje bardzo ważnym zagadnieniem i często warunkuje dobre wyniki odległe terapii.

Prowadzone badania pozwalają na wyselekcjonowanie związków, które mogą wpłynąć korzystnie na kardioprotekcję, a tym samym poprawiać rokowanie u najbardziej obciążonych pacjentów, w tym dzieci poddawanych chemioterapii. Poznanie nowych ścieżek molekularnych pozwoli też w przyszłości na opracowanie leków będących kluczowymi w terapii zawału. W kontekście chirurgicznym odpowiednia strategia kardioprotekcji umożliwi wydłużenie bezpiecznego okresu operacji, a przez to możliwe zwiększenie przeżywalności pacjentów.

Konieczne są jednak dalsze obserwacje w tym zakresie, głównie pod postacią prospektywnych badań klinicznych.

## Bibliografia

1. Fischesser DM, Bo B, Benton RP, Su H, Jahanpanah N, Haworth KJ. *Controlling Reperfusion Injury With Controlled Reperfusion: Historical Perspectives and New Paradigms*. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2021; 26(6): 504–523.
2. Donato M, Bin EP, D'Annunzio V, Gelpi RJ. *Myocardial remote ischemic preconditioning: from cell biology to clinical application*. Mol Cell Biochem. 2021; 476(10): 3857–3867.
3. Quindry JC, Franklin BA. *Exercise Preconditioning as a Cardioprotective Phenotype*. Am J Cardiol. 2021; 148: 8–15, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.02.030>.
4. Bahgat N, Abdel-Salam M, Abdel-Latif M, Abdel-Hady EA. *Low-intensity exercise improves cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury in aged female rats with metabolic syndrome*. Exp Gerontol. 2022; 160: 111711.
5. Boovarahan SR, Kurian GA. *Preconditioning the rat heart with 5-azacytidine attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via PI3K/GSK3 $\beta$  and mitochondrial K<sub>ATP</sub> signaling axis*. J Biochem Mol Toxicol. 2021; 35(12): e22911.
6. Makkos A, Agg B, Petrovich B, Varga ZV, Görbe A, Ferdinandy P. *Systematic review and network analysis of microRNAs involved in cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury and infarction: Involvement of redox signalling*. Free Radic Biol Med. 2021; 172: 237–251.
7. Suades R. *miRNA-346-3p/CaMKII $\delta$  axis: In 'DEX'ing a new pharmacological strategy for cardioprotection*. Int J Cardiol. 2021; 334: 102–103.
8. Chen M, Li X, Mu G. *Myocardial protective and anti-inflammatory effects of dexmedetomidine in patients undergoing cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis*. J Anesth. 2022; 36(1): 5–16.
9. Cui M, Atmanli A, Morales MG, Tan W, Chen K, Xiao X, Xu L, Liu N, Bassel-Duby R, Olson EN. *Nrf1 promotes heart regeneration and repair by regulating proteostasis and redox balance*. Nat Commun. 2021; 12(1): 5270.
10. Mata A, Cadenas S. *The Antioxidant Transcription Factor Nrf2 in Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury*. Int J Mol Sci. 2021; 22(21): 11939.
11. Ge H, Lin W, Lou Z, Chen R, Shi H, Zhao Q, Lin Z. *Catalpol alleviates myocardial ischemia reperfusion injury by activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway*. Microvasc Res. 2022; 140: 104302.
12. El Farissi M, Keulards DCJ, Zelis JM, van 't Veer M, Zimmermann FM, Pijls NHJ, Otterspoor LC. *Hypothermia for Reduction of Myocardial Reperfusion Injury in Acute Myocardial Infarction: Closing the Translational Gap*. Circ Cardiovasc Interv. 2021; 14(8): e010326.
13. Bashtawi Y, Almuwaqqat Z. *Therapeutic Hypothermia in STEMI*. Cardiovasc Revasc Med. 2021; 29: 77–84.
14. Nishi M, Ogata T, Kobayakawa K, Kobayakawa R, Matsuo T, Cannistraci CV, Tomita S, Taminishi S, Suga T, Kitani T, Higuchi Y, Sakamoto A, Tsuji Y, Soga T, Matoba S. *Energy-sparing by 2-methyl-2-thiazoline protects heart from ischaemia/reperfusion injury*. ESC Heart Fail. 2022; 9(1): 428–441.
15. Popov SV, Prokudina ES, Mukhomedzyanov AV, Naryzhnaya NV, Ma H, Zurmanova JM, der Ven PFMV, Maslov LN. *Cardioprotective and Vasoprotective Effects of*

- Corticotropin-Releasing Hormone and Urocortins: Receptors and Signaling*. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2021; 26(6): 575–584.
16. Calderón-Sánchez EM, Falcón D, Martín-Bórnez M, Ordoñez A, Smani T. *Urocortin Role in Ischemia Cardioprotection and the Adverse Cardiac Remodeling*. Int J Mol Sci. 2021; 22(22): 12115.
  17. Zhang H, Yang N, He H, Chai J, Cheng X, Zhao H, Zhou D, Teng T, Kong X, Yang Q, Xu Z. *The zinc transporter ZIP7 (Slc39a7) controls myocardial reperfusion injury by regulating mitophagy*. Basic Res Cardiol. 2021; 116(1): 54.
  18. Ye J, Wang R, Wang M, Fu J, Zhang Q, Sun G, Sun X. *Hydroxysafflor Yellow A Ameliorates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Suppressing Calcium Overload and Apoptosis*. Oxid Med Cell Longev. 2021; 2021: 6643615.
  19. Liu Y, Chen J, Xia P, Stratakis CA, Cheng Z. *Loss of PKA regulatory subunit 1 $\alpha$  aggravates cardiomyocyte necrosis and myocardial ischemia/reperfusion injury*. J Biol Chem. 2021; 297(1): 100850.
  20. Zhang Y, Nie H, Li S, Deng Y, Zhou W, Wu W, Xu X, Yu H, Li T. *Carbon Monoxide-Saturated Polymerized Placenta Hemoglobin Optimizes Mitochondrial Function and Protects Heart Against Ischemia-Reperfusion Injury*. J Cardiovasc Pharmacol. 2021; 77(6): 814–821.
  21. Jelemenský M, Kováčsházi C, Ferenczyová K, Hofbauerová M, Kiss B, Pállinger É, Kittel Á, Sayour VN, Görbe A, Pelyhe C, Hambalkó S, Kindernay L, Barančík M, Ferdinandy P, Barteková M, Giricz Z. *Helium Conditioning Increases Cardiac Fibroblast Migration Which Effect Is Not Propagated via Soluble Factors or Extracellular Vesicles*. Int J Mol Sci. 2021; 22(19): 10504.
  22. Kalkhoran SB, Kriston-Vizi J, Hernandez-Resendiz S, Crespo-Avilan GE, Rosdah AA, Lees JG, Costa JRSD, Ling NXY, Holien JK, Samangouei P, Chinda K, Yap EP, Riquelme JA, Ketteler R, Yellon DM, Lim SY, Hausenloy DJ. *Hydralazine protects the heart against acute ischaemia/reperfusion injury by inhibiting Drp1-mediated mitochondrial fission*. Cardiovasc Res. 2022; 118(1): 282–294.
  23. Noszczyk W. *Chirurgia: repetytorium*. PZWL, Warszawa 2009.
  24. Fibak J (red.). *Chirurgia dla studentów medycyny: podręcznik*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1996.
  25. Karaarslan K, Abud B. *Effects of Del Nido and Terminal Warm Blood Cardioplegia on Myocardial Protection and Rhythm in Isolated CABG Patients*. Heart Surg Forum. 2021; 24(5): E808–E813, <https://doi.org/10.1532/hsf.4103>.
  26. Cayir MC, Yuksel A. *The Use of del Nido Cardioplegia for Myocardial Protection in Isolated Coronary Artery Bypass Surgery*. Heart Lung Circ. 2020; 29(2): 301–307, <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.12.006>.
  27. Moktan Lama PB, Khakural P, Sigdel S, Raj Bhatta M, Sah Teli R, Baral RK, Bhattarai A, Pradhan B, Koirala B. *Del Nido Cardioplegia in Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A safe, efficacious and economic alternative to St. Thomas solution; an experience from a developing nation*. Perfusion. 2021; 36(5): 470–475, <https://doi.org/10.1177/0267659121991033>.
  28. Sanetra K, Gerber W, Shrestha R, Domaradzki W, Krzych Ł, Zembala M, Cisowski M. *The del Nido versus cold blood cardioplegia in aortic valve replacement: A randomized trial*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020; 159(6): 2275–2283.e1, <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.05.083>.

29. Duan L, Hu G-H, Wang E, Zhang C-L, Huang L-J, Duan Y-Y. *Del Nido versus HTK cardioplegia for myocardial protection during adult complex valve surgery: a retrospective study*. BMC Cardiovasc Disord. 2021; 21(1): 604, <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02411-w>.
30. Dai Z-L, Song Y-F, Tian Y, Li Y, Lin M, Lin J, Wang Q, Wang P, Gao W-L. *Trimetazidine offers myocardial protection in elderly coronary artery disease patients undergoing non-cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. BMC Cardiovasc Disord. 2021; 21(1): 473, <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02287-w>.
31. Zhao K, Zhang Y, Li J, Cui Q, Zhao R, Chen W, Liu J, Zhao B, Wan Y, Ma X-L, Yu S, Yi D, Gao F. *Modified Glucose-Insulin-Potassium Regimen Provides Cardioprotection With Improved Tissue Perfusion in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass Surgery*. J Am Heart Assoc. 2020; 9(6): e012376, <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012376>.
32. Ellenberger C, Sologashvili T, Kreienbühl L, Cikirikcioglu M, Diaper J, Licker M. *Myocardial Protection by Glucose-Insulin-Potassium in Moderate- to High-Risk Patients Undergoing Elective On-Pump Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial*. Anesth Analg. 2018; 126(4): 1133–1141, <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002777>.
33. Aslanabadi N, Entezari-Maleki T, Rezaee H, Jafarzadeh HR, Vahedpour R. *Curcumin for the prevention of myocardial injury following elective percutaneous coronary intervention; a pilot randomized clinical trial*. Eur J Pharmacol. 2019; 858: 172471, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172471>.
34. Venkatesh P, Chawla R, Kumar V. *Re: Agrawal et al.: Collaborative Ocular Tuberculosis Study consensus guidelines on the management of tubercular uveitis-report 1: Guidelines for initiating antitubercular therapy in tubercular choroiditis (Ophthalmology. 2020 Jan 11;S0161-6420(20)30013-0. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.01.008> [Epub ahead of print])*. Ophthalmology. 2020; 127(11): e100–e101, <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.06.006>.
35. Wei S, Xiao Z, Huang J, Peng Z, Zhang B, Li W. *Disulfiram inhibits oxidative stress and NLRP3 inflammasome activation to prevent LPS-induced cardiac injury*. Int Immunopharmacol. 2022; 105: 108545, <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108545>.
36. Zhang H, Lin J, Shen Y, Pan J, Wang C, Cheng L. *Protective Effect of Crocin on Immune Checkpoint Inhibitors-Related Myocarditis Through Inhibiting NLRP3 Mediated Pyroptosis in Cardiomyocytes via NF- $\kappa$ B Pathway*. J Inflamm Res. 2022; 15: 1653–1666, <https://doi.org/10.2147/JIR.S348464>.
37. Vilas-Boas DF, Oliveira RRG, Gonçalves-Santos E, Silva LS, Diniz LF, Mazzeti AL, Brancaglion GA, Carvalho DT, Caldas S, Novaes RD, Caldas IS. *4-nitrobenzoylcoumarin potentiates the antiparasitic, anti-inflammatory and cardioprotective effects of benznidazole in a murine model of acute Trypanosoma cruzi infection*. Acta Trop. 2022; 228: 106314.
38. Zou R, Nie C, Pan S, Wang B, Hong X, Xi S, Bai J, Yu M, Liu J, Yang W. *Co-administration of hydrogen and metformin exerts cardioprotective effects by inhibiting pyroptosis and fibrosis in diabetic cardiomyopathy*. Free Radic Biol Med. 2022; 183: 35–50, <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.010>.

39. Huang C-Y, Su Y-C, Lu C-Y, Chiu P-L, Chang Y-M, Ju D-T, Chen R-J, Yang L-Y, Ho T-J, Kao H-C. *Edible folic acid and medicinal folic acid produce cardioprotective effects in late-stage triple-transgenic Alzheimer's disease model mice by suppressing cardiac hypertrophy and fibrosis*. *Environ Toxicol*. 2022; 37(7): 1740–1749.
40. Kumar A, Williamson M, Hess A, DiPette DJ, Potts JD. *Alpha-Calcitonin Gene Related Peptide: New Therapeutic Strategies for the Treatment and Prevention of Cardiovascular Disease and Migraine*. *Front Physiol*. 2022; 13: 826122, <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.826122>.
41. Cinar I, Yayla M, Tavaci T, Toktay E, Ugan RA, Bayram P, Halici H. *In Vivo and In Vitro Cardioprotective Effect of Gossypin Against Isoproterenol-Induced Myocardial Infarction Injury*. *Cardiovasc Toxicol*. 2022; 22(1): 52–62, <https://doi.org/10.1007/s12012-021-09698-3>.
42. Lipshultz SE, Sambatakos P, Maguire M, Karnik R, Ross SW, Franco VI, Miller TL. *Cardiotoxicity and cardioprotection in childhood cancer*. *Acta Haematol*. 2014; 132(3–4): 391–399.
43. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. *Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (2): CD003917, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003917.pub3>. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (6): CD003917.
44. Bassareo PP, Monte I, Romano C, Deidda M, Piras A, Cugusi L, Coppola C, Galletta F, Mercurio G. *Cardiotoxicity from anthracycline and cardioprotection in paediatric cancer patients*. *J Cardiovasc Med*. 2016; 17 Suppl 1: S55–63, <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000375>.
45. Spallarossa P, Garibaldi S, Altieri P, Fabbi P, Manca V, Nasti S, Rossettin P, Ghigliotti G, Ballestrero A, Patrone F, Barsotti A, Brunelli C. *Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro*. *J Mol Cell Cardiol*. 2004; 37(4): 837–846, <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2004.05.024>.
46. Matsui H, Morishima I, Numaguchi Y, Toki Y, Okumura K, Hayakawa T. *Protective effects of carvedilol against doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats*. *Life Sci*. 1999; 65(12): 1265–1274, [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(99\)00362-8](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(99)00362-8).
47. Granados-Principal S, Quiles JL, Ramirez-Tortosa CL, Sanchez-Rovira P, Ramirez-Tortosa MC. *New advances in molecular mechanisms and the prevention of adriamycin toxicity by antioxidant nutrients*. *Food Chem Toxicol*. 2010; 48(6): 1425–1438, <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.04.007>.
48. Iarussi D, Auricchio U, Agretto A, Murano A, Giuliano M, Casale F, Indolfi P, Iacono A. *Protective effect of coenzyme Q<sub>10</sub> on anthracyclines cardiotoxicity: control study in children with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma*. *Mol Aspects Med*. 1994; 15 Suppl: s207–212. [https://doi.org/10.1016/0098-2997\(94\)90030-2](https://doi.org/10.1016/0098-2997(94)90030-2).
49. De Leonardis V, Neri B, Bacalli S, Cinelli P. *Reduction of cardiac toxicity of anthracyclines by L-carnitine: preliminary overview of clinical data*. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1985; 5(2): 137–142.
50. Suttorp N, Toepfer W, Roka L. *Antioxidant defense mechanisms of endothelial cells: glutathione redox cycle versus catalase*. *Am J Physiol*. 1986; 251(5 Pt 1): C671–680, <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1986.251.5.C671>.

51. Mohamed HE, El-Swefy SE, Hagar HH. *The protective effect of glutathione administration on adriamycin-induced acute cardiac toxicity in rats*. Pharmacol Res. 2000; 42(2): 115–121, <https://doi.org/10.1006/phrs.1999.0630>.
52. Bansal N, Amdani SM, Hutchins KK, Lipshultz SE. *Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer*. Curr Opin Pediatr. 2018; 30(5): 628–638, <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000675>.
53. Badreldeen A, El Razaky O, Erfan A, El-Bendary A, El Amrousy D. *Comparative study of the efficacy of captopril, simvastatin, and L-carnitine as cardioprotective drugs in children with type 1 diabetes mellitus: a randomised controlled trial*. Cardiol Young. 2021; 31(8): 1315–1322, <https://doi.org/10.1017/S1047951121000226>.

## Cardioprotection: an analysis of publications on myocardial protection

### Abstract

The pathophysiology of a reperfusion injury, which poses a challenge after a cardiac ischemic episode, is not fully understood. Several molecular processes show possible ways to counteract this phenomenon. One is to prepare the heart for the onset of an ischemic episode, which can be achieved by physical training of the patient or pharmacotherapy. Another approach is to act pharmacologically on the miRNA or NRF2 family of transcription factors.

Crucial for cardiac surgery is the use of an appropriate cardioplegic solution and to administer it correctly. Recent studies have focused particularly on the use of del Nido cardioplegic, which, when administered, allows for the extension of safe myocardial ischemia for up to 120 minutes in higher-risk patients. The use of trimetazidine makes it possible to reduce cardiovascular risk in older patients after surgery, and the administration of Alfacalcidol before valve surgery reduces the risk of perioperative complications.

By inducing pathological conditions in animals, it is possible to test compounds that can counteract these phenomena or reduce their severity. Compounds such as disulfiram, crocin, stachytin, gossypine, or metformin in combination with hydrogen can reduce the risk of cardiovascular complications and cardiac remodelling.

Cardioprotection is important in the pediatric population because of the effects of some therapies that cause iatrogenic myocardial damage. Administration of dexrazoxane or glutathione in combination with doxorubicin therapy can reduce myocardial damage in the pediatric population without reducing the efficacy of the chemotherapeutics. The cardioprotective effects of carvedilol, captopril, simvastatin and L-carnitine, as well as some supplements, have also been demonstrated.

**Key words:** pediatric oncology, reperfusion injury, cardioprotection, cardiac surgery, vascular surgery, pediatric cardioprotection

