



Precondiționarea ischemică și protecția cordului în anestezia generală

Leonard Azamfirei

Universitatea de Medicină și Farmacie Tirgu Mureș

De ce?

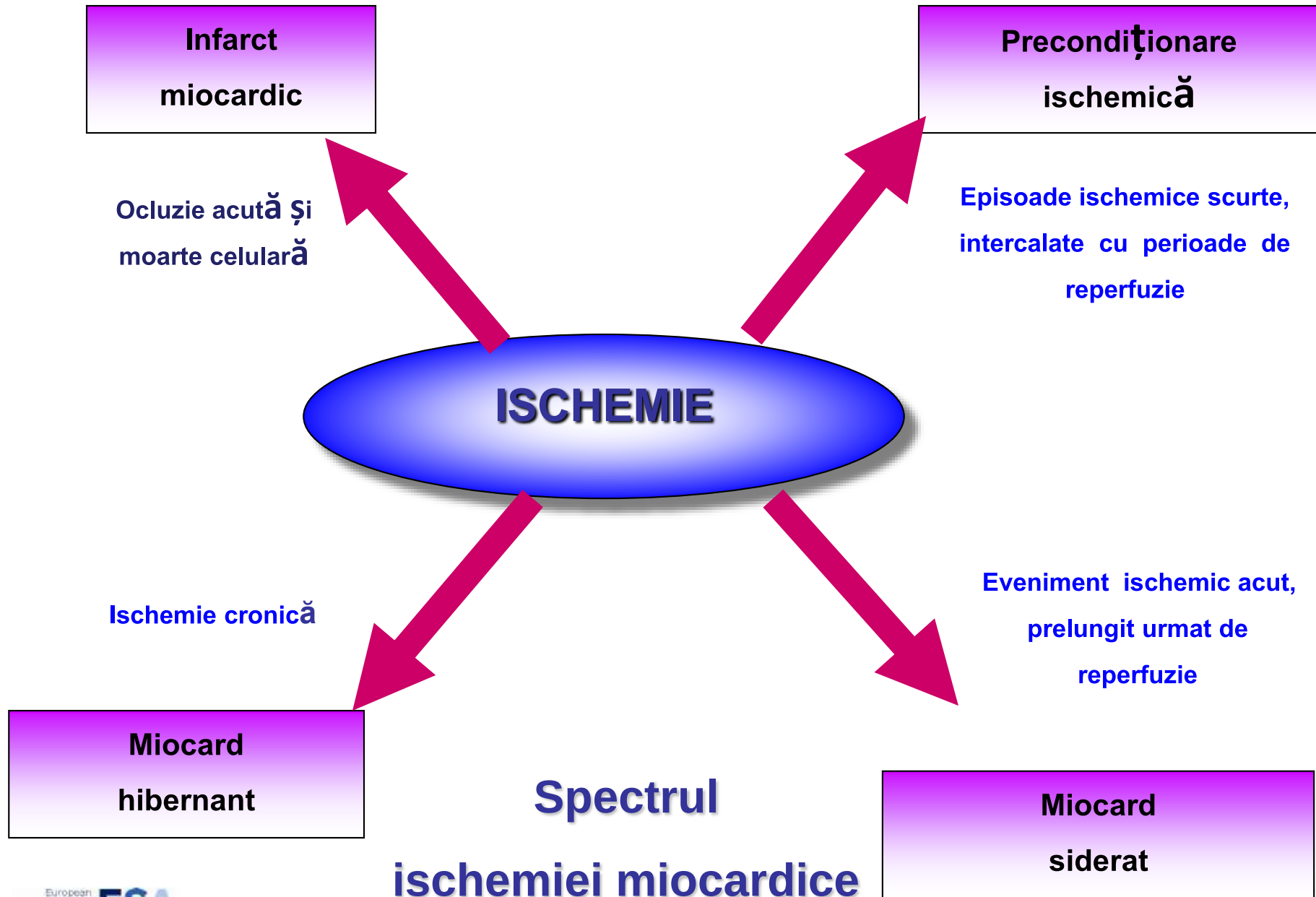
- Infarctul miocardic din perioada perioperatorie este asociat cu o rată a mortalității de până la 40%

Lee Th. Circulation 1999; 100: 1043-9.

Poldermans D. N Engl J Med 1999;341: 1789-94.

- Infarctul miocardic perioperator non fatal, crește atât riscul de deces de cauza cardiovasculară, cât și cel de infarct miocardic non fatal cu apariție în primele 6 luni după o intervenție majoră, non cardiacă.

Mangano DT. JAMA 1992; 268: 233-9.



Strategii terapeutice

- **Revascularizare coronariană**
- **B-blocante**
- **Agoniști ai adrenoreceptorilor tip alpha 2**
- **Aspirina**
- **Statine**
- **etc.....**

Priebe HJ. Br J Anaesth 2005; 95: 3-19.



Precondiționarea miocardică

Cuprinsul prezentării

- Precondiționarea ischemică
- Precondiționarea imediată vs tardivă
- Dovezi, incl. subiecți umani
- Anestezicele și precondiționarea

Precondiționarea ischemică

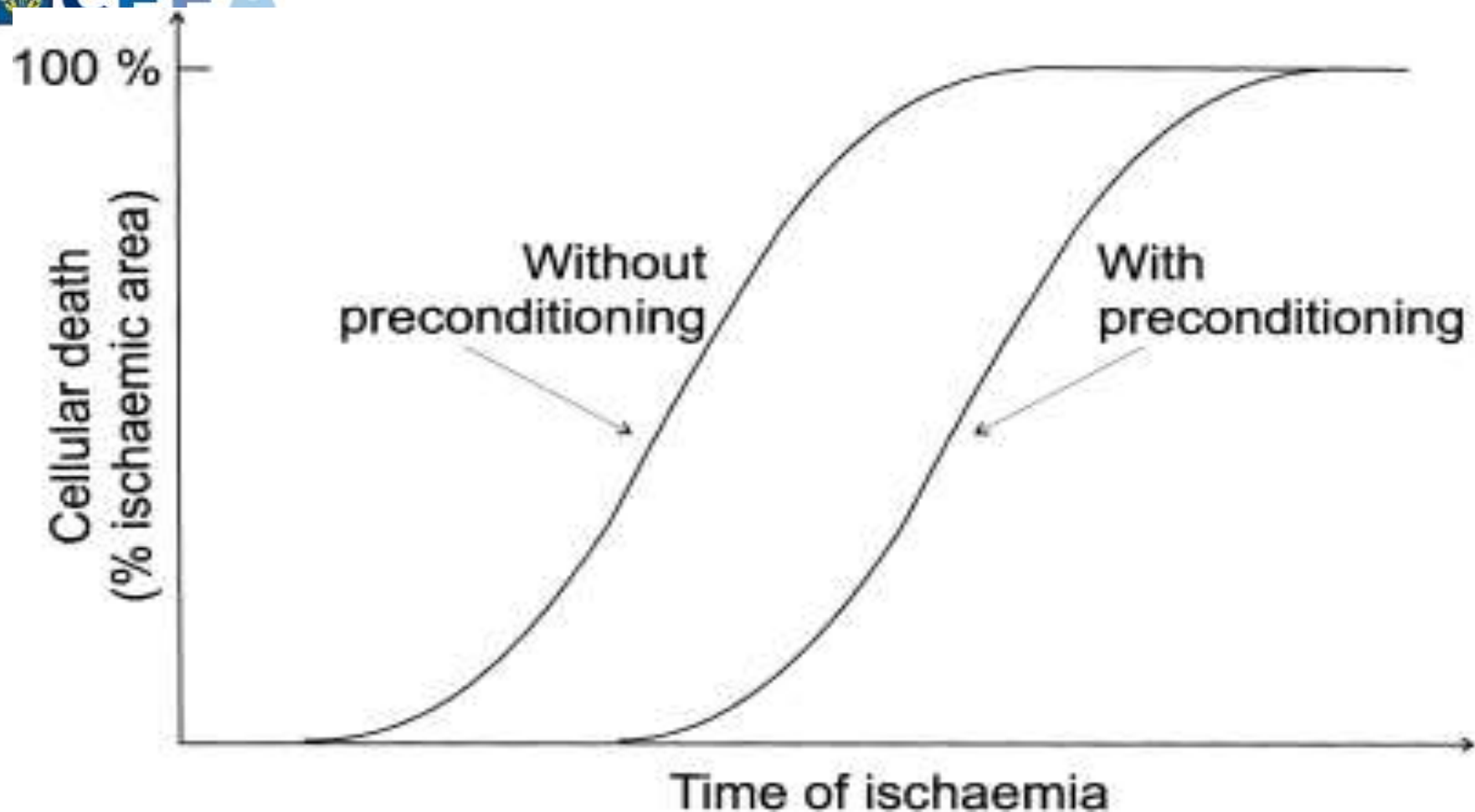
Murry CE, Jennings RB & Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986; 74: 1124–1136.

Episoadele ischemice scurte și reperfuzia protejează cordul împotriva unei ulterioare ischemii de durată.

Precondiționarea ischemică

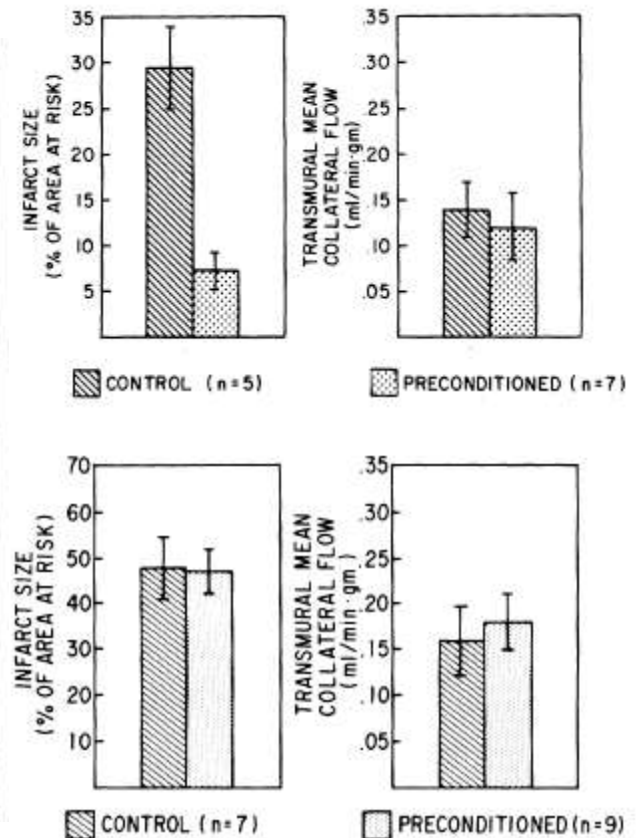
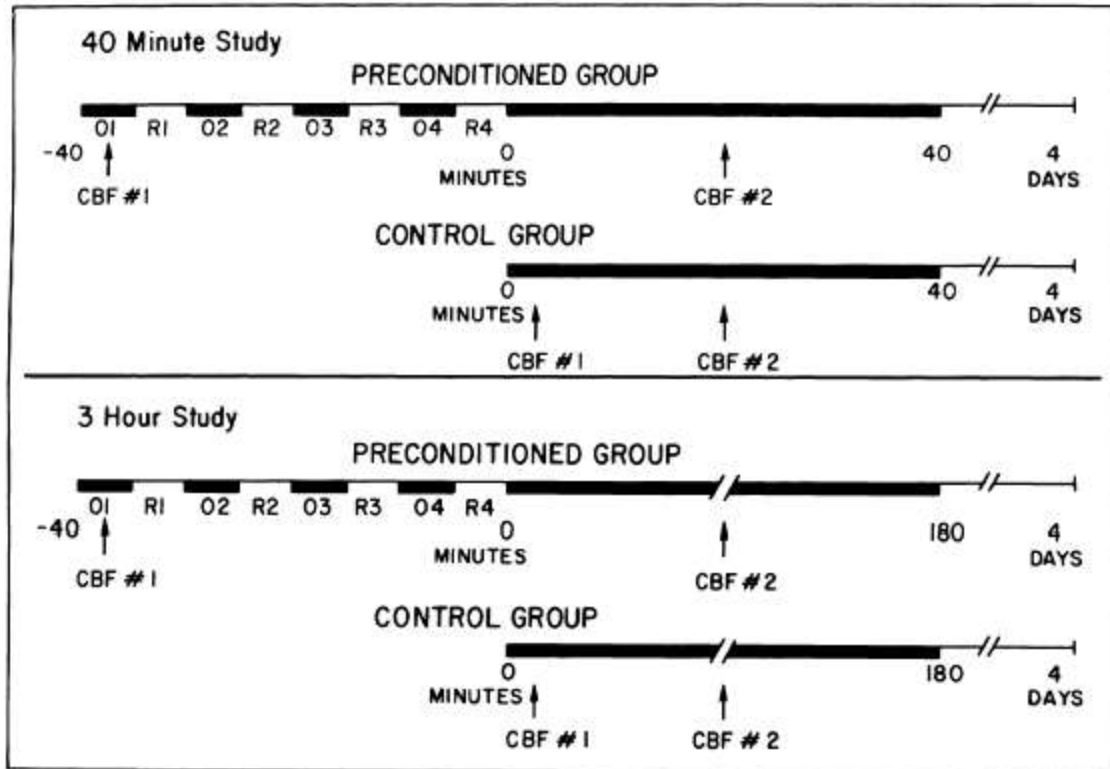
- Episoade ischemice scurte la nivelul cordului, care apar înaintea unor întreruperi de lungă durată a fluxului sangvin, asigură protecția cordului împotriva disfuncțiilor și necozei.
- 4 cicluri de ocluzie - a câte 5 minute - a arterei coronare circumflexe stângi, înaintea unei ocluzii de 40 de minute, a redus infarctul miocardic cu 75%

Murray CE, Circulation 1986; 74: 1124-36.



Sommerschild HT, Kirkeboen KA. Acta Anaesthesiol Scand 2002; 46: 123-37.

Murry CE, et al. *Circulation* 1986



Precondiționarea ischemică

- Reduce zona de infarct
- Îmbunătățește recuperarea funcționalității după reperfuzie (miocard siderat redus)
- Mai puține aritmii post-reperfuzie
- Cel mai puternic mecanism endogen protectiv al inimii
- Testat la toate speciile de animale

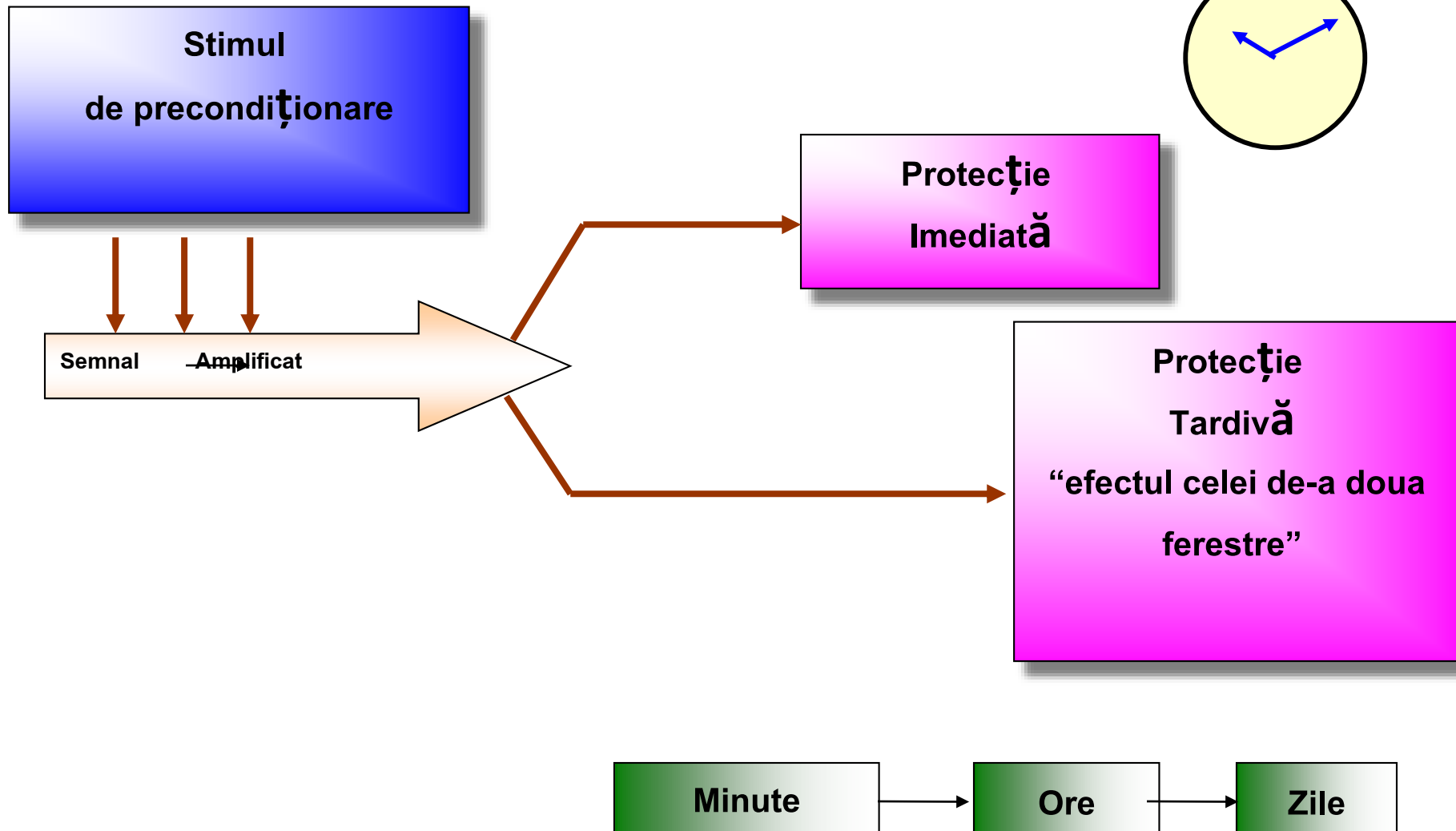
Precondiționarea ischemică

Faza timpurie a protecției (clasică sau precondiționarea timpurie):

- Începe la scurt timp după acțiunea stimulului care a determinat precondiționarea
- Durează 2...3 ore

A doua fază a protecției (precondiționarea târzie):

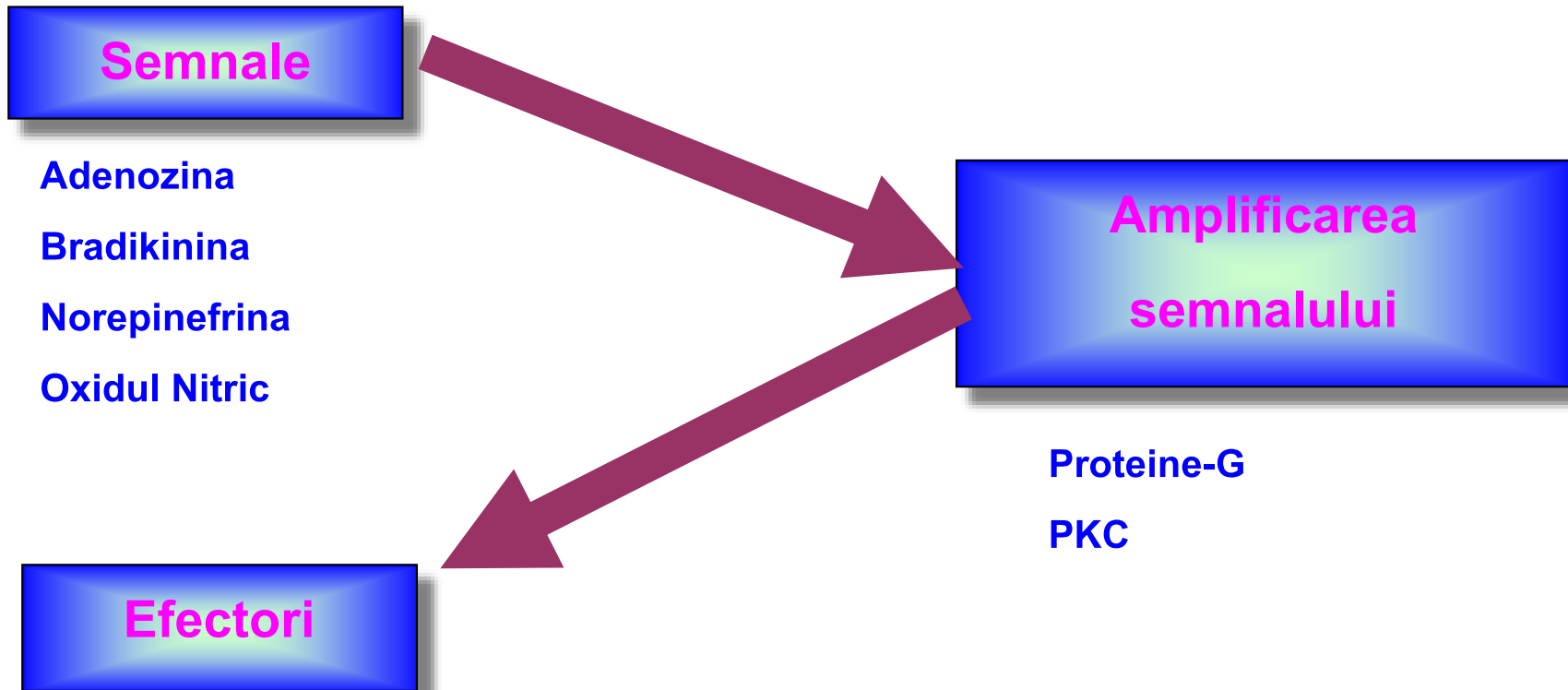
- Începe la 12...24 ore după acțiunea stimulului care a determinat precondiționarea
- Durează 48...72 ore



Hawaleshka A, Can J Anaesth 1998; 45: 670-82.

De Hert SG. Curr Opin Anaesthesiol 2004; 17: 57-62.

Sommerschil HT, Acta Anaesthesiol Scand 2002; 46: 123-37.



Canale K_{ATP}

HSP

EAO

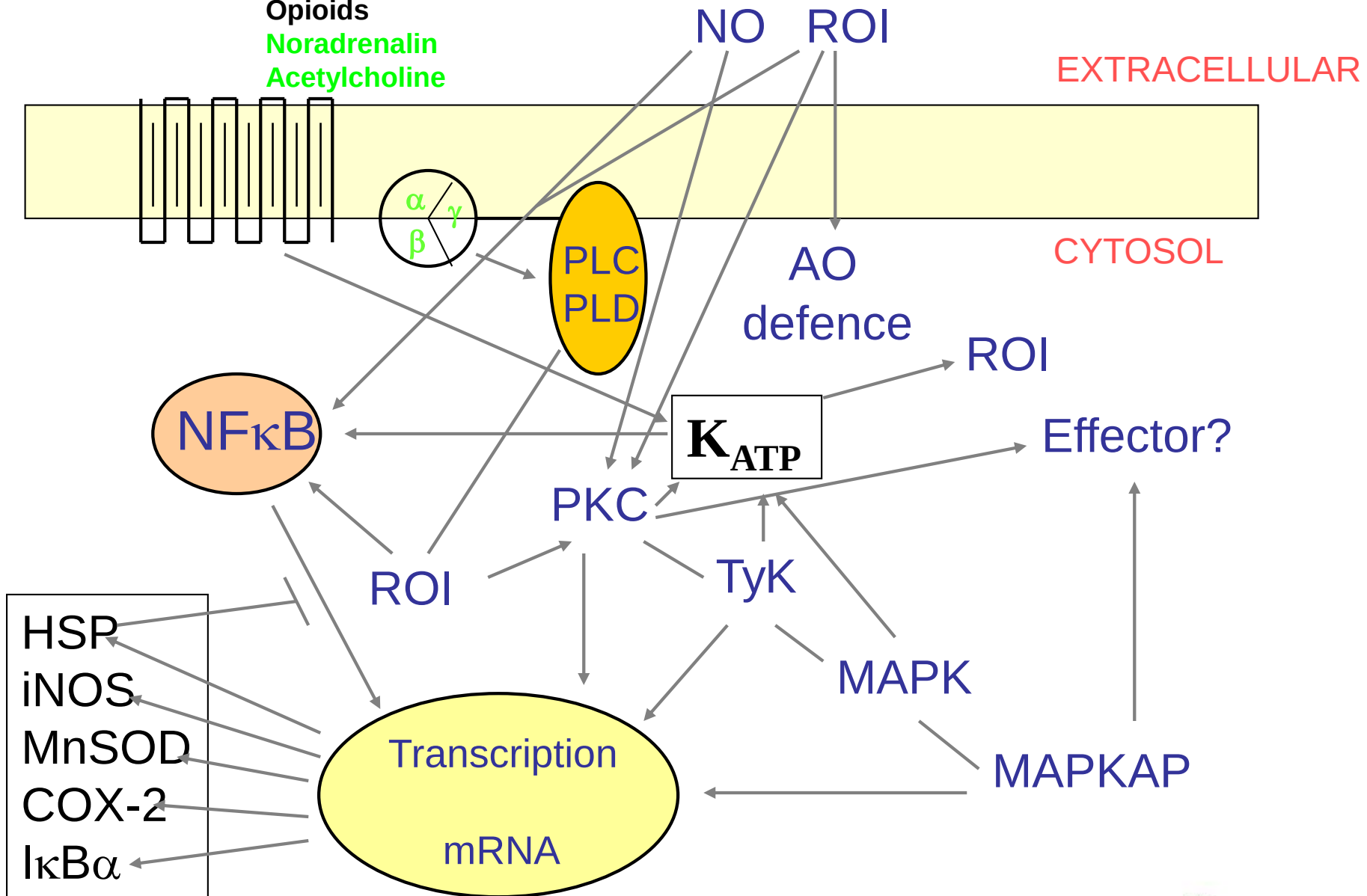
PKC= protein kinaza C

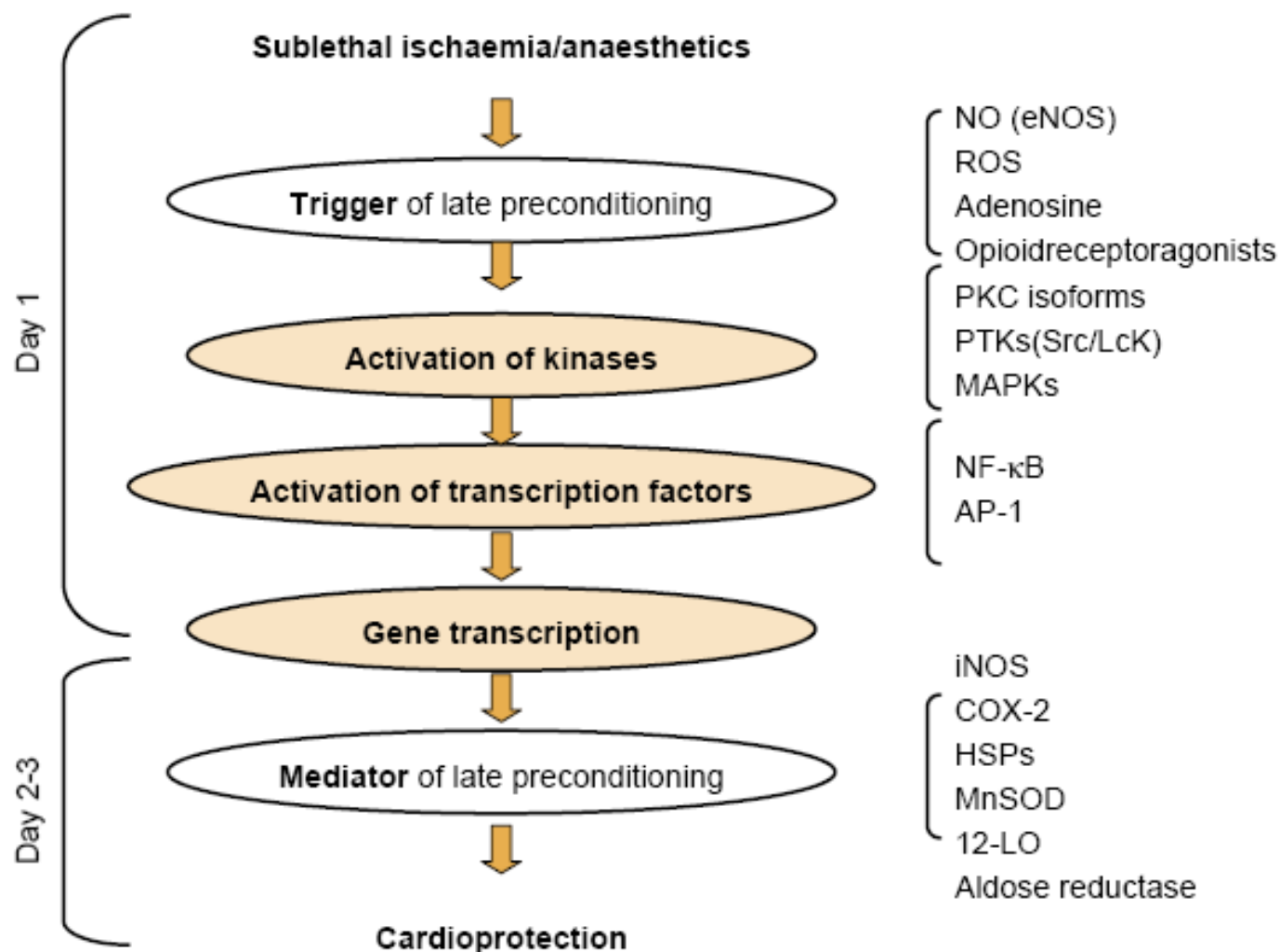
HSP= heat shock proteins/proteine de soc termic

EAO= enzime antioxidante

Canale K_{ATP} = canale de K ATP-dependente

Adenosin
Prostaglandins
Bradykinin
Opioids
Noradrenalin
Acetylcholine





Dovezi pe subiecți umani

Angina și infarctul miocardic acut

Kloner et al. Circulation 1995; 91:37-47

Ottani et al. Circulation 1995; 91:291-296

Angioplastia coronariană transluminală percutanată

Deutch et al. Circulation 1990; 82:2044-2051

Cribier et al. J Am Coll Card 1992; 20:578-586

Chirurgia cardiacă

Yellon et al. Lancet 1993; 342: 276-277

Trabecule atriale izolate

Walker et al. J Mol Cell Cardiol 1995; 27:1349-1357

Precondiționarea anestezică

Precondiționarea ischemică la nivelul altor organe:

- Creier
- Plămâni
- Ficat
- Rinichi
- Intestinul subțire

Dirnagl U, Trends Neurosci 2003; 26: 248-54.

Koti RS, Dig Surg 2003; 20: 383-96.

Mc Laren AJ, Transpl Int 2003; 16: 701-8.

Kosieradzki M, Surgery 2003; 133: 81-90.

Head BP, Curr Opin Anaesthesiol 2007; 20: 395-99.

Clarkson AN. Life Sci 2007; 80: 1157-75.

Kitano H, J Cereb Blood Flow Me tab 2007; 27: 1108-28.

Lee TH, Anesthesiology 2004; 101: 1313-24.

Bedirli N, Anesth Analg 2008; 106: 830-7.

Precondiționarea anestezică

Opioide

Anestezice volatile halogenate

Lectură suplimentară :

De Hert SG. **The concept of anaesthetic-induced cardioprotection: clinical relevance.** Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 2005 (19): 445–459.

Weber N, Schlack W. **The concept of anaesthetic-induced cardioprotection: mechanisms of action.** Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology Vol. 19, No. 3, pp. 429–443, 2005

Opioide

- 1995 Schultz et al.— implicarea **receptorilor opioizi** în semnalizarea celulară a precondiționării ischemice
- Opioidele exogene (morfina) **protejează cordul** împotriva disfuncției mecanice și a infarctului
- 2000 Kato et al.— fentanylul îmbunătățește funcția mecanică postischemică și **reduce dimensiunile zonei de infarct**
- Pentazocina, buprenorfina

Opioide

- 1999 Xenopoulos et al - morfina administrată intracoronarian (15 $\mu\text{g/kg}$) mimează precondiționarea ischemică la om (**modificări ST**)
- 1999 Tomai et al – naloxona **blochează adaptarea la ischemie** în timpul intervențiilor repetate de PTCA
- 2000 Bell et al – agonistii opioizi- δ protejează tesutul atrial împotriva leziunilor cauzate de ischemie-reperfuzie (antagonist opioid- δ , blocant al canalelor K_{ATP})
- Opioidele – precondiționare **tardivă?**

Anestezicele volatile

- 1985 Freedman et al: enfluranul a îmbunătățit recuperarea funcțională postischemică
- 1997 Păstrarea ATP-ului, reducerea influxului de Ca^{2+} în celulă, inhibiția formării de radicali liberi, activarea canalelor K_{ATP}
- 1997 - Relația precondiționării ischemice și a protecției indusă anestezic și examinarea sistemului coronarian

Anestezicele halogenate asigură protecție printr-un mecanism similar cu cel al precondiționării ischemice **timpurii**.

Anestezia iv vs. anestezia cu volatile

Date prelucrate de la 235 pacienți

- sevoflurane
- isoflurane

De Hert SG. Best Practice & Research Clinical
Anaesthesiology, 2005 (19): 445–459.

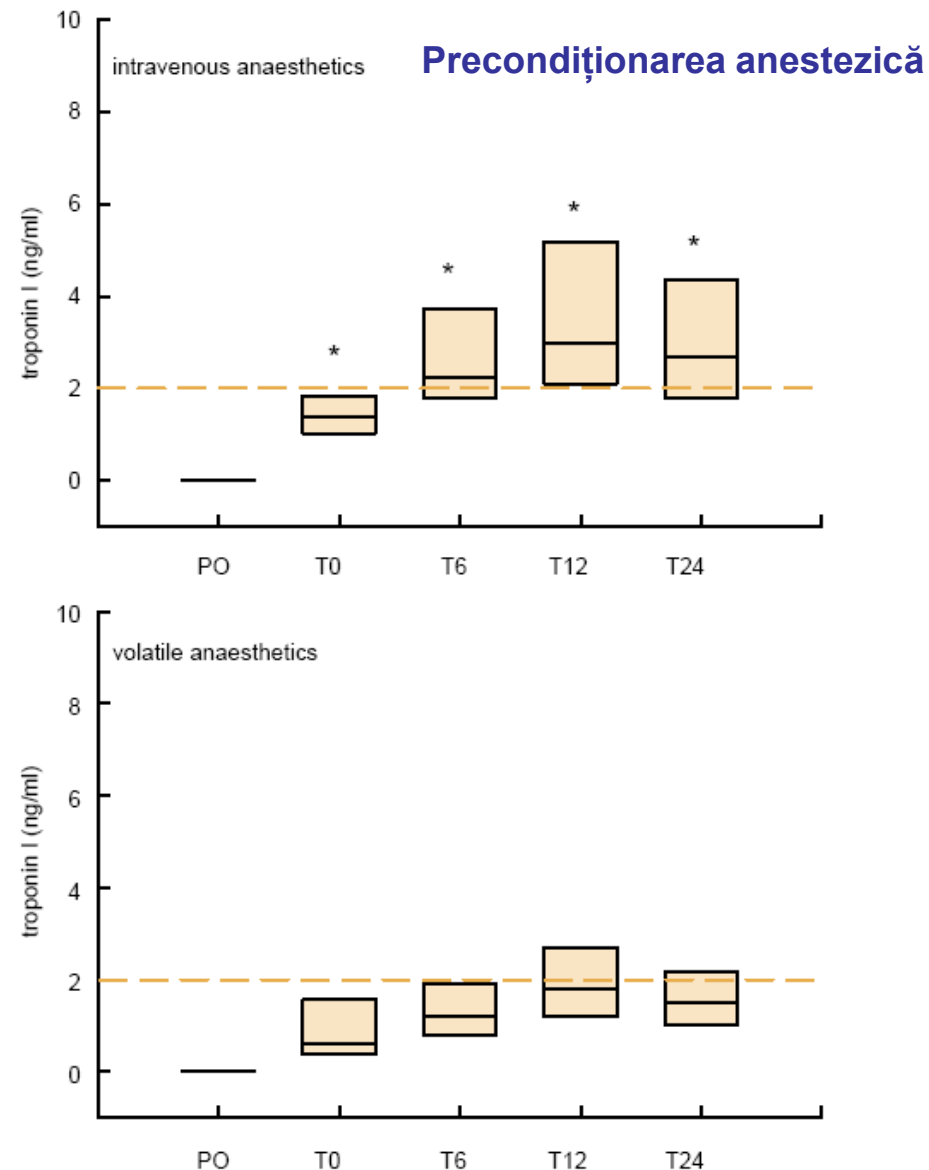


Figure 2. Postoperative troponin I levels in coronary surgery patients who underwent surgery under either a total intravenous anaesthetic regimen or an anaesthetic regimen including a volatile agent. Data are pooled from references 23, 24, 29 and 36, resulting in a total number of 235 patients in each group. The postoperative increase in troponin I levels was significantly lower when a volatile agent was used as part of the anaesthetic regimen. PO, preoperative. Data are medians with 25 and 75% confidence intervals. *Statistically significant difference ($P < 0.01$) between the two anaesthetic regimens.

Table 2. Clinical protocols on cardioprotective effects of volatile anaesthetics in patients undergoing coronary artery surgery.

Anaesthetic agent	Protocol	Effect	Reference
Sevoflurane versus propofol throughout; coronary surgery with CPB; patients with preserved myocardial function	Study group: $n = 10$ (sevoflurane); control group: $n = 10$ (propofol)	Lower TnI release in study group; better preserved myocardial function in study group	23
Sevoflurane versus propofol throughout; coronary surgery with CPB; patients with impaired myocardial function	Study group 1: $n = 15$ (sevoflurane); study group 2: $n = 15$ (desflurane); control group: $n = 15$ (propofol)	Lower TnI release in study groups; better preserved myocardial function in study groups	24
Sevoflurane versus propofol throughout; OPCAB surgery	Study group: $n = 10$ (sevoflurane); control group: $n = 10$ (propofol)	Lower TnI release in study groups; better preserved myocardial function in study groups	26
Sevoflurane versus midazolam throughout; coronary surgery with CPB	Study group: $n = 10$ (sevoflurane); control group: $n = 10$ (midazolam)	Lower release of $\text{TNF}\alpha$; shorter ICU LOS in study group	28
Volatile agent versus TIVA throughout; coronary surgery with CPB	Study group: $n = 160$ (volatile agent); control group: $n = 160$ (TIVA)	Lower TnI release in study group; better preserved myocardial function in study group; shorter ICU LOS in study group	29

CPB, cardiopulmonary bypass; OPCAB, off-pump coronary artery bypass; Tn, troponin; TNF, tumour necrosis factor; ICU LOS, intensive care unit length of stay; TIVA, total intravenous anaesthesia.

Agenții anestezici volatili

- Pot avea efect cardioprotector care apare independent de efectul acestora asupra echilibrului miocardic de oxigen.
- Proprietățile cardioprotectoare sunt legate de un efect de precondiționare cu efect asupra extinderii leziunii de reperfuzie.
- Efectele cardioprotectoare sunt evidente când agentul este administrat pe parcursul întregii proceduri.

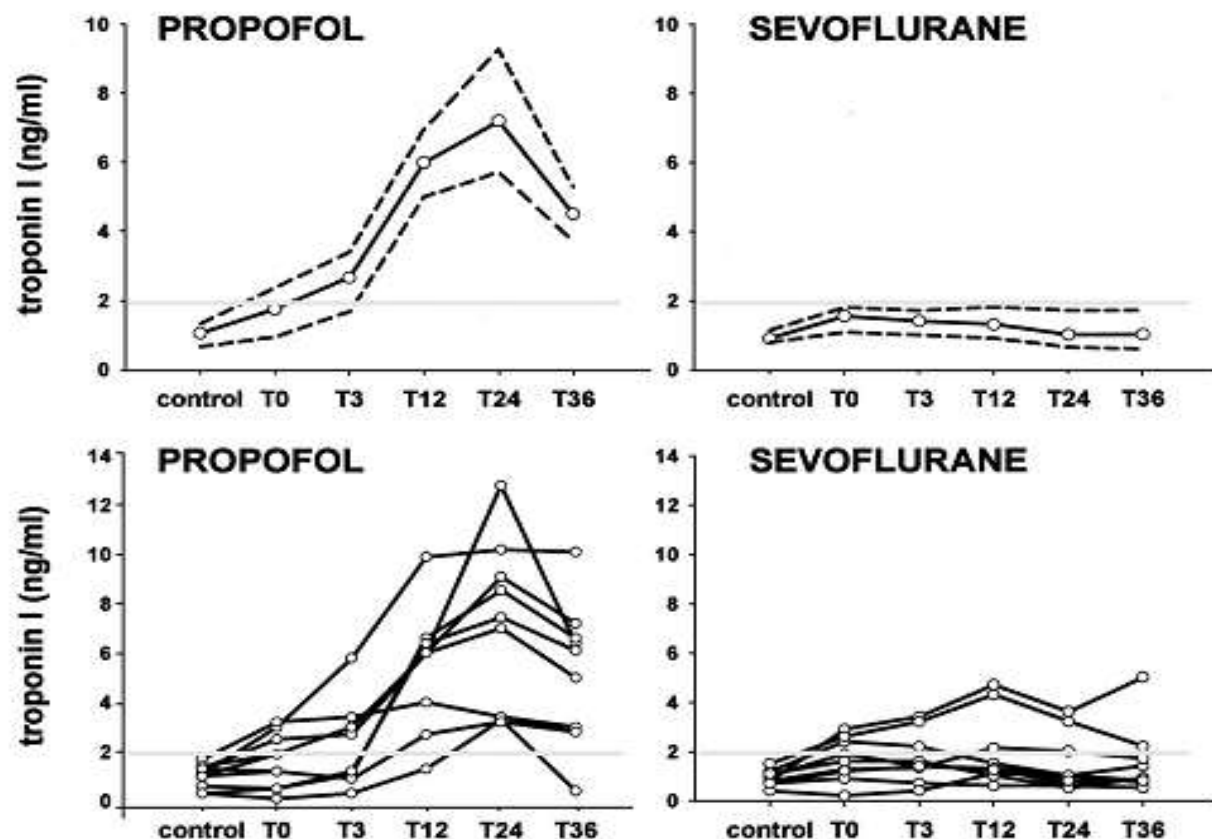
Anestezice volatile si intravenoase care afectează de K_{ATP}

- Isoflurane
- Sevoflurane
- Desflurane
- Morfina
- Fentanyl

Zaugg M, et al. Br J Anaesth 2003; 91: 551-65.

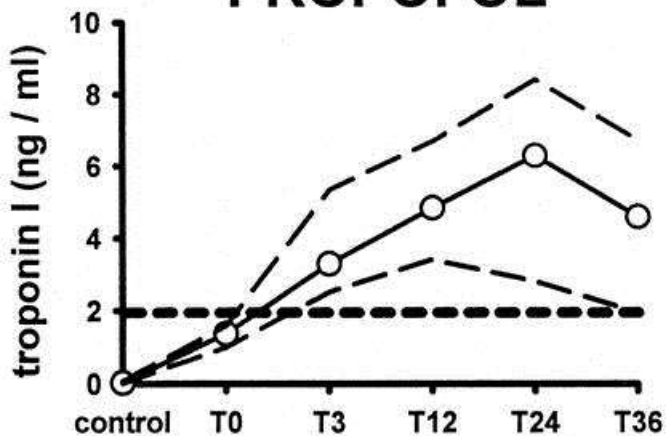
Zaugg M, et al. Br J Anaesth 2003; 91: 566-76.

Fig. 2. Cardiac troponin I concentrations in the propofol and sevoflurane groups before surgery (control), at arrival in the intensive care unit (T0), and after 3 (T3), 12 (T12), 24 (T24), and 36 h (T36). The upper panels show the median values with 95% confidence intervals. The lower panels show the evolution of the individual values. Concentrations were significantly higher with propofol. In the propofol group, all patients had troponin concentrations above the cutoff value off 2 ng/ml (gray line).

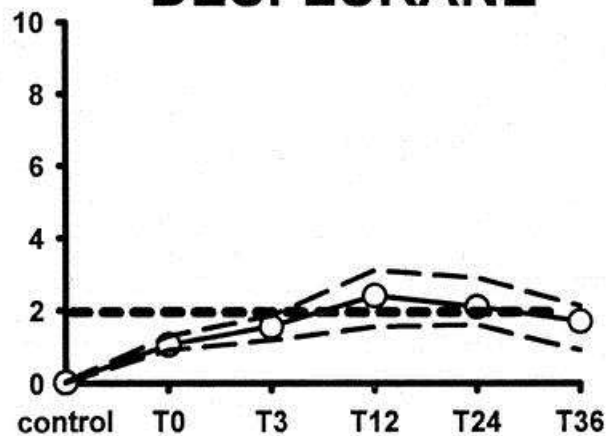


De Hert SG. Anesthesiology 2002; 97: 42-9

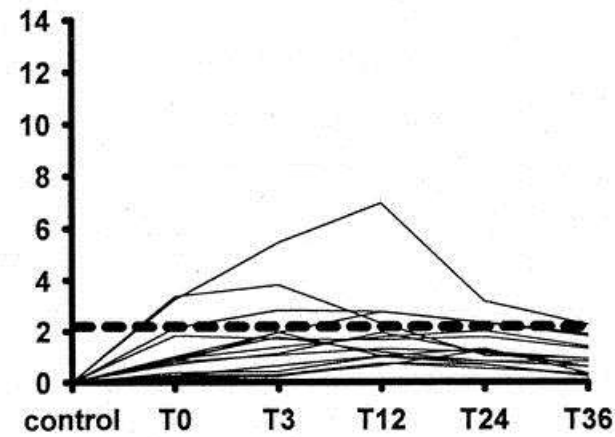
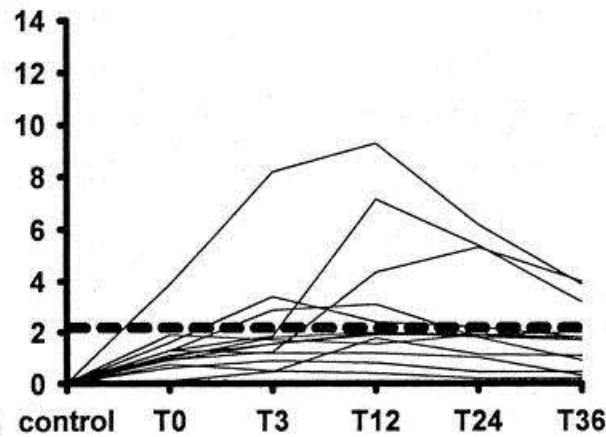
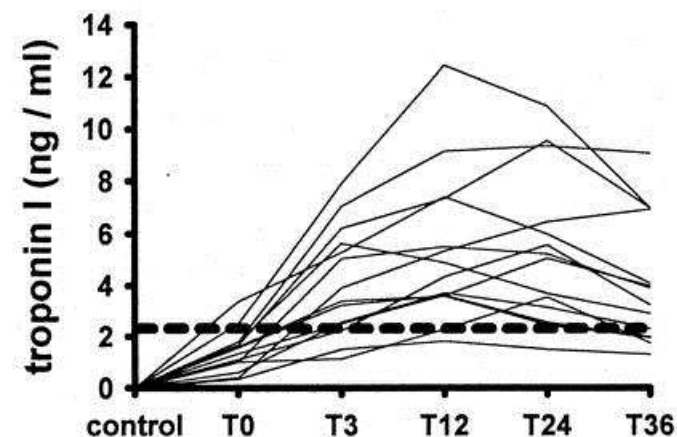
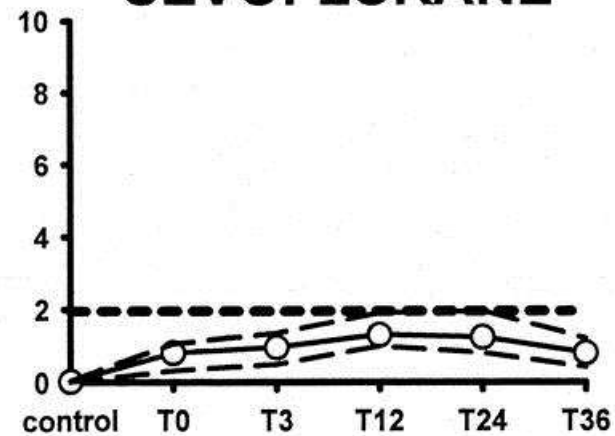
PROPOFOL



DESFLURANE



SEVOFLURANE



De Hert SG. Anesthesiology 2003; 99: 314-23.

Sevofluranul si cardioprotecția

- La pacienții supuși unor intervenții de tip CABG cu CPB, efectele cardioprotectoare ale sevofluranului au fost evidente clinic când a fost administrat pe tot parcursul intervenției.

De Hert SG, et al. Anesthesiology 2004; 101: 299-310.

- Pacienții cărora li se administrează sevofluran în chirurgia coronariană off- pump, au avut mai puține leziuni miocardice în primele 24 de ore postoperator, decât pacienții care au primit propofol.

Conzen PF. Anesthesiology 2003;99: 826-33.

Sevofluranul si cardioprotecția

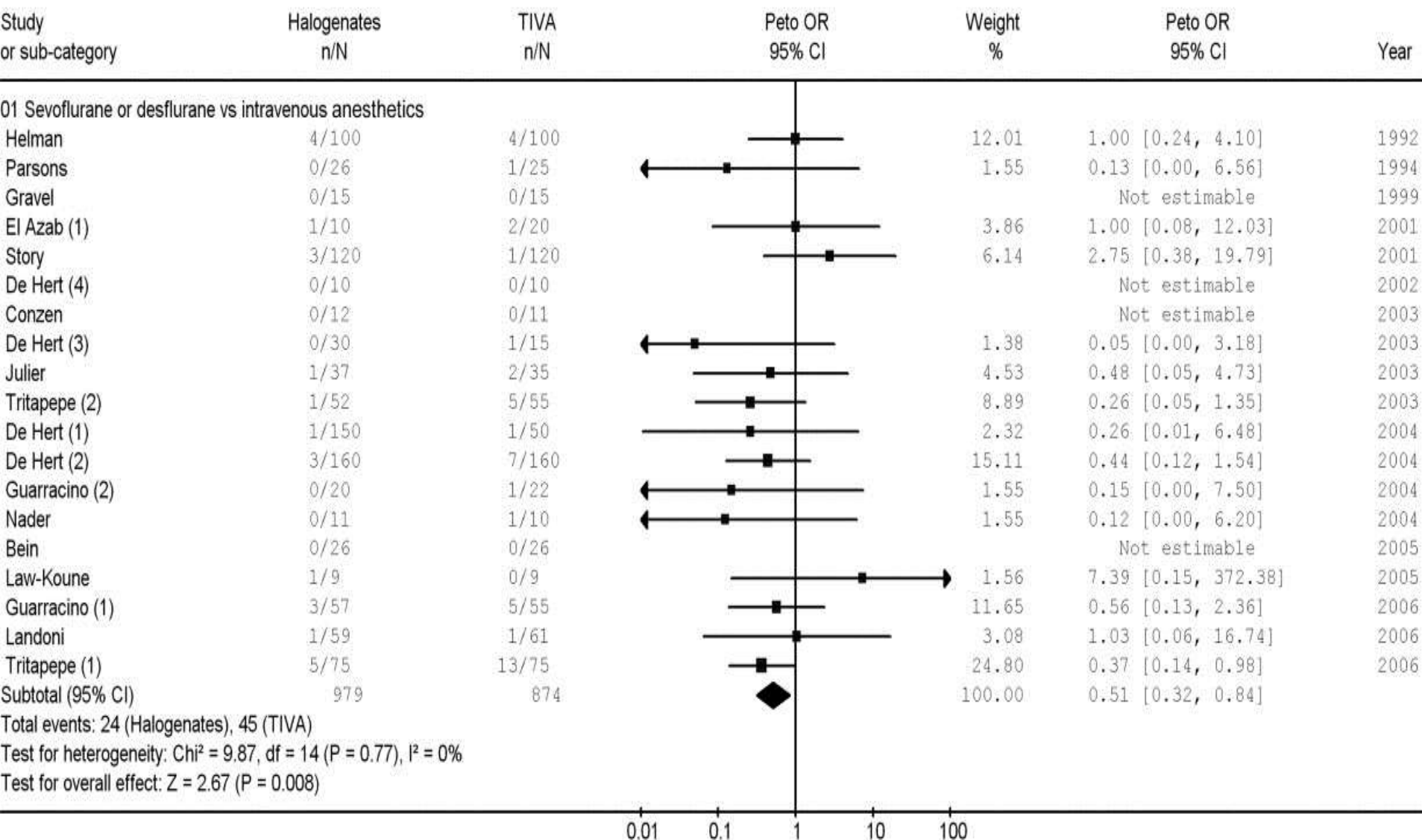
- **Sevofluranul suprimă producția de IL-6 si IL-8, dar nu si de IL-10 si IL-1ra.**
- **Modificările în echilibrul dintre citokinele pro- și antiinflamatorii pot fi unul dintre cele mai importante mecanisme protectoare ale miocardului determinat de sevoflurane.**

Kawamura T. J Cardiothorac Vasc Anesth 2006; 20: 503-8.

- **22 de studii, 1.922 pacienți înrolați**
- **Anestezicele volatile au fost asociate cu reducerea semnificativă a IM (2.4% vs 5.1%) și a mortalității (0.4% vs 1.6%)**

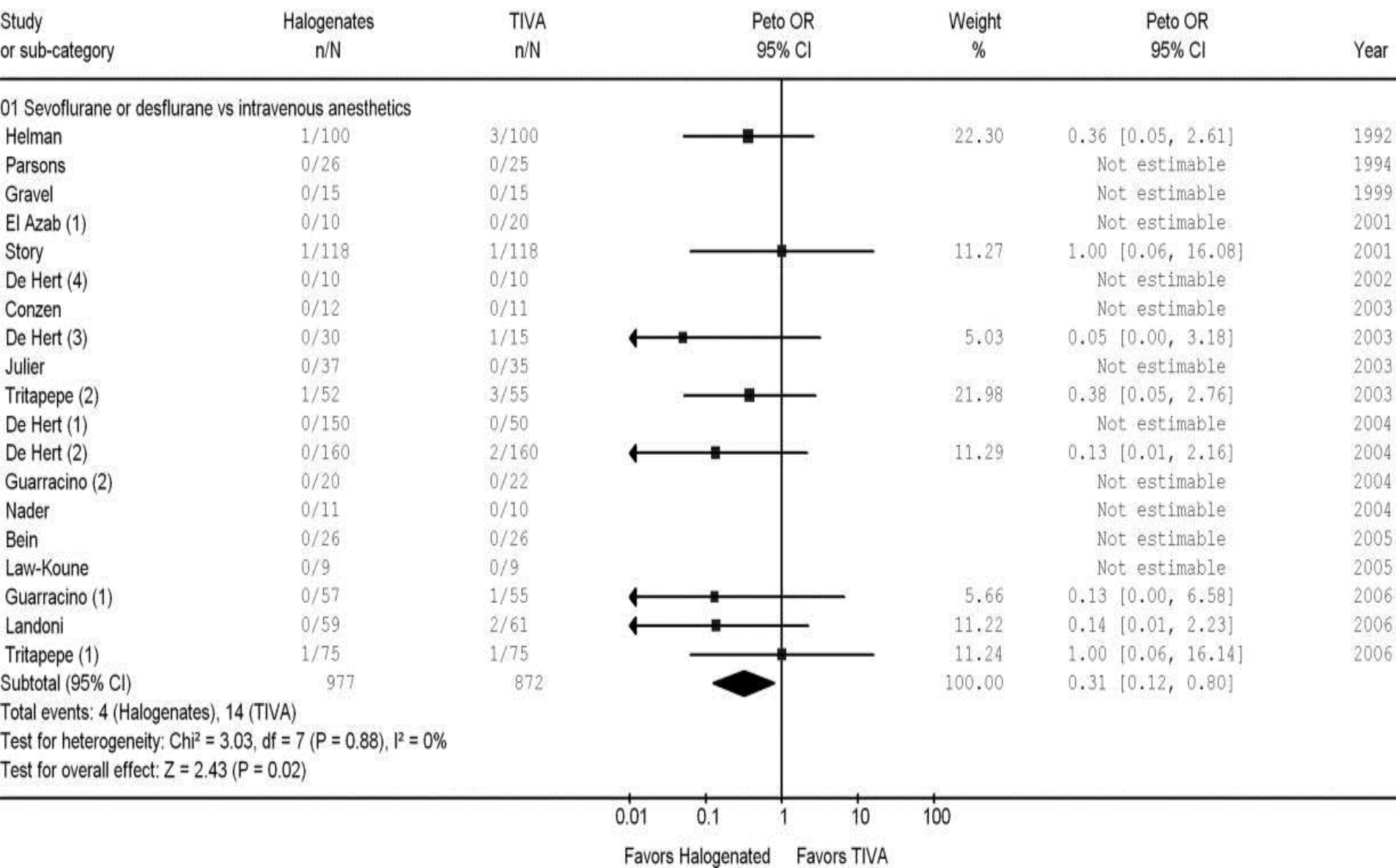
Landoni G. J Cardiothorac Vasc Anesth 2007; 21: 502-11.

Review: Halogenated anesthetics vs intravenous anesthetics for cardiac surgery
 Comparison: 01 Halogenated anesthetics vs intravenous anesthetics for cardiac surgery
 Outcome: 01 In-hospital myocardial infarction



Riscul cumulat de IM

Review: Halogenated anesthetics vs intravenous anesthetics for cardiac surgery
 Comparison: 01 Halogenated anesthetics vs intravenous anesthetics for cardiac surgery
 Outcome: 02 In-hospital death



Precondiționarea anestezică

- **Sevofluranul are efecte cardioprotectoare care au ca rezultat reducerea morbidității și a mortalității.**
- **Alegerea unui model anestezic bazat pe administrarea anestezicelor halogenate este asociat cu un prognostic mai bun după chirurgia cardiacă.**

Agenții anestezici volatili

- Viitoare studii multicentrice de mare amploare, vor clarifica dacă alegerea unui model anestezic bazat pe anestezice volatile ar putea ajuta la reducerea morbidității și mortalității perioperatorii la pacienții cu afecțiuni cardiace ischemice.
- Implicațiile clinice ale proprietăților cardioprotectoare ale agenților anestezici volatili în chirurgia non-cardiacă, rămân a fi stabilite.

Rezumat

- Precondiționarea – cel mai puternic mecanism protector endogen
- Ferestrele de protecție timpurie și târzie
- Angina și infarctul miocardic
- Opioidul are efect de inducere a preconștienței
- Anestezicele volatile (sevoflurane) au efect cardioprotector relaționat cu un efect de preconștiență