Kardioprotektivní účinky inhalačních a intravenózních anestetik

Hynek Říha[1,2], Tomáš Kotulák[1], Aleš Březina[1], Ladislav Hess[3], Bohuslav Ošťádal[4,2], Jan Pirk[5,2]

[1] *Klinika anesteziologie a resuscitace, Kardiocentrum IKEM, Praha*
[2] *Centrum výzkumu chorob srdce a cév, Praha*
[3] *Centrum experimentální medicíny, IKEM, Praha*
[4] *Fyziologický ústav, AV ČR, Praha*
[5] *Klinika kardiovaskulární chirurgie, Kardiocentrum IKEM, Praha, Česká republika*

Říha H, Kotulák T, Březina A, et al. **Kardioprotektivní účinky inhalačních a intravenózních anestetik.** *Cor Vasa 2011;53:683–692.*

Chirurgické výkony jsou nedílně spojeny s aplikací inhalačních a intravenózních anestetik. Kardioprotektivní účinky anestetik jsou jednak přímé, pozitivním ovlivněním poměru mezi dodávkou a spotřebou kyslíku v myokardu, jednak nepřímé, ovlivněním funkce kardiomyocytů na úrovni buněčných membrán, iontových kanálů a regulačních enzymů. Anestetika rovněž vstupují do interakcí s mechanismy ischemického preconditioningu a postconditioningu. Klinické studie potvrdily, že anestetika použitá během operace mají vliv i na pooperační průběh. Detailnější znalost kardioprotektivních mechanismů a účinků anestetik, spolu s objasněním účinnosti jednotlivých anesteziologických protokolů, by měla umožnit cílené využití anestetik v klinické praxi s poklesem kardiovaskulárních komplikací po chirurgických výkonech.
Klíčová slova: Ischemicko-reperfuzní poškození myokardu – Inhalační anestetika – Intravenózní anestetika – Preconditioning – Postconditioning

Říha H, Kotulák T, Březina A, et al. **Cardioprotective effects of inhalational and intravenous anesthetics.** *Cor Vasa 2011;53:683–692.*

Surgical procedures are invariably accompanied by the use of inhalational and intravenous anesthetics. Anesthetics have direct cardioprotective effects by positive influence on the myocardial oxygen supply/demand ratio, and indirect by the influence on cardiomyocyte function at the level of cell membranes, ion channels and regulatory enzymes. Anesthetics also interact with subcellular mechanisms of ischemic preconditioning and postconditioning. The results of clinical studies confirmed the fact that anesthetics influence also postoperative course. Detailed knowledge of cardioprotective effects of anesthetics, together with clarification of effectiveness of particular anesthesia protocols, should lead to targeted use of anesthetics resulting in decreased frequency of cardiovascular complications after surgical procedures.
Key words: Myocardial ischemia-reperfusion injury – Inhalational anesthetics – Intravenous anesthetics – Preconditioning – Postconditioning

Adresa: MUDr. Hynek Říha, Klinika anesteziologie a resuscitace, Kardiocentrum IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: hynek.riha@ikem.cz

Kardiovaskulární onemocnění zůstávají hlavní příčinou úmrtí v našem státě; v roce 2009 byla zodpovědná za 50,4 % všech úmrtí.[1] Přibližně polovina úmrtí z tohoto počtu je způsobena ischemickou chorobou srdeční, a to i přesto, že mortalita na ni u nás od roku 1990 trvale klesá. Každoročně je celosvětově provedeno více než 230 milionů větších chirurgických výkonů, které jsou spojeny s aplikací inhalačních a intravenózních anestetik. U středně a vysoce rizikových nekardiochirurgických operací přesahuje 30denní mortalita 2 %, u pacientů s vysokým kardiálním rizikem pak dokonce 5 %.[2] Kardiální komplikace po chirurgických výkonech jsou nejčastější příčinou morbidity a mortality v pooperačním období s velkým vlivem na délku a finanční náročnost hospitalizace.

Ischemicko-reperfuzní poškození myokardu

Poměr mezi dodávkou a spotřebou kyslíku v myokardu je v perioperačním období ovlivňován mnoha strukturálními a funkčními faktory.[3] Podle platné univerzální definice infarktu myokardu (IM) může být perioperační IM způsoben dvěma mechanismy: akutním koronárním syndromem (typ 1) nebo protrahovaným nepoměrem mezi dodávkou a spotřebou kyslíku v myokardu (typ 2).

Podpořeno výzkumným záměrem MZ ČR č. MZO 0002301 a MŠMT ČR č. 1M0510.

Typ 1 perioperačního IM je způsoben rupturou nebo erozí vulnerabilního aterosklerotického plátu, což vede k akutní koronární trombóze s rozvojem ischemie a IM. V perioperačním období může k tomuto procesu přispívat stresová reakce organismu se vzestupem koncentrace katecholaminů, který může přetrvávat po dobu několika dnů.[4] Bolest, chirurgické trauma, anemie a hypotermie jsou dalšími faktory, které zvyšují koncentraci stresových hormonů. Častý výskyt hypertenze a tachykardie v perioperačním období zvyšuje smykové napětí na povrchu endotelu, což může negativně ovlivňovat stabilitu aterosklerotických plátů. Dalším negativním, proischemickým faktorem je hyperkoagulační stav.

Nejčastější příčinou nepoměru mezi dodávkou a spotřebou kyslíku v perioperačním období (IM typu 2) je tachykardie.[5] Důvodem je skutečnost, že malé změny srdeční frekvence způsobují velké změny v délce diastolické fáze srdečního cyklu. K ischemii myokardu mohou přispívat také změny krevního tlaku, ať už hypotenze při hypovolemii, krvácení, systémové vasodilataci, nebo hypertenze při zvýšené koncentraci stresových hormonů a vasokonstrikci, anemie a změny krevních plynů (hypoxemie a hyperkapnie).

Ischemie myokardu může být navozena také iatrogenně, tzn. naložením příčné svorky na ascendentní aortu (např. u kardiochirurgických operací), kdy je na různě dlouhou dobu přerušen krevní průtok koronárním řečištěm, s následným rozvojem globální ischemie myokardu. K omezení následků tohoto ischemického inzultu jsou využívána protektivní opatření, která minimalizují spotřebu kyslíku myokardem. Mezi nejdůležitější patří aplikace kardioplegického roztoku s vysokou koncentrací K^+, vedoucí k zástavě elektrické i mechanické činnosti myokardu,[6] a hypotermie, která snižuje metabolismus kardiomyocytů.

Ischemický preconditioning

V roce 1986 byl popsán ischemický preconditioning (IPC), což je adaptivní endogenní odpověď na krátké subletální epizody ischemie/reperfuze myokardu, která zajišťuje ochranu před následující protrahovanou ischemií.[7] Autoři zjistili, že čtyři krátké epizody ischemie před protrahovanou myokardiální ischemií významně (o 75 %) zmenšují velikost IM. Dalším účinkem IPC je omezení postischemické kontraktilní dysfunkce a snížený výskyt arytmií v průběhu ischemie a následné reperfuze.[8] Ochrana myokardu, navozená IPC, je přechodná a objevuje se ve dvou fázích: časná fáze IPC, začínající několik minut po výchozím impulsu a trvající 2–3 hodiny, a pozdní fáze IPC, která se objevuje po 24 hodinách a přetrvává 3–4 dny. Bylo prokázáno, že IPC je endogenní protektivní mechanismus na buněčné úrovni; podkladem časné fáze je rychlá posttranslační modifikace (tzn. fosforylace a translokace) existujících proteinů, zatímco pozdní fáze IPC závisí na syntéze nových proteinů.[9]

Existence IPC byla popsána i v klinické praxi. Angina pectoris, která předchází vzniku IM, zlepšuje klinické výsledky.[10] Opakované koronární okluze pomocí balonkového katetru během koronární angioplastiky zmenšují bolest na hrudi a omezují projevy ischemie na EKG;[11] snižují také počet ischemických epizod v průběhu následujícího roku.[12] Širšímu přenosu IPC do klinické praxe však brání překážky, a to jak na straně experimentální, tak i klinické.[13] Tím nejdůležitějším faktorem je nemožnost předpovědět vznik ischemie, dalšími pak krátké trvání protekce, navozené IPC, a poškození myokardu, které může být vyvoláno i krátkými ischemickými epizodami v průběhu vyvolání IPC.

Postconditioning

Dojde-li k obnově krevního průtoku do ischemické oblasti (reperfuze) v kritickém časovém intervalu, je možné zachránit významnou část myokardu. Sama reperfuze má ovšem řadu negativních účinků, které se souhrnně označují jako ischemicko-reperfuzní poškození: zahrnuje arytmie, poruchy mikrocirkulace a smrt (nekróza, apoptóza) kriticky poškozených kardiomyocytů.[14] Snaha o co nejčasnější reperfuzi, maximalizující rozsah záchraněného myokardu, který byl vystaven ischemii, se stala základem léčby akutních koronárních syndromů včetně infarktu myokardu trombolýzou a perkutánními koronárními intervencemi.

Důležitou roli v reperfuzním poškození má tzv. permeability transition pór v mitochondriích (mPTP), což je nespecifický kanál ve vnitřní membráně mitochondrií, který je po svém otevření volně propustný pro malé (< 1,5 kDa) molekuly.[15] Za normálních podmínek je mPTP uzavřený a vnitřní membrána mitochondrií není volně propustná pro ionty a další metabolity. V průběhu ischemie zůstává mPTP uzavřen z důvodu acidózy a omezeného pohybu elektronů v respiračním řetězci na membráně mitochondrií. Po zahájení reperfuze jsou mitochondrie s respiračním řetězcem vystaveny vysoké koncentraci kyslíku, což vede k nadměrné tvorbě volných kyslíkových radikálů (reactive oxygen species, ROS) ve chvíli, kdy je kvůli předchozí ischemii vysoká intracelulární koncentrace Ca^{2+} a nedostatek ATP. Primárním impulsem pro otevření mPTP v průběhu reperfuze je zvýšená koncentrace Ca^{2+} v mitochondriální matrix; následuje vyrovnání koncentrací malých molekul mezi cytosolem a mitochondriální matrix, což spolu s osmotickým tlakem proteinů matrix vede k otoku mitochondrií s následnou rupturou vnější mitochondriální membrány. Další osud buňky závisí na množství otevřených mPTP kanálů. Při omezeném množství otevřených mPTP kanálů dochází k plnému zotavení kardiomyocytu; při limitním počtu otevřených mPTP kanálů může kardiomyocyt ještě přežít, ale je-li množství otevřených mPTP kanálů nadlimitní, následuje smrt kardiomyocytu (letální reperfuzní poškození).

Postconditioning označuje takovou modifikaci reperfuzní fáze po epizodě myokardiální ischemie, která má protektivní účinky na myokard, tzn. že snižuje rozsah postižení v porovnání se situací, kdy nebyl postconditioning aplikován.[16] První zmínky o tom, že modifikace reperfuze má pozitivní účinky na výsledné postižení myokardu, pocházejí z oblasti kardiochirurgie.[17] Výsledky experimentů na psech ukázaly, že tři krátké epizody kompletní koronární okluze prostřídané s epizodami reperfuze, a to těsně před finální obnovou koronárního průtoku po 60minutové ischemii, vedly ke zmenšení velikosti IM, menší akumulaci neutrofilů, částečně omezily

tvorbu cytotoxických ROS a omezily dysfunkci endotelu.[18] Byl také prokázán antiarytmický vliv postconditioningu ve smyslu nižšího výskytu reperfuzních arytmií.[19]

Z pohledu klinické praxe je postconditioning v porovnání s IPC relevantnějším fenoménem. Je aplikován v průběhu reperfuze, tedy v okamžiku, kdy byla zahájena léčba předchozí ischemie, a proto snadněji ovlivnitelný. První klinická studie prokazující pozitivní vliv ischemického postconditioningu (čtyři epizody krátké ischemie/reperfuze vyvolané balonkovým katetrem v koronární tepně po zavedení stentu) zahrnula 30 pacientů s akutním IM, indikovaných k přímé koronární angioplastice s implantací stentu; hodnoty kreatinkinázy byly o 36 % nižší a angiografické známky reperfuze významně lepší proti kontrolní skupině.[20]

Vliv inhalačních anestetik na ischemicko-reperfuzní poškození myokardu

Většina dnes běžně klinicky používaných inhalačních anestetik jsou páry těkavých kapalin; po chemické stránce jde o halogenované uhlovodíky: halothan (alkan), enfluran, isofluran, sevofluran a desfluran (étery). Pro porovnání účinnosti inhalačních anestetik se používá parametr MAC (minimální alveolární koncentrace), což je taková alveolární koncentrace inhalačního anestetika, při níž 50 % zkoumaných subjektů nereaguje na supramaximální algický podnět, např. incizi kůže.[21] Dalším parametrem je BAR (blocking adrenergic response), což je takový násobek MAC, který zablokuje kardiovaskulární odpověď autonomního nervového systému (změna srdeční frekvence a krevního tlaku) na kožní incizi.[22]

Inhalační anestetika mohou vstoupit do interakce s ischemicko-reperfuzním poškozením myokardu ve třech okamžicích: před ischemií (preconditioning), během ischemie, a v průběhu reperfuze (postconditioning).

Již v roce 1976 popsali Bland a spol. účinek halothanu na zmenšení elevací ST segmentů při krátké koronární okluzi v experimentu na psech.[23] Následující studie stejné experimentální skupiny potvrdila, že podávání halothanu před prolongovanou koronární okluzí zmenšuje velikost vznikajícího IM.[24] Tyto výsledky již před více než 25 lety naznačovaly, že aplikace inhalačních anestetik může zlepšovat metabolismus myokardu bez ohledu na inhalačním anestetikem vyvolané hemodynamické změny. Zmíněné pozitivní účinky inhalačních anestetik byly v polovině 80. let zastíněny studiemi, které poukazovaly na abnormální redistribuci koronárního průtoku z ischemických oblastí k neischemickým vlivem isofluranu,[25] který vyvolával výraznou dilataci koronárních tepen, tzv. koronární „steal" fenomén. Tyto obavy byly později dalšími experimentálními i klinickými studiemi vyvráceny; vasodilatace koronárních tepen vyvolaná isofluranem je v porovnání se silnými vasodilatancii koronárního řečiště (adenosin) pouze mírná.[26]

Účinky inhalačních anestetik na kardiovaskulární systém

Účinky moderních inhalačních anestetik na kardiovaskulární systém v dávkách, které vyvolávají anestezii, se mezi sebou zásadním způsobem neliší; základním efektem je pokles krevního tlaku v závislosti na dávce. Řada informací byla získána ve studiích na zdravých dobrovolnících, což umožnilo vyhnout se interakcím inhalačních anestetik s preexistujícími komorbiditami pacientů a chirurgickou stimulací během operace. Všechny níže uvedené změny (včetně vasodilatace koronárních tepen) jsou podkladem pozitivního vlivu inhalačních anestetik, podávaných během ischemie myokardu, na ischemické poškození, jehož podstatou je pokles spotřeby kyslíku myokardem; v porovnání s IPC a postconditioningem je nicméně celkový přímý antiischemický účinek inhalačních anestetik relativně malý.[27]

Pokles krevního tlaku vyvolaný inhalačními anestetiky závisí na dávce; u isofluranu,[28] sevofluranu[29] a desfluranu[30] je způsoben především snížením systémové cévní rezistence, zatímco halothanem vyvolaný pokles krevního tlaku je primárně vyvolán snížením srdečního výdeje.[31] Halothan snižuje srdeční výdej více než isofluran, sevofluran a desfluran. Podkladem je negativně inotropní účinek halothanu a isofluranu[32] i sevofluranu,[33] jehož příčinou je inhibiční vliv inhalačních anestetik na influx Ca^{2+} iontů v kardiomyocytech. Navíc halothan a isofluran na rozdíl od sevofluranu snižují poddajnost myokardu.[34] Halothan,[31] isofluran[28] i desfluran[30] zvyšují centrální žilní tlak, což je při poklesu systémové cévní rezistence (viz výše) dalším ukazatelem snížené kontraktility myokardu. Se vzrůstající koncentrací inhalačních anestetik (až do koncentrace 2 MAC) klesá spotřeba kyslíku a srdeční výdej proporcionálně; při koncentracích > 2 MAC klesá srdeční výdej, resp. dodávka kyslíku více než jeho spotřeba.[35]

Halothan na rozdíl od isofluranu, sevofluranu a desfluranu snižuje práh pro vznik arytmií;[31] jednou z příčin je pravděpodobně větší blokáda Na^+ proudu v membráně kardiomyocytů v porovnání s isofluranem a sevofluranem.[36] V klinice běžně používané koncentrace inhalačních anestetik neovlivňují zásadním způsobem srdeční frekvenci (někdy bývá zaznamenáván mírný pokles). Prolongovaná aplikace a použití vyšších koncentrací inhalačních anestetik srdeční frekvenci zvyšují. Tento efekt má řadu příčin; významnou roli ale hraje nejen reflexní vzestup srdeční frekvence při poklesu krevního tlaku a srdečního výdeje (viz výše), ale i pokles aktivity parasympatického nervového systému (n. vagus), který je nejvíce vyjádřen u desfluranu;[37] halothan naopak aktivitu n. vagus centrálně stimuluje.[31] Tyto údaje byly získány v experimentech bez chirurgické stimulace, která způsobuje v průběhu aplikace všech inhalačních anestetik vzestup srdeční frekvence a krevního tlaku. V případě použití adekvátní dávky inhalačního anestetika (parametr BAR, viz výše) je odpověď kardiovaskulárního systému potlačena, což ale není důsledkem snížení plazmatické koncentrace katecholaminů, která se při chirurgické stimulaci naopak zvyšuje. Bylo prokázáno, že zvýšení podávané koncentrace isofluranu a sevofluranu z 1,0 na 1,5 MAC u zdravých pacientů (dárci části jater) zvyšuje plazmatickou koncentraci adrenalinu a noradrenalinu.[38]

Preconditioning inhalačními anestetiky

V roce 1997 byla publikována první práce, která potvrdila možnost vyvolat preconditioning myokardu inhalačním anestetikem (APC); prokázala, že pro tento účinek je nezbytná aktivace draslíkových, na ATP závislých kanálů v membráně mitochondrií (mitoK^+_{ATP}) a sarkolemě (sarcK^+_{ATP}).[39] Experiment byl proveden na psech v barbiturátové anestezii; regionální ischemie myokardu byla vyvolána podvazem ramus interventricularis anterior. IPC byl vyvolán čtyřmi pětiminutovámi okluzemi, proloženými pětiminutovou reperfuzí; APC byl vyvolán 30minutovou aplikací isofluranu, a to 30 minut před vlastní ischemií. Oběma způsoby vyvolaný preconditioning významně zmenšil velikost IM; tento účinek byl zablokován nespecifickým inhibitorem K^+_{ATP} kanálů glibenclamidem.

APC byl prokázán i u dalších druhů experimentálních zvířat. Na modelu izolovaného perfundovaného srdce potkana, morčete a králíka podle Langendorffa (tedy *in vitro*) byl 2–10minutovou aplikací halothanu, enfluranu, isofluranu i sevofluranu navozen APC. Konkrétně bylo zaznamenáno zmenšení velikosti IM[40] a snížení postischemické kontraktilní dysfunkce (omráčený myokard)[41] a endoteliální dysfunkce.[42] Isofluranem (0,5 a 1,0 MAC po dobu 30 min) vyvolaný APC také oddálil začátek reperfuzních arytmií a snížil výskyt komorové fibrilace během 120minutové reperfuze následující po 30minutové globální i regionální ischemii.[43] Halothanem indukovaný APC byl inhibován jak podáním blokátoru adenosinových receptorů, tak blokátoru proteinkinázy C (PKC).[40] Další experiment, provedený na izolovaném perfundovaném srdci potkana, potvrdil důležitou roli aktivace PKC:[44] aplikace isofluranu způsobila translokaci PKC do jádra kardiomyocytu (izoforma δ i ε), do mitochondrií (izoforma δ, ale ne ε) a do sarkolemy (izoforma ε, ale ne δ); blokátory PKC zabránily vzniku APC. Některé studie, prováděné na izolovaných perfundovaných srdcích, přinesly rozporuplné výsledky. Jedna studie nepotvrdila schopnost isofluranu vyvolat APC: 15minutová aplikace koncentrace 1,5 a 3,0 MAC a 25minutová aplikace 1,5 MAC isofluranu, ukončená 5 minut před 30minutovou globální ischemií, neovlivnily postischemickou kontraktilní dysfunkci ani nesnížily množství uvolněné kreatinkinázy.[45]

Experimenty, prováděné *in vivo*, potvrdily schopnost inhalačních anestetik v různých koncentracích (0,5–1,0 MAC) a při různě dlouhé aplikaci (5–75 min), a to 15–30 min před vlastní ischemií myokardu, vyvolat APC, který zmenšoval velikost IM ekvivalentně IPC.[46,47]

Subcelulární mechanismy, odpovědné za APC, jsou velmi pravděpodobně shodné s mechanismy, které jsou aktivovány během IPC.[48] Aktivace kanálů mitoK^+_{ATP} a sarcK^+_{ATP} je považována za klíčový mechanismus APC, což bylo potvrzeno v experimentech prováděných jak *in vitro*, tak *in vivo*. Důležitou roli v mechanismu APC má také PKC, především její ε izoforma. Bylo prokázáno, že zmenšení velikosti IM, vyvolaného APC navozeným isofluranem,[46] je způsobeno zvýšenou fosforylací a translokací izoformy ε PKC (PKC-ε) do membránové frakce.

Co se týče lidského myokardu, experimenty na izolovaném vzorku srdečních síní prokázaly stimulaci adenosinových receptorů A_1 a otevření kanálů K^+_{ATP} při APC indukovaném isofluranem;[49] halothan překvapivě APC nevyvolal. V případě desfluranem navozeného APC byla potvrzena stimulace adenosinových A_1-receptorů, α- i β-adrenergních receptorů a otevření kanálů mitoK^+_{ATP} v izolované tkáni srdeční síně.[50] Podávání koncentrace 2 MAC sevofluranu po dobu 10 min vedlo k translokaci PKC-δ do sarkolemy a PKC-ε do mitochondrií, jader a vmezeřených disků v izolovaných myocytech srdeční síně pacientů, podstupujících aortokoronární bypass (CABG).[51] Dalším mechanismem, který se zřejmě při vzniku APC uplatňuje, je pokles tvorby ROS v myokardu v průběhu ischemicko-reperfuzního poškození;[52] APC snížil tvorbu ROS v mitochondriích během reperfuze.[53] Na druhou stranu scavengery ROS blokovaly vznik APC po podání isofluranu u králíka *in vivo*,[54] takže určité množství ROS je k vyvolání APC nezbytné.

V *in vivo* experimentech byla řešena také otázka, jaká koncentrace a délka podávání inhalačního anestetika umožňují vyvolat APC. Bylo potvrzeno, že již koncentrace 0,25 MAC isofluranu, podávaná 30 min s následným 30minutovým „wash-out" intervalem, vyvolá APC v podobě významného zmenšení vznikajícího IM.[55] Studie využívající krátkou aplikaci sevofluranu (dva dvouminutové intervaly na modelu izolovaného perfundovaného srdce morčete)[42] a isofluranu (dva pětiminutové intervaly proložené 10 min bez aplikace isofluranu na *in vivo* modelu potkana) potvrdily možnost vyvolat APC velmi krátkou aplikací inhalačního anestetika. Některé studie navíc ukázaly, že různé koncentrace inhalačního anestetika ovlivňují subcelulární struktury odlišným způsobem: nízká koncentrace isofluranu (0,4 MAC) vedla k fosforylaci a translokaci PKC-ε do membránové frakce, zatímco vyšší koncentrace (1,0 a 1,75 MAC) pouze zmenšovaly velikost IM (stejně jako nízká koncentrace), ale nevedly k translokaci PKC.[46]

Vznik APC je podobně jako IPC ovlivňován dalšími faktory. Jedním z nich je věk: u potkanů starých 20–24 měsíců nevedl APC v porovnání s mladšími zvířaty ke zmenšení velikosti IM ani ke zlepšení postischemické kontraktilní dysfunkce.[56] Hyperglykemie brání vzniku APC po aplikaci isofluranu: v *in vivo* experimentu u psů blokovala akutní středně závažná hyperglykemie vznik APC při aplikaci koncentrace 0,5 MAC isofluranu; významná hyperglykemie inhibovala zmenšení velikosti IM po aplikaci koncentrace 0,5 i 1,0 MAC isofluranu.[57]

Postconditioning inhalačními anestetiky

V roce 1996 byl poprvé popsán příznivý účinek inhalačních anestetik na reperfuzní poškození myokardu: aplikace halothanu během reperfuze významně snížila uvolňování kreatinkinázy a omezila postischemickou kontraktilní dysfunkci.[58] Tento účinek byl později potvrzen i při použití dalších moderních inhalačních anestetik (enfluran, isofluran, sevofluran, desfluran), i když s některými malými rozdíly.[59] Kardioprotekce ve výše zmíněných studií zmenšila velikost výsledného IM přibližně o 50 %.

Mechanismus, jakým inhalační anestetika vyvolávají postconditioning, není dosud jednoznačně vysvětlen, a je předmětem intenzivního výzkumu. Halothan zabránil vzniku hyperkontraktury kardiomyocytů během časné reperfuze interakcí s ryanodinovými receptory (iontové kanály uvolňující Ca^{2+}) sarkoplazmatického retikula.[60] Sevofluran a isofluran inhibují adhezi neutrofilů v koronárních tepnách.[61] Během reperfuze dochází k aktivaci některých kináz, které se souhrnně označují zkratkou RISK (repefusion injury salvage kinases) a které působí proti apoptóze; jsou také aktivovány inhalačními anestetiky.[62]

Další experimenty se zabývaly vlivem použité koncentrace a načasování aplikace inhalačních anestetik během reperfuze na kardioprotekci. Byla-li aplikace sevofluranu zahájena okamžitě se začátkem reperfuze, koncentrace 0,75 MAC nenavodila kardioprotekci, zatímco koncentrace 1 MAC ano; zvýšení koncentrace na 2 MAC nemělo aditivní účinek na dosaženou kardioprotekci u potkana *in vivo*.[63] Podávání koncentrace 1 MAC sevofluranu po dobu dvou minut se začátkem 90minutové reperfuze, následující po 25minutové regionální ischemii myokardu u potkana *in vivo*, zmenšovalo velikost výsledného IM, zatímco prodloužení aplikace sevofluranu na 5 a 10 min protektivní účinek snižovalo.[64]

Vliv intravenózních anestetik na ischemicko-reperfuzní poškození myokardu

Intravenózní anestetika jsou používána buď k úvodu do celkové anestezie, nebo je jejich kontinuální aplikace využívána k navození totální intravenózní anestezie (TIVA). Po chemické stránce jde o heterogenní skupinu látek. V dnešní době se v běžné klinické praxi používají thiopental, etomidát, propofol a ketamin. Dalšími látkami, které se používají během celkové anestezie a významně ovlivňují kardiovaskulární systém, jsou opioidy a centrální agonisté α_2-adrenergních receptorů.

Účinky intravenózních anestetik na kardiovaskulární systém

Účinky intravenózních anestetik na kardiovaskulární systém byly detailně popsány v řadě monografií;[65] na rozdíl od inhalačních anestetik se intravenózní anestetika ve svém vlivu navzájem výrazně liší. Dalšími faktory, které ovlivňují účinky intravenózních anestetik, jsou velikost dávky a rychlost aplikace; rychlé podání větší dávky navodí vyšší plazmatickou koncentraci, a tedy výraznější účinek na kardiovaskulární systém.

Barbituráty, podané k úvodu do celkové anestezie, snižují kontraktilitu myokardu, systémovou cévní rezistenci a reflexně zvyšují srdeční frekvenci. První dva účinky snižují spotřebu kyslíku myokardem, vzestup srdeční frekvence ji naopak zvyšuje; všechny tři účinky ale snižují dodávku kyslíku do myokardu. Výsledný vliv barbiturátů na poměr dodávky a spotřeby kyslíku myokardem závisí na výchozím hemodynamickém stavu (srdeční frekvence, krevní tlak, náplň krevního řečiště).

Etomidát ovlivňuje kardiovaskulární systém minimálně; *in vitro* působí jako agonista adrenergních α_2-receptorů a *in vivo* stimulace α_{2B}-receptorů vede k vzestupu krevního tlaku.[66] *Propofol* má podobné účinky jako barbituráty; snižuje kontraktilitu a systémovou cévní rezistenci; reflexní vzestup srdeční frekvence bývá menší než u thiopentalu.

Účinky *ketaminu* [racemická směs S(+) a R(–) izomeru] na kardiovaskulární systém jsou dány centrální stimulací sympatického vegetativního nervového systému se zvýšením plazmatické koncentrace katecholaminů; dochází k vzestupu srdeční frekvence, kontraktility a systémové cévní rezistence. Tento účinek může být omezen podáním látek s centrálně depresivním působením, např. benzodiazepinů.[67] Ketamin zvyšuje krevní průtok koronárním řečištěm, ovšem při zvýšené spotřebě kyslíku.[68] Přímý účinek ketaminu na myokard je depresivní, tzn. vede k snížení kontraktility; výsledný účinek je dán centrální stimulací sympatiku.[69]

Opioidy snižují srdeční frekvenci centrální stimulací parasympatického nervového systému (n. vagus); podání morfinu, který uvolňuje histamin, může ale vést k vzestupu srdeční frekvence. Vliv opioidů na kontraktilitu myokardu je zanedbatelný; snižují tonus sympatického vegetativního nervového systému, což způsobuje mírnou venodilataci s poklesem předtížení. Opioidy snižují elektrickou vodivost, prodlužují refrakterní periodu a zvyšují práh pro vznik komorové fibrilace. Od výše zmíněných účinků se svým profilem liší pethidin, jehož molekula je strukturálně podobná atropinu: může způsobit tachykardii a vyšší dávky snižují kontraktilitu myokardu.

Centrální agonisté α_2-adrenergních receptorů (např. clonidin, dexmedetomidin) mají sympatolytický účinek, a snižují tedy srdeční frekvenci a krevní tlak; po zahájení jejich aplikace může přechodně dojít k vzestupu krevního tlaku prostřednictvím stimulace periferních α_1-receptorů (specificita k $\alpha_2 : \alpha_1$-adrenergním receptorům je 200 : 1 u clonidinu a 1 600 : 1 u dexmedetomidinu). Tato skupina farmak omezuje neurohumorální odpověď, indukovanou chirurgickým stresem, a má také výrazné sedativní/anestetické a analgetické účinky.

Interakce intravenózních anestetik s mechanismy pre- a postconditioningu

V izolovaných myocytech ze srdečních komor potkana blokovaly barbituráty (thiopental a pentobarbital) otevření kanálů mitoK^+_{ATP} po podání diazoxidu.[70] Na modelu izolovaného perfundovaného srdce potkana neměl thiopental na IPC vliv.[71] Protože aplikace pentobarbitalu před ischemicko-reperfuzním poškozením myokardu nenavozuje preconditioning,[72] velmi často se využívá k anestezii zvířat při experimentálním studiu IPC i APC.

Etomidát nemá s největší pravděpodobností žádný vliv na pre- ani postconditioning.

Propofol nevstupuje do interakce s myokardiálními kanály K^+_{ATP} *in vitro*,[70] ale blokuje otevření mPTP vlivem Ca^{2+} v kardiomycytech potkana.[73] V *in vivo* experimentu na králících propofol na rozdíl od isofluranu nezmenšo-

val velikost IM, nevedl tedy ke vzniku APC.[47] Ve studii na izolovaném perfundovaném srdci potkana však propofol, podávaný před globální ischemií, urychloval reparaci kontraktilní funkce a snižoval množství uvolněné laktátdehydrogenázy spolu s redukcí histologického poškození.[74] Struktura propofolu je podobná tocoferolu (vitamin E), což je příčinou jeho antioxidačních účinků (působí jako scavenger ROS). Jeho podání snižovalo peroxidační a funkční poškození myokardu, vyvolané ischemicko-reperfuzním poškozením[75] i peroxidem vodíku.[76] Je však známo, že malá množství ROS jsou nezbytná pro rozvoj APC;[54] v *in vivo* experimentu u králíka blokoval propofol vznik APC po podání desfluranu, ale na IPC vliv neměl.[77]

Ketamin blokoval u králíka vznik časného[78] i pozdního[79] IPC *in vivo*; příčinou je inhibice kanálů sarcK^+_{ATP}[80] a mito-K^+_{ATP};[70] izomer S(+) tyto účinky neměl. Některé novější experimenty však prokázaly, že racemická směs i izomer S(+) ketaminu vyvolávají APC v buňkách izolovaných z lidského myokardu a že mechanismem je, alespoň částečně, aktivace kanálů K^+_{ATP} a stimulace α- a β-adrenergních receptorů.[81]

Ischemie myokardu vede k syntéze a uvolnění endogenních opioidních peptidů. Bylo prokázáno, že exogenní opioidy vyvolávají časný i pozdní preconditioning a že jedním z důležitých mechanismů je aktivace kanálů K^+_{ATP}.[82] Většina studií prokazovala existenci κ- a δ-opioidních receptorů v myokardu; některé z nich však naznačují také přítomnost μ-opioidních receptorů v trabekulách lidských síní. Zdá se, že hlavním opioidním receptorem, který zprostředkovává vznik preconditioningu, je δ-opioidní receptor.[83] Byly také popsány interakce mezi opioidy a anestetiky indukovaným pre- i postconditioningem. Morfin (neselektivní agonista μ- a δ-opioidních receptorů) zmenšoval velikost IM a tento účinek byl aditivní k APC indukovaným isofluranem;[84] naloxon (opioidní antagonista) a hydroxydekanoát (selektivní antagonista kanálů mitoK^+_{ATP}) antagonizovaly účinek morfinu a isofluranu, což potvrzuje roli opiodních receptorů a kanálů K^+_{ATP} při vzniku preconditioningu. Morfin působil stejným způsobem i v případě isofluranem navozeného postconditioningu.[85] Podobně jako u IPC a APC, i morfinem navozená kardioprotekce byla negativně ovlivněna přítomností diabetes mellitus.

Vliv anestetik na ischemicko-reperfuzní poškození myokardu v klinické praxi

Klinické studie, prokazující kardioprotektivní účinky inhalačních a intravenózních anestetik, jsou komplikovány mnoha skutečnostmi; tou první a nejvýznamnější je nutnost aplikovat anestetika během chirurgického výkonu, takže není možné pracovat s klasickou kontrolní skupinou. Mezi další komplikující faktory patří komorbidity (např. diabetes mellitus, arteriální hypertenze, renální insuficience) a chronická farmakoterapie, např. beta-blokátory nebo inhibitory COX-2 (coxiby). Propranolol (neselektivní blokátor β-adrenergních receptorů) inhiboval vznik APC po aplikaci desfluranu v lidských izolovaných myocytech srdečních síní.[50] Na *in vivo* modelu ischemicko-reperfuzního poškození myokardu králíka bylo prokázáno, že selektivní β_1-blokátor esmolol inhiboval rozvoj APC indukovaný desfluranem a sevofluranem[86] a že vznik desfluranem navozeného APC byl blokován β_2-blokátorem.[87] Některé studie, porovnávající léčbu pooperační bolesti u pacientů po CABG, upozornily na vyšší výskyt nežádoucích kardiovaskulárních účinků při léčbě coxiby.

Důležitým momentem pro výzkum vlivu inhalačních a intravenózních anestetik na ischemicko-reperfuzní poškození myokardu v klinické praxi je vhodný a reprodukovatelný ischemický inzult. Takové podmínky pro ischemii myokardu poskytuje pouze kardiochirurgie. Kardiochirurgické operace, díky jasně definované době globální ischemie myokardu po naložení příčné svorky na ascendentní aortu s následnou reperfuzí, patří mezi nejčastěji využívaný klinický model ischemicko-reperfuzního poškození myokardu. Tento model umožňuje přenos experimentálních podmínek preconditioningu a ischemické i reperfuzní fáze do klinického protokolu. Je známo, že CABG s použitím mimotělního oběhu je spojen s přechodným poklesem kontraktilní funkce myokardu, a to bez ohledu na použité anestetikum. Proto je ve studiích sledována reparace kontraktilní funkce po CABG jako ukazatel poškození myokardu, a to spolu s koncentrací uvolněných kardiospecifických biomarkerů. I zde je ale řada faktorů, které mohou sledované kardioprotektivní účinky anestetik ovlivnit. V experimentu na ovcích bylo prokázáno, že i samotný mimotělní oběh navozuje preconditioning snižující velikost infarktu myokardu vyvolaného následnou ischemií podobně jako IPC; kardioprotektivní účinek mimotělního oběhu byl blokován podáním antagonistů α-adrenergních a adenosinových receptorů.[88] Je nutné počítat rovněž s vlivem IPC; bylo prokázáno, že intermitentní ischemie (dva tříminutové cykly naložení příčné svorky na aortu) u CABG operací snižuje pooperační koncentraci troponinu T (cTnT).[89]

Preconditioning a postconditioning navozený inhalačními anestetiky

První klinická studie,[90] která potvrdila existenci APC indukovaného isofluranem (pětiminutová aplikace koncentrace 2,5 MAC, a to 10 min před naložením příčné svorky na aortu a podáním kardioplegického roztoku) u pacientů, podstupujících CABG, prokázala zvýšené koncentrace markerů aktivace PKC ve vzorcích tkáně z pravé síně; byl též zaznamenán trend k nižším koncentracím kardiospecifických biomarkerů (troponinu I [cTnI] a MB frakce kreatinkinázy [CK-MB]). Další studie potvrdily lepší reparaci kontraktilní funkce a nižší koncentraci uvolněného cTnI po použití inhalačních anestetik,[91] některé pouze lepší reparaci kontraktilní funkce po operaci.[92] V jiné studii sevofluran, podávaný 10 min po zahájení mimotělního oběhu před naložením příčné svorky na aortu, vedl k translokaci PKC (izoformy δ i ε) ve vzorcích tkáně z pravé síně; zároveň byla zaznamenána výrazně nižší koncentrace natriuretického peptidu typu B, i když koncentrace CK-MB a cTnT, výskyt arytmií a denivelací úseků ST na EKG se nelišily.[51]

V *in vitro* studii na izolovaných lidských myocytech z pravé síně od pacientů, podstupujících CABG, vedla aplikace sevofluranu k aktivaci kanálů mitoK^+_{ATP} i sarcK^+_{ATP} a stimulaci adenosinových A_1-receptorů, což indukovalo APC vyjádřený lepší obnovou izometrické kontrakční schopnosti myokardiálních trabekul.[93]

Ne všechny studie však kardioprotekci vyvolanou inhalačními anestetiky potvrdily, ať už v podobě lepší reparace kontraktilní funkce, nebo nižších pooperačních koncentrací kardiospecifických biomarkerů. To ukazuje na ústřední roli klinického protokolu, použitého k navození APC. Recentní studie ukázala, že přerušovaná aplikace sevofluranu před mimotělním oběhem u pacientů podstupujících CABG snížila koncentrace cTnT a CK-MB a zlepšila echokardiografické známky kontraktility; kontinuální aplikace tyto účinky neměla.[94] Podobně APC protokol s jedním cyklem aplikace sevofluranu nesnížil pooperační koncentraci cTnI, zatímco dva cykly aplikace sevofluranu, oddělené pětiminutovou pauzou, koncentraci tohoto biomarkeru významně snížily.[95] Sevofluran, podávaný pouze během reperfuze u pacientů podstupujích CABG, neovlivnil koncentraci cTnI, i když reparace kontraktilní funkce byla mírně lepší; nejlepšího výsledku bylo dosaženo u pacientů, jimž byl sevofluran podáván během celého chirurgického výkonu.[96]

Vliv intravenózních anestetik na protekci myokardu

V porovnání s inhalačními anestetiky byla intravenózní anestetika předmětem výrazně menšího počtu klinických studií. Vysoké dávky propofolu ve formě TIVA, v porovnání s nižšími dávkami propofolu a isofluranem, podávané během mimotělního oběhu u CABG operací, významně snižovaly koncentrace markerů oxidačního stresu a cTnI, a zároveň zvyšovaly srdeční výdej 24 hodin po výkonu.[97] Přidání propofolu ke standardní anestezii (isofluran a opioid) 15 min před zahájením reperfuze vedlo nejen k nižším hodnotám markerů peroxidace lipidů, ale také k nižším koncentracím prozánětlivých (IL-6, IL-8) cytokinů.[98]

Většina studií porovnávajících TIVA, založenou na propofolu, s inhalačními anestetiky potvrdila lepší výsledky u pacientů, jimž byla aplikována inhalační anestetika. U pacientů podstupujících CABG zlepšovala anestezie založená na sevofluranu v porovnání s propofolem kontraktilní funkci po mimotělním oběhu, což bylo spojeno s menší potřebou farmakologické inotropní podpory; vedla také k nižším pooperačním koncentracím cTnI.[99] Další studie potvrdily protektivní účinky sevofluranu a desfluranu u vysoce rizikových starších pacientů[100] a u zákroků na aortální chlopni,[101] vždy v porovnání s TIVA založenou na propofolu. Jako sporný moment je však hodnocen způsob ochrany myokardu v těchto studiích; ve většině nebyl používán kardioplegický roztok, ale byla využívána metoda intermitentního naložení příčné svorky na ascendentní aortu spolu s hypotermií, což *de facto* odpovídá indukci IPC v klinické praxi. Protektivní účinek inhalačních anestetik (nižší pooperační koncentrace cTnI) byl potvrzen i u aortokoronárních operací, prováděných bez použití mimotělního oběhu.[102]

Na zvířecích modelech byl opakovaně vyvolán preconditioning myokardu stimulací δ-[82,83] a κ-opiodních receptorů.[103] Nedávno publikovaná studie srovnávala morfin (neselektivní agonista μ- a δ-opioidních receptorů) a fentanyl (predominantní μ-agonista) v kombinaci s isofluranem u pacientů podstupujících CABG: systolická i diastolická funkce myokardu podle echokardiografického hodnocení byla významně lepší v případě morfinu, i když se koncentrace kardiospecifických biomarkerů (cTnI, natriuretický peptid typu B) nelišily.[104] Byl také potvrzen kardioprotektivní účinek remifentanilu (silný agonista μ-opioidních receptorů), když jeho přidání ke kombinaci propofol–fentanyl u CABG operací snížilo pooperační koncentrace CK-MB a cTnI.[105]

Studie zabývající se vlivem centrálních agonistů α_2-adrenergních receptorů, použitých v průběhu celkové anestezie, na kardiovaskulární systém, potvrzují příznivé účinky těchto látek. Dexmedetomidin, přidaný ke standardnímu režimu celkové anestezie u pacientů podstupujících CABG, snížil plazmatické koncentrace noradrenalinu o 90 %, omezil vzestup krevního tlaku během chirurgického výkonu, snížil výskyt tachykardie a omezil spotřebu fentanylu a enfluranu.[106] Další studie prokázala příznivý hemodynamický profil (stabilní hemodynamické parametry s nižšími hodnotami srdeční frekvence a krevního tlaku) u CABG operací, dosažený kontinuálním podáváním dexmedetomidinu během celkové anestezie.[107]

Vliv kardioprotektivních účinků anestetik na pooperační průběh

Otázkou zůstává, zda má volba anestetika nebo anesteziologického režimu vliv na klinické výsledky ve smyslu výskytu kardiovaskulárních komplikací nebo rychlosti zotavení pacientů po operaci (délka pobytu na jednotce intenzivní péče a v nemocnici). Starší studie u kardiochirurgických pacientů nepotvrzovaly vztah mezi volbou anestetika a klinickým výsledkem, hodnoceným jako četnost depresí úseků ST na EKG nebo výskyt pooperačního IM.[108] Recentní randomizovaná studie, která zahrnula 84 pacientů podstupujících CABG, nenalezla rozdíl mezi celkovou anestezií založenou na isofluranu a TIVA s propofolem: pooperační koncentrace cTnI, morbidita a mortalita z kardiálních příčin po dobu hospitalizace, 30 dnů a jeden rok po operaci se významně nelišily.[109] To, že nebyl nalezen rozdíl v kardioprotekci mezi oběma způsoby celkové anestezie, bylo pravděpodobně způsobeno heterogenitou studované populace (velké rozpětí ejekční frakce levé komory, široká škála chronické kardiovaskulární farmakoterapie, řada pacientů měla diabetes mellitus léčený perorálními antidiabetiky a inzulinem).

Retrospektivní analýza dánského registru komplikací kardiochirurgických výkonů, která zahrnula více než 10 000 pacientů, porovnávala celkovou anestezii sevofluranem a TIVA s propofolem:[110] 30denní mortalita byla nevýznamně nižší ve skupině se sevofluranem (2,84 vs. 3,3 %; p = 0,18). Analýza podskupin prokázala, že sevofluran u pacientů bez nestabilní anginy pectoris nebo IM v anamnéze (tedy bez ischemického preconditioningu) významně snižoval mortalitu (2,28 vs. 3,14 %; p = 0,015); na druhou stranu

TIVA s propofolem byla spojena s nižší mortalitou u urgentních operací. Vzhledem k retrospektivnímu uspořádání mohly být závěry analýzy ovlivněny dalšími faktory, např. nejednotností typu použitého kardioplegického roztoku (krystaloidní vs. krevní).

Metaanalýza 22 randomizovaných studií, která zahrnula celkem 1 922 pacientů podstupujích kardiochirurgický výkon a randomizovaných k celkové anestezii inhalačním anestetikem (sevofluran nebo desfluran) nebo k TIVA, potvrdila kardioprotektivní účinky inhalačních anestetik: menší výskyt pooperačního IM (2,4 vs. 5,1 %; p = 0,008), menší nemocniční mortalita (0,4 vs. 1,6 %; p = 0,02), a dále nižší maximální dosažená koncentrace cTnI, menší potřeba farmakologické inotropní podpory a kratší délka pobytu na jednotce intenzivní péče po operaci.[111]

Závěr

Aplikace inhalačních a intravenózních anestetik je nedílnou součástí anesteziologické péče v průběhu chirurgických výkonů. Obě skupiny anestetik mají výrazný vliv na kardiovaskulární systém; jednak přímý, ovlivněním základních determinant dodávky a spotřeby kyslíku myokardem (srdeční frekvence, srdeční výdej, krevní tlak), a nepřímý, ovlivněním kardiomyocytů na úrovni buněčných membrán, iontových kanálů a regulačních enzymů.

V posledních letech se ukázalo, že především inhalační anestetika mají kardioprotektivní účinky nejenom přímé, spojené s poklesem spotřeby kyslíku v myokardu, ale také nepřímé, navozením preconditioningu a postconditioningu. Klinický přínos aplikace inhalačních anestetik byl potvrzen u pacientů, podstupujících kardiochirurgické výkony, a to v podobě nižších koncentrací kardiospecifických biomarkerů a lepší reparace kontraktilní dysfunkce myokardu po operaci; proto se pro kardiochirurgické výkony doporučují anesteziologické režimy založené na inhalačních anesteticích spíše než TIVA. I přesto není zcela zřejmé, do jaké míry je pozorovaná kardioprotekce skutečně způsobena preconditioningem a postconditioningem, navozenými inhalačními anestetiky. Intravenózní anestetika a opioidy vstupují do mnoha interakcí s mechanismy ischemického pre- a postconditioningu, čímž také ovlivňují výslednou protekci myokardu před ischemicko-reperfuzním poškozením.

Detailnější znalost kardioprotektivních mechanismů a účinků inhalačních a intravenózních anestetik, spolu s objasněním účinnosti jednotlivých anesteziologických protokolů, by měla umožnit cílené využití anestetik v klinické praxi s poklesem kardiovaskulárních komplikací po chirurgických výkonech.

Literatura

1. Cífková R, Bruthans J, Adámková V, et al. Prevalence základních kadiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006-2009. Studie Czech post-MONICA. Cor Vasa 2011;53:220–229.
2. Fleisher LA, Eagle KA, Shaffer T, Anderson GF. Perioperative- and long-term mortality rates after major vascular surgery: the relationship to preoperative testing in the medicare population. Anesth Analg 1999;89:849–855.
3. Landesberg G. The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: facts and perspectives. J Cardiothorac Vasc Anesth 2003;17:90–100.
4. Sametz W, Metzler H, Gries M, et al. Perioperative catecholamine changes in cardiac risk patients. Eur J Clin Invest 1999;29:582–587.
5. Landesberg G, Mosseri M, Zahger D, et al. Myocardial infarction after vascular surgery: the role of prolonged stress-induced, ST depression-type ischemia. J Am Coll Cardiol 2001;37:1839–1845.
6. Ovrum E, Tangen G, Tollofsrud S, et al. Cold blood versus cold crystalloid cardioplegia: a prospective randomised study of 345 aortic valve patients. Eur J Cardiothorac Surg 2010;38:745–749.
7. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986;74: 1124–1136.
8. Kolář F, Parratt JR. Antiarrhythmic effect of ischemic preconditioning in hearts of spontaneously hypertensive rats. Exp Clin Cardiol 1997;2:124–127.
9. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. Physiol Rev 2003;83:1113–1151.
10. Rezkalla SH, Kloner RA. Ischemic preconditioning and preinfarction angina in the clinical arena. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2004;1:96–102.
11. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, et al. Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K+ channel blocker. Circulation 1994;90:700–705.
12. Laskey WK, Beach D. Frequency and clinical significance of ischemic preconditioning during percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2003;42:998–1003.
13. Ošťádal B. The past, the present and the future of experimental research on myocardial ischemia and protection. Pharmacol Rep 2009;61:3–12.
14. Buja LM, Weerasinghe P. Unresolved issues in myocardial reperfusion injury. Cardiovasc Pathol 2010;19:29–35.
15. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. N Engl J Med 2007;357:1121–1135.
16. Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. Cardiovasc Res 2010;87:406–423.
17. Okamoto F, Allen BS, Buckberg GD, et al. Reperfusion conditions: importance of ensuring gentle versus sudden reperfusion during relief of coronary occlusion. J Thorac Cardiovasc Surg 1986;92:613–620.
18. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003;285:H579–588.
19. Dow J, Bhandari A, Kloner RA. The mechanism by which ischemic postconditioning reduces reperfusion arrhythmias in rats remains elusive. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2009;14:99–103.
20. Staat P, Rioufol G, Piot C, et al. Postconditioning the human heart. Circulation 2005;112:2143–2148.
21. Preckel B, Bolten J. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2005;19:331–348.
22. Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM. Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision – MAC BAR. Anesthesiology 1981;54:390–398.
23. Bland JH, Lowenstein E. Halothane-induced decrease in experimental myocardial ischemia in the non-failing canine heart. Anesthesiology 1976;45:287–293.
24. Davis RF, DeBoer LW, Rude RE, et al. The effect of halothane anesthesia on myocardial necrosis, hemodynamic performance, and regional myocardial blood flow in dogs following coronary artery occlusion. Anesthesiology 1983;59:402–411.
25. Buffington CW, Romson JL, Levine A, et al. Isoflurane induces coronary steal in a canine model of chronic coronary occlusion. Anesthesiology 1987;66:280–292.
26. Hartman JC, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Steal-prone coronary circulation in chronically instrumented dogs: isoflurane versus adenosine. Anesthesiology 1991;74:744–756.
27. Kersten JR. Anesthetic preconditioning: an anesthesiologist's tale. Anesthesiology 2011;114:162–166.
28. Stevens WC, Cromwell TH, Halsey MJ, et al. The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. Anesthesiology 1971;35:8–16.
29. Kazama T, Ikeda K. The comparative cardiovascular effects of sevoflurane with halothane and isoflurane. J Anesth 1988;2:63–68.

30. Weiskopf RB, Cahalan MK, Ionescu P, et al. Cardiovascular actions of desflurane with and without nitrous oxide during spontaneous ventilation in humans. Anesth Analg 1991;73:165–174.
31. Eger EI, 2nd, Smith NT, Stoelting RK, et al. Cardiovascular effects of halothane in man. Anesthesiology 1970;32:396–409.
32. Huneke R, Jungling E, Skasa M, et al. Effects of the anesthetic gases xenon, halothane, and isoflurane on calcium and potassium currents in human atrial cardiomyocytes. Anesthesiology 2001;95:999–1006.
33. Park WK, Pancrazio JJ, Suh CK, Lynch C, 3rd. Myocardial depressant effects of sevoflurane. Mechanical and electrophysiologic actions in vitro. Anesthesiology 1996;84:1166–1176.
34. Bartunek AE, Claes VA, Housmans PR. Effects of volatile anesthetics on stiffness of mammalian ventricular muscle. J Appl Physiol 2001;91:1563–1573.
35. Scheeren TW, Schwarte LA, Arndt JO. Metabolic regulation of cardiac output during inhalation anaesthesia in dogs. Acta Anaesthesiol Scand 1999;43:421–430.
36. Weigt HU, Kwok WM, Rehmert GC, et al. Voltage-dependent effects of volatile anesthetics on cardiac sodium current. Anesth Analg 1997;84:285–293.
37. Picker O, Scheeren TW, Arndt JO. Inhalation anaesthetics increase heart rate by decreasing cardiac vagal activity in dogs. Br J Anaesth 2001;87:748–754.
38. Segawa H, Mori K, Murakawa M, et al. Isoflurane and sevoflurane augment norepinephrine responses to surgical noxious stimulation in humans. Anesthesiology 1998;89:1407–1413.
39. Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, et al. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K(ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. Anesthesiology 1997;87:361–370.
40. Cope DK, Impastato WK, Cohen MV, Downey JM. Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. Anesthesiology 1997;86:699–709.
41. Coetzee JF, le Roux PJ, Genade S, Lochner A. Reduction of postischemic contractile dysfunction of the isolated rat heart by sevoflurane: comparison with halothane. Anesth Analg 2000;90:1089–1097.
42. Novalija E, Fujita S, Kampine JP, Stowe DF. Sevoflurane mimics ischemic preconditioning effects on coronary flow and nitric oxide release in isolated hearts. Anesthesiology 1999;91:701–712.
43. Kevin LG, Novalija E. Anesthetic preconditioning decreases arrhythmias and improves regional conduction in isolated hearts. J Cardiothorac Vasc Anesth 2008;22:217–224.
44. Uecker M, Da Silva R, Grampp T, et al. Translocation of protein kinase C isoforms to subcellular targets in ischemic and anesthetic preconditioning. Anesthesiology 2003;99:138–147.
45. Martini N, Preckel B, Thamer V, Schlack W. Can isoflurane mimic ischaemic preconditioning in isolated rat heart? Br J Anaesth 2001;86:269–271.
46. Obal D, Weber NC, Zacharowski K, et al. Role of protein kinase C-ε (PKCε) in isoflurane-induced cardioprotection. Br J Anaesth 2005;94:166–173.
47. Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE, Hickey RF. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. Anesthesiology 1997;87:1182–1190.
48. Stadnicka A, Marinovic J, Ljubkovic M, et al. Volatile anesthetic-induced cardiac preconditioning. J Anesth 2007;21:212–219.
49. Roscoe AK, Christensen JD, Lynch C, 3rd. Isoflurane, but not halothane, induces protection of human myocardium via adenosine A1 receptors and adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. Anesthesiology 2000;92:1692–1701.
50. Hanouz JL, Yvon A, Massetti M, et al. Mechanisms of desflurane-induced preconditioning in isolated human right atria in vitro. Anesthesiology 2002;97:33–41.
51. Julier K, da Silva R, Garcia C, et al. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. Anesthesiology 2003;98:1315–1327.
52. Kevin LG, Novalija E, Riess ML, et al. Sevoflurane exposure generates superoxide but leads to decreased superoxide during ischemia and reperfusion in isolated hearts. Anesth Analg 2003;96:949–955.
53. Novalija E, Kevin LG, Eells JT, et al. Anesthetic preconditioning improves adenosine triphosphate synthesis and reduces reactive oxygen species formation in mitochondria after ischemia by a redox dependent mechanism. Anesthesiology 2003;98:1155–1163.
54. Mullenheim J, Ebel D, Frassdorf J, et al. Isoflurane preconditions myocardium against infarction via release of free radicals. Anesthesiology 2002;96:934–940.
55. Kehl F, Krolikowski JG, Mraovic B, et al. Is isoflurane-induced preconditioning dose related? Anesthesiology 2002;96:675–680.
56. Sniecinski R, Liu H. Reduced efficacy of volatile anesthetic preconditioning with advanced age in isolated rat myocardium. Anesthesiology 2004;100:589–597.
57. Kehl F, Krolikowski JG, Mraovic B, et al. Hyperglycemia prevents isoflurane-induced preconditioning against myocardial infarction. Anesthesiology 2002;96:183–188.
58. Schlack W, Hollmann M, Stunneck J, Thamer V. Effect of halothane on myocardial reoxygenation injury in the isolated rat heart. Br J Anaesth 1996;76:860–867.
59. Schlack W, Preckel B, Stunneck D, Thamer V. Effects of halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart. Br J Anaesth 1998;81:913–919.
60. Siegmund B, Schlack W, Ladilov YV, et al. Halothane protects cardiomyocytes against reoxygenation-induced hypercontracture. Circulation 1997;96:4372–4379.
61. Heindl B, Reichle FM, Zahler S, et al. Sevoflurane and isoflurane protect the reperfused guinea pig heart by reducing postischemic adhesion of polymorphonuclear neutrophils. Anesthesiology 1999;91:521–530.
62. Pagel PS. Postconditioning by volatile anesthetics: salvaging ischemic myocardium at reperfusion by activation of prosurvival signaling. J Cardiothorac Vasc Anesth 2008;22:753–765.
63. Obal D, Preckel B, Scharbatke H, et al. One MAC of sevoflurane provides protection against reperfusion injury in the rat heart in vivo. Br J Anaesth 2001;87:905–911.
64. Obal D, Scharbatke H, Barthel H, et al. Cardioprotection against reperfusion injury is maximal with only two minutes of sevoflurane administration in rats. Can J Anaesth 2003;50:940–945.
65. Smith TC. Hypnotics and intravenous anaesthetic agents. In: Smith T, Pinnock C, Lin T, eds. Fundamentals of anaesthesia. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2009:569–583.
66. Paris A, Philipp M, Tonner PH, et al. Activation of alpha 2B-adrenoceptors mediates the cardiovascular effects of etomidate. Anesthesiology 2003;99:889–895.
67. Tweed WA, Minuck M, Mymin D. Circulatory responses to ketamine anesthesia. Anesthesiology 1972;37:613–619.
68. Smith G, Thorburn J, Vance JP, Brown DM. The effects of ketamine on the canine coronary circulation. Anaesthesia 1979;34:555–561.
69. Craven R. Ketamine. Anaesthesia 2007;62 Suppl 1:48–53.
70. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, et al. Differential effects of anesthetics on mitochondrial K(ATP) channel activity and cardiomyocyte protection. Anesthesiology 2002;97:15–23.
71. Mullenheim J, Molojavyi A, Preckel B, et al. Thiopentone does not block ischemic preconditioning in the isolated rat heart. Can J Anaesth 2001;48:784–789.
72. Galagudza M, Vaage J, Valen G. Isoflurane and other commonly used anaesthetics do not protect the isolated buffer perfused mouse heart from ischemia-reperfusion injury. Clin Exp Pharmacol Physiol 2006;33:315–319.
73. Sztark F, Ichas F, Ouhabi R, et al. Effects of the anaesthetic propofol on the calcium-induced permeability transition of rat heart mitochondria: direct pore inhibition and shift of the gating potential. FEBS Lett 1995;368:101–104.
74. Ko SH, Yu CW, Lee SK, et al. Propofol attenuates ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart. Anesth Analg 1997;85:719–724.
75. Kokita N, Hara A, Abiko Y, et al. Propofol improves functional and metabolic recovery in ischemic reperfused isolated rat hearts. Anesth Analg 1998;86:252–258.
76. Kokita N, Hara A. Propofol attenuates hydrogen peroxide-induced mechanical and metabolic derangements in the isolated rat heart. Anesthesiology 1996;84:117–127.
77. Smul TM, Stumpner J, Blomeyer C, et al. Propofol inhibits desflurane-induced preconditioning in rabbits. J Cardiothorac Vasc Anesth 2011;25:276–281.
78. Mullenheim J, Frassdorf J, Preckel B, et al. Ketamine, but not S(+)-ketamine, blocks ischemic preconditioning in rabbit hearts in vivo. Anesthesiology 2001;94:630–636.
79. Mullenheim J, Rulands R, Wietschorke T, et al. Late preconditioning is blocked by racemic ketamine, but not by S(+)-ketamine. Anesth Analg 2001;93:265–270.

80. Ko SH, Lee SK, Han YJ, et al. Blockade of myocardial ATP-sensitive potassium channels by ketamine. Anesthesiology 1997;87:68–74.
81. Hanouz JL, Zhu L, Persehaye E, et al. Ketamine preconditions isolated human right atrial myocardium: roles of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels and adrenoceptors. Anesthesiology 2005;102:1190–1196.
82. Patel HH, Ludwig LM, Fryer RM, et al. Delta opioid agonists and volatile anesthetics facilitate cardioprotection via potentiation of K(ATP) channel opening. FASEB J 2002;16:1468–1470.
83. Bell SP, Sack MN, Patel A, et al. Delta opioid receptor stimulation mimics ischemic preconditioning in human heart muscle. J Am Coll Cardiol 2000;36:2296–2302.
84. Ludwig LM, Patel HH, Gross GJ, et al. Morphine enhances pharmacological preconditioning by isoflurane: role of mitochondrial K(ATP) channels and opioid receptors. Anesthesiology 2003;98:705–711.
85. Weihrauch D, Krolikowski JG, Bienengraeber M, et al. Morphine enhances isoflurane-induced postconditioning against myocardial infarction: the role of phosphatidylinositol-3-kinase and opioid receptors in rabbits. Anesth Analg 2005;101:942–949.
86. Lange M, Smul TM, Blomeyer CA, et al. Role of the beta1-adrenergic pathway in anesthetic and ischemic preconditioning against myocardial infarction in the rabbit heart in vivo. Anesthesiology 2006;105:503–510.
87. Lange M, Redel A, Smul TM, et al. Desflurane-induced preconditioning has a threshold that is lowered by repetitive application and is mediated by beta(2)-adrenergic receptors. J Cardiothorac Vasc Anesth 2009;23:607–613.
88. Burns PG, Krukenkamp IB, Caldarone CA, et al. Does cardiopulmonary bypass alone elicit myoprotective preconditioning? Circulation 1995;92:II447–451.
89. Jenkins DP, Pugsley WB, Alkhulaifi AM, et al. Ischaemic preconditioning reduces troponin T release in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Heart 1997;77:314–318.
90. Belhomme D, Peynet J, Louzy M, et al. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. Circulation 1999;100:II340–344.
91. Lee MC, Chen CH, Kuo MC, et al. Isoflurane preconditioning-induced cardio-protection in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Eur J Anaesthesiol 2006;23:841–847.
92. Haroun-Bizri S, Khoury SS, Chehab IR, et al. Does isoflurane optimize myocardial protection during cardiopulmonary bypass? J Cardiothorac Vasc Anesth 2001;15:418–421.
93. Yvon A, Hanouz JL, Haelewyn B, et al. Mechanisms of sevoflurane-induced myocardial preconditioning in isolated human right atria in vitro. Anesthesiology 2003;99:27–33.
94. Bein B, Renner J, Caliebe D, et al. The effects of interrupted or continuous administration of sevoflurane on preconditioning before cardio-pulmonary bypass in coronary artery surgery: comparison with continuous propofol. Anaesthesia 2008;63:1046–1055.
95. Frassdorf J, Borowski A, Ebel D, et al. Impact of preconditioning protocol on anesthetic-induced cardioprotection in patients having coronary artery bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;137:1436-1442, 1442 e1431–1432.
96. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. Anesthesiology 2004;101:299–310.
97. Xia Z, Huang Z, Ansley DM. Large-dose propofol during cardiopulmonary bypass decreases biochemical markers of myocardial injury in coronary surgery patients: a comparison with isoflurane. Anesth Analg 2006;103:527–532.
98. Corcoran TB, Engel A, Sakamoto H, et al. The effects of propofol on lipid peroxidation and inflammatory response in elective coronary artery bypass grafting. J Cardiothorac Vasc Anesth 2004;18:592–604.
99. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. Anesthesiology 2002;97:42–49.
100. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, et al. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. Anesthesiology 2003;99:314–323.
101. Cromheecke S, Pepermans V, Hendrickx E, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 2006;103:289-296.
102. Guarracino F, Landoni G, Tritapepe L, et al. Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: a multicenter randomized controlled study. J Cardiothorac Vasc Anesth 2006;20:477–483.
103. Peart JN, Gross ER, Reichelt ME, et al. Activation of kappa-opioid receptors at reperfusion affords cardioprotection in both rat and mouse hearts. Basic Res Cardiol 2008;103:454–463.
104. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, et al. Opioids and cardioprotection: the impact of morphine and fentanyl on recovery of ventricular function after cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 2006;20: 493–502.
105. Wong GT, Huang Z, Ji S, Irwin MG. Remifentanil reduces the release of biochemical markers of myocardial damage after coronary artery bypass surgery: a randomized trial. J Cardiothorac Vasc Anesth 2010;24:790–796.
106. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. Anesthesiology 1997;86:331–345.
107. Karakaya Kabukcu H, Sahin N, Temel Y, Aydogdu Titiz T. Hemodynamics in coronary artery bypass surgery: Effects of intraoperative dexmedetomidine administration. Anaesthesist 2011;60:427–431.
108. Slogoff S, Keats AS. Randomized trial of primary anesthetic agents on outcome of coronary artery bypass operations. Anesthesiology 1989;70:179–188.
109. Flier S, Post J, Concepcion AN, et al. Influence of propofol-opioid vs isoflurane-opioid anaesthesia on postoperative troponin release in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Br J Anaesth 2010;105:122–130.
110. Jakobsen CJ, Berg H, Hindsholm KB, et al. The influence of propofol versus sevoflurane anesthesia on outcome in 10,535 cardiac surgical procedures. J Cardiothorac Vasc Anesth 2007;21:664–671.
111. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Cardiothorac Vasc Anesth 2007;21:502–511.

Došlo do redakce: 8. 8. 2011
Přijato: 3. 11. 2011