

СТРАТЕГИЈА И ПЕРСПЕКТИВА ЗАШТИТЕ МИОКАРДА ТОКОМ ИСХЕМИЈЕ И РЕПЕРФУЗИЈЕ И УЛОГА ИНХАЛАЦИОНИХ АНЕСТЕТИКА

Миомир ЈОВИЋ¹, Борислав КРИВОКАПИЋ¹, Љиљана ЛАУШЕВИЋ-ВУК¹,
Душко НЕЖИЋ², Предраг СТЕВАНОВИЋ³

¹Клиника за анестезију и интензивно лечење, Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње”, Београд,

²Клиника за кардиохирургију, Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње”, Београд;

³Клиника за анестезиологију, реаниматологију и интензивну терапију,
Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Хируршка реваскуларизација миокарда се темељи на ефикасној заштити срца (кардиопротекцији), а њен циљ је очување функционалног интегритета миокарда током периода исхемије и реперфузије. Кардиопротекција утиче на многе процесе унутар ћелије, као што су: очување ћелијске енергетске резерве (високоенергетских фосфата), смањење синтезе кисеоникових радикала, заштита функционалне стабилности ендотела, очување равнотеже у метаболизму кисеоника и одржавање равнотеже јона у ћелији. Општеприхваћен метод кардиопротекције током операције јесте коришћење раствора кристалоидне и крвне кардиоплегије, која се примењује антероградно или ретроградно. После првих искустава с применом раствора гликозе, инсулина и калијума (ГИК) код инфаркта миокарда, приступило се заштити миокарда за време операције модулацијом унутарћелијског метаболизма. Раствори високе концентрације гликозе и супраоптималних вредности инсулина с аминокиселинама или без њих коришћени су за очување енергетских извора у ћелији током исхемије. Убрзан опоравак миокарда и функционалних перформанси леве коморе, смањена потреба за инотропном потпором, као и ређа учесталост поремећаја ритма током реперфузије оправдали су примену раствора ГИК. Искорак у овом правцу направљен је коришћењем савремених инхалационих анестетика, који у свом саставу имају халогениране угљоводонике с јоном флуора. Резултати великог броја експерименталних студија и првих клиничких испитивања донели су нов приступ модулацији унутарћелијског одговора на исхемијску лезију и концепт анестетичке преоперационе припреме (енгл. *preconditioning*) миокарда. Постоје ли разлике у „припреми” миокарда за период исхемије у зависности од врсте и дозе инхалационих анестетика утврдиће даља истраживања.

Кључне речи: кардиопротекција; инхалациони анестетици; коронарна хирургија

УВОД

Савремену кардиохирургију и све сложеније кардиохируршке поступке у корак прати и напредак заштите срца (кардиопротекције) током операције. Кардиопротекција представља низ поступака којима се уз реперфузију: а) смањује степен реверзибилне лезије контрактилног система и тиме убрзава опоравак контрактилности; б) смањује реверзибилно оштећење миоцита и тиме ограничава зона инфаркта; в) смањује електрична нестабилност и тиме умањује осетљивост и могући настанак поремећаја ритма рада срца; и г) ограничава степен васкуларног оштећења и побољшава квалитет протока током реперфузије. Сврха кардиопротекције током исхемије и реперфузије јесте очување највеће функционалне способности мишића срца [1].

Кардиопротекција може бити усмерена у два правца: а) заштита дела миокарда код регионалне исхемије, као код инфаркта миокарда; и б) заштита миокарда за време опште исхемије током операције или трансплантације срца.

ОДЛИКЕ ИСХЕМИЈСКЕ ЛЕЗИЈЕ ВАЖНЕ ЗА КАРДИОПРОТЕКЦИЈУ

Ефекат кардиопротекције и њена ефикасност зависе од низа сложених процеса и њиховог тока у исхемијском делу миокарда током операције срца, као и током реперфузионе фазе у непосредном постоперационом периоду. Еволуција исхемијских промена у миокарду није униформна. Исхемија почиње низом прогресивних метаболичких и функционалних промена у ћелији, које, ако се не прекину раном реперфузијом, нужно кулминирају смрћу ћелије. Трајањем исхемије степен оштећења је све интензивнији, односно све је мањи број ћелија које су у реверзибилној фази промена или оштећења, а самим тим све је мања количина ткива која би имала евентуалне користи од реперфузије. Трајање исхемије је од изузетног значаја. Потпуни опоравак исхемичног ткива може се постићи само раном реперфузијом, док су промене у ткивима у оквирима реверзибилне лезије. Ефикасност кардиопротекције је условљена и обимом, степеном и распоредом промена на коронарним артеријама.

Током хируршке ревакуларизације миокарда основна заштита миокарда се постиже применом кристалоидног или крвног кардиоплегичног раствора [2-4]. Кардиоплегија се примењује или антероградно, или ретроградно, или се користи комбинација ова два поступка у различитим фазама операције, при чему се примењују одређене предности и једног и другог поступка [5, 6].

Истовремено с побољшањима састава и метода кардиоплегије, део истраживања је био усмерен на стојању да се ангажују унутрашње резерве миокарда у очувању енергије ћелије, а тиме и електролитно-биохемијског и функционалног интегритета миокарда. Зачетак метаболичке модулације у заштити миокарда датира од првих коришћења раствора гликозе, инсулина и калијума (ГИК) у инфаркту миокарда [7-9]. Потом следи примена ГИК у хируршкој ревакуларизацији миокарда уз различите модификације концентрације гликозе, количине инсулина и истовремене употребе аминокиселина [10-13]. Однедавно је у неколико експерименталних и клиничких студија испитиван ефекат инхалационих анестетика на метаболичку модулацију у кардиопротекцији.

МОЛЕКУЛАРНИ И МЕТАБОЛИЧКИ ПРОЦЕСИ КАО МЕТА КАРДИОПРОТЕКЦИЈЕ

У великом броју експерименталних и клиничких студија испитивано је десетине поступака чији је циљ био успоравање напредовања исхемијског оштећења миокарда. Поступци су били усмерени на одређене карике (нивое) метаболичких промена у ћелији како би се: а) ограничила акумулација протона (H^+) и ацидоза; б) преусмерило снабдевање енергијом са слободних масних киселина на гликозу; в) ограничила потрошња високоенергетских фосфата (АТФ); г) смањило преплављивање ћелије јонима калцијума и натријума; д) модификовала ензимска и протеинска регулација процеса; ђ) спречио губитак калијума, кофактора и елемената у трагу; е) ограничило разарање нуклеарног материјала; ж) блокирала активност литичких ензима и леукоцита; з) смањило стварање слободних кисеоникових радикала и убрзало њихово ослобађање; и) спречили едем ћелије и руптура ћелијске мембране [1]. У бројним експерименталним моделима је потврђено да примена различитих лекова, пуфера, јона, осмотских агенса и супстрата значајно смањује показатеље исхемијске лезије (ацидозу, ниво ензима, исхемијску контрактуру и величину инфаркта) и убрзава постисхемијски опоравак контрактилности. Додатним истраживањима је потврђено да комбинације оптималних доза различитих лекова и супстанци значајно побољшавају заштиту миокарда (као, на пример, кардиоплегија).

У првим покушајима кардиопротекција је била усмерена на заштиту миоцита, док су друга функционално врло важна ткива – ендотел, глаткомишићна

мускулатура коронарних артерија, спроводни систем и везивно ткиво, која су такође јако осетљива на исхемију – била запостављена. Мере кардиопротекције треба усмерити и на њихову заштиту. Однедавно се посебна пажња поклања микроциркулацији, посебно ендотела, који би могао бити изузетно осетљив током исхемије и реперфузије. Хипотеза нових истраживања гласи: одржавање микроциркулације је главни предуслов преживљавања срца као целине [14].

ИНХАЛАЦИОНИ АНЕСТЕТИЦИ И ЗАШТИТА МИОКАРДА

Оштећење ткива, односно миокарда настало током периода исхемије и обим тог оштећења одређени су разним факторима. Један од фактора којим су одређени обим и степен промена јесте трајање исхемије. Евентуално поновно успостављање циркулације праћено је низом промена, које су саставни део реперфузионе лезије и које могу довести до тешких функционалних поремећаја. Низ мера и поступака пре и током операције усмерен је ка превенцији и лечењу наведених промена. Резултати експерименталних истраживања потврђују кардиопротективни ефекат халогенираних (јоном флуора) инхалационих анестетика, који се не може једноставно објаснити утицајем на коронарни проток или миокардни баланс кисеоника. Вероватно је да волатилни анестетици имају директно кардиопротективно дејство. Делујући директно или индиректно, стимулишући преисхемијску припрему миокарда (енгл. *preconditioning*), штите мишић срца од исхемијско-реперфузионе лезије. Истовремено, показало се да коришћење волатилних анестетика смањује обим реперфузионе лезије када се примењују за време реперфузионог периода. Коришћење ових одлика инхалационих анестетика током клиничке анестезије може допринети спречавању или лечењу периоперационе дисфункције миокарда изазване исхемијом и реперфузијом. Највећи број клиничких истраживања у овом правцу урађен је током хируршке ревакуларизације миокарда, када се обе фазе (и исхемије и реперфузије) одвијају у контролисаним клиничким условима, као саставни и неизбежни део током операције аортокоронарног бајпаса.

Преисхемијска припрема миокарда је низ процеса унутар ћелије који су изазвани претходним деловањем неким потенцијално ноксичним стресом (исхемијом), који повећава толеранцију ћелије при следећем стресном стимулусу (исхемији). Тако је преисхемијска припрема миокарда ендогени адаптациони одговор на краткотрајне, сублеталне догађаје исхемије, при чему се развија посебна парадоксална отпорност на следећу могућу леталну исхемију. Овај ефекат преисхемијске припреме је ограниченог трајања и типично се дели на две фазе: рану и касну. Рана фаза се одвија одмах и представља снажан одговор који траје од једног до два сата. Касна фаза, која траје око

24 сата после почетног стимулуса, слабијег је заштитног дејства, али траје до три дана. Пре десетак година ефекат преисхемијске припреме миокарда тумачен је очувањем резерви високоенергетских фосфата (аденозинтрифосфата – АТФ), што је сликовито представљено на схеми 1. Међутим, каснијим истраживањима је ово поједностављено тумачење значајно измењено. Тренутно прихваћена хипотеза преисхемијске припреме миокарда је да велики број иницирајућих процеса стимулише различите правце ширења сигнала и активацију неколико медијатора, који активирају по један или више крајњих ефектора, што доводи до заштите од продужене исхемије (Схема 2) [15].

Укратко, активаторна (сигнална) супстанца се везује за систем инхибиторног протеина G и стимулише активацију неколико праваца ширења сигнала унутар ћелије, при чему долази до модификација (транслокације и фосфорилације) извесног броја унутарћелијских протеина. У овим процесима протеин-киназа C заузима главно место, али су захваћени и тирозин-киназа и протеин-киназа активисана митогеном. Током ране фазе преисхемијске припреме миокарда модулација формирања ћелијске меморије има централно место. Транслокација протеин-киназе C из цитосола на различите мембране у ћелији покреће низ механизма и доводи до брже и снажније ак-

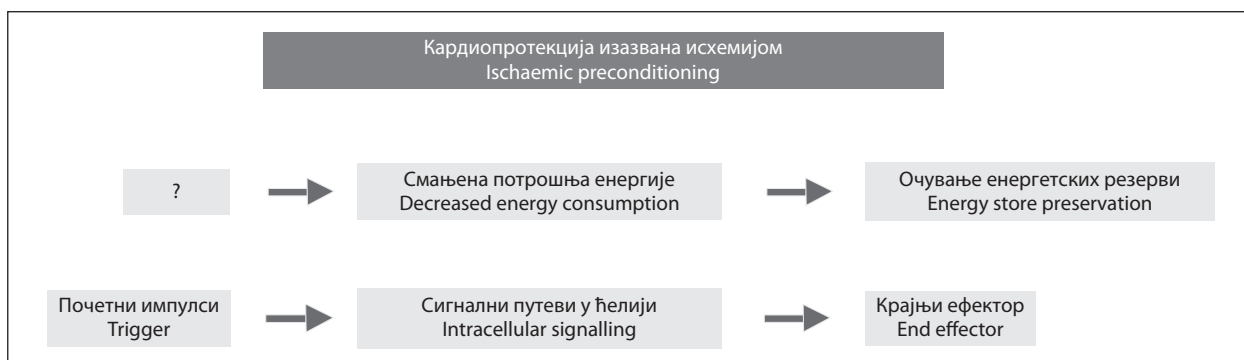


СХЕМА 1. Почетна претпоставка је била да је суштина механизма кардиопротекције штедња енергије. Сада је постало јасно да процес обухвата низ унутарћелијских механизма који активирају један или више крајњих ефектора.
SCHEME 1. The initial preposition was that the essential mechanism of cardioprotection is directed to energy sparing. Now, it is more clear that process includes many intracellular mechanisms with the activation of a few end effectors.

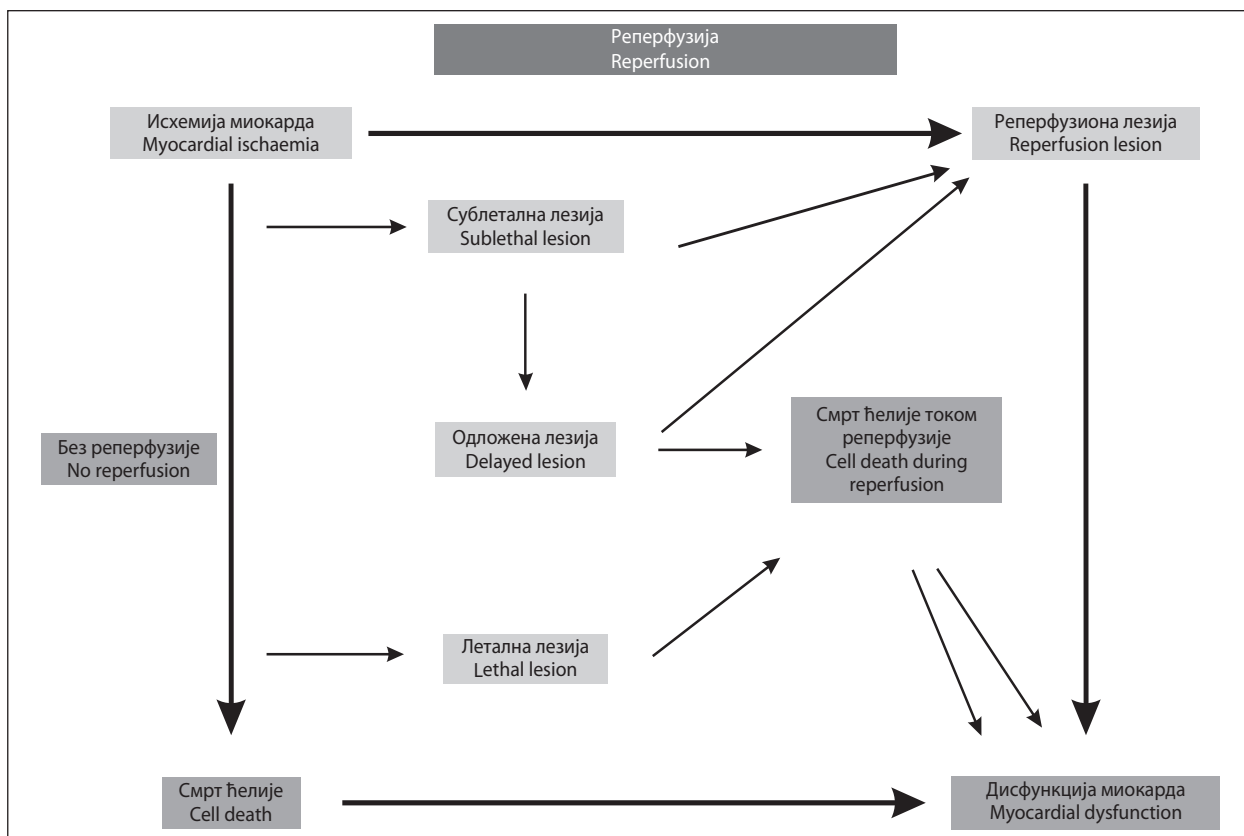


СХЕМА 2. Уколико после периода исхемије не уследи реперфузија, долази до изумирања ћелија и регионалне дисфункције леве коморе. Уколико се успостави реперфузија, ћелије ће преживети уз пролазну дисфункцију.
SCHEME 2. If period of ischaemia is not followed with reperfusion, the result will be the cell death and left ventricular regional dysfunction. The restoration of coronary perfusion will induce cell recovery with transitory left ventricular dysfunction.

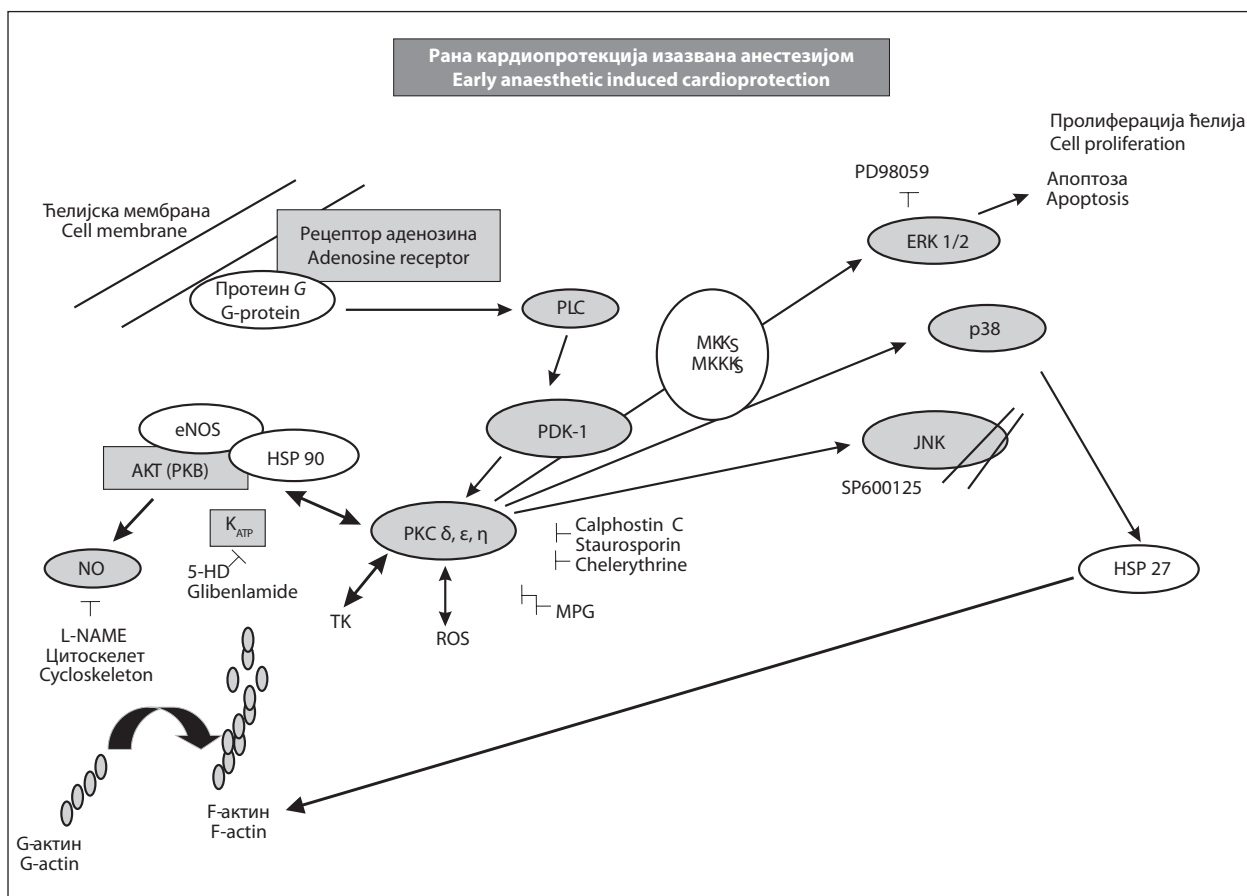


СХЕМА 3. Експерименталне студије су утврдиле да примена изофлурана, односно севофлурана олакшава отварање сарколемалних и митохондријалних канала калијума зависних од АТП и тиме активацију протеин-киназе С (ПКС), што представља суштински део механизма преисхемијске припреме миокарда. Протеин-киназа активирана митогеном (МАПК) покренута изофлураном, односно севофлураном стимулише транслокацију ПКС- ϵ са ћелијске мембране у цитосол. Киназа регулисана ванћелијским сигналима (ЕРК1/2) више него *p38* MAPK делује као успоравајући ефектор ПКС изазване изофлураном, односно севофлураном.

SCHEME 3. Results of experimental studies confirmed that the essential for cardioprotection by isoflurane/sevoflurane administration is the stimulation of sarcolemmal and mitochondrial K_{ATP} channels opening dependent on PKC activation. Isoflurane/sevoflurane activated MAPK (mitogen activated protein kinase) stimulates (protein kinase C) PKC- ϵ translocation into cytosol. ERK1/2 kinase (regulated by extracellular signals), rather than *p38* MAPK, downstreams effector PKC induced by isoflurane/sevoflurane.

PD98059; SB203580; SP600125 – специфични инхибитори; PLC – фосфолипаза C; PDK-1 – киназа 1 зависна од фосфоинозитида (пут који укључује активацију рецептора контролисаних протеином G или отварањем митохондријалних канала калијума зависних од АТП и ослобађањем реактивних кисеоникових остатака – ROS).

PD98059; SB203580; SP600125 – specific inhibitors; PLC – phospholipase C; PDK-1 – 3-phosphoinositid-dependent kinase 1; (pathway that includes activated G-protein controlled receptors as well as mitochondrial K_{ATP} channels dependent opening and release of reactive oxygen species – ROS).

тивације протеин-киназе С током продуженог исхемијског периода, истовремено на неколико подћелијских структура као крајњим ефектом. Многим експерименталним студијама је потврђено да је суштина процеса у очувању функције митохондрија отварање јонских канала калијума зависних од АТП. Истовремено се одигравају смањење оптерећења калцијумовим јоном унутар ћелије, боље очување енергетских резерви и спречавање активације апоптозе и некрозе ћелија, као и смањење оксидативног стреса. Касна фаза се одликује ћелијском меморијом, за коју се мисли да модулира синтезу или активацију протеина који имају цитопротективни ефекат, као што је изазивање неколико антиоксидативних ензима или синтеза тзв. хит-шок протеина, који су укључени у стабилизацију структуре у ћелији, чиме смањују степен апоптозе и стимулишу контрактилност миокарда. Исто-

времено имају утицаја на вазодилатацију и агрегацију тромбоцита (Схема 3) [16, 17].

Неким експерименталним студијама је потврђено да преисхемијска припрема миокарда може бити фармаколошки модулирана на различитим нивоима каскаде унутарћелијских процеса, што је био увод у концепт фармаколошке заштите миокарда [18].

ФАРМАКОЛОШКО-АНЕСТЕТИЧКА ПРЕИСХЕМИЈСКА ПРИПРЕМА МИОКАРДА

Резултати великог броја експерименталних студија током последњих година указали су на кардиопротективни ефекат волатилних анестетика и њихову фармаколошку улогу у спречавању исхемијске дисфункције миокарда. Сматра се да анестетичка преисхемиј-

ска припрема интегрише неколико сигналних праваца у ћелији, при чему су обухваћени и: протеин-киназа С, тирозин-киназа, аденински рецептори, везујући протеини који инхибирају нуклеотид гуанина, сарколемални и митохондријални канали калијума зависних од АТП. Остаје да се утврди релативни значај и допринос различитих унутарћелијских механизма. Сматра се да је суштина заштите миокарда изазване анестетиком у отварању саркоплазматских и митохондријалних јонских канала калијума зависних од АТП и последична деполаризација мембране митохондрија, која је праћена побољшањем биоенергетике митохондрија, смањењем кисеоничког дисбаланса и смањеним стварањем слободних кисеоникових радикала током реперфузије. Резултат ових процеса је смањење преплављивања цитосола и митохондрија јонима калцијума, чиме су оштећења структурног и функционалног интегритета миоцита умањена. Истовремено, анестетичка преисхемијска припрема штити и ендотел коронарних и других артерија, заштитом синтезе азот-оксида и њиме изазване вазодилатације.

Клиничка истраживања су текла у два смера: испитиван је ефекат волатилних анестетика пре и после исхемије. Један део клиничких студија процењивао је ефекат инхалационих анестетика који су примењени пре периода исхемије. Други део студија бавио се проценом ефекта волатилних анестетика током ране фазе реперфузије, при чему је потврђено заштитно дејство инхалационих анестетика; механизам дејства, при том, није до краја разјашњен. Основни механизми деловања су: превенција реперфузијом и поновном оксигенацијом изазване ћелијске хиперконтрактивности, депресија активисаних неутрофила и њихове улоге у синтези кисеоникових радикала, који играју значајну улогу у реперфузионој лезији. Дошло се до сазнања да је суштина и преисхемијског и постисхемијског деловања севофлурана превенција преплављивања ћелије јоном калцијума.

КЛИНИЧКА ПРИМЕНА ИНХАЛАЦИОНИХ АНЕСТЕТИКА У ЗАШТИТИ МИОКАРДА

Примена инхалационих анестетика током клиничке анестезије може бити додатни начин заштите миокарда, као и метод лечења и спречавања дисфункције срца у периоперационом периоду. Неколико клиничких испитивања је оценило дејство инхалационих анестетика на миокард примењених непосредно пре периода исхемије. Једно од њих је укључило 22 испитаника код којих је примењен 1,3-постотни енфлуран (0,5-2%) непосредно пред почетак вантелесног крвотока током пет минута. Код испитаника се после операције побољшала функција леве коморе; разлике између испитиване и контролне групе у нивоу креатин-киназе *МВ* и тропонина *I*, међутим, није било [19]. У другој студији, која је обухватила 20 болесни-

ка, испитано је дејство изофлурана (2,5 *МАС*) примењеног пет минута пред почетак вантелесног крвотока, пре постављања попречне клеме на аорту и срчаног исхемијског напада. Мада су разлике у овој студији у нивоу креатин-киназе *МВ* и тропонина *I* биле ниже у испитиваној него у контролној групи, разлике у другим параметрима нису достигле статистичку значајност [20].

У мултицентричној, проспективној студији изведеној 2003. године испитана су 72 насумично одабрана болесника. Код њих су примењени или севофлуран (2 *МАС*) или мешавина кисеоника и ваздуха током десет минута на почетку вантелесног крвотока. Праћени су биохемијски показатељи лезије миокарда (креатин-киназа *МВ* и тропонин *T*), показатељи дисфункције миокарда (церебрални натриуретски пептид) и ниво оштећења мишића срца (ниво протеин-киназе *С*, изоформе δ и ϵ из узорака миокарда узетих са преткоморе током операције). Код испитаника код којих је примењен севофлуран утврђен је значајно нижи ниво натриуретског пептида и први пут је демонстрирана значајна транслокација протеин-киназе *С*, изоформи δ и ϵ , што се тумачи водећом променом у миокарду човека третираног севофлураном током анестетичке преисхемијске припреме [21]. Током недавног истраживања *in vitro* на узорку десне коморе срца узетом током операције демонстрирано је да претретман севофлураном прекондиционира миокард на хипоксију активацијом канала калијума зависних од АТП и стимулацијом рецептора аденозина *A1* [22].

ЗАКЉУЧАК

Механизам заштите миокарда инхалационим анестетикима није потпуно јасан. Низ питања остаје отворен за даља истраживања, која ће вероватно бити усмерена у неколико праваца. Један од њих ће обухватити испитивања која треба да одгонетну да ли је механизам дејства јона калцијума на хомеостазу исти пре и после периода исхемије, те да ли су механизми регулације овога процеса исти током поменутих периода. Другим правцем ће ићи испитивања дејства различитих анестетика, која треба да утврде могу ли се ти ефекти поредити и да ли зависе од дозе анестетика. Истовремено, треба испитати механизме продужене (касне) кардиопротекције изазване анестетиком [23, 24] у трајању до 24 сата после исхемије, о чему постоје први наговештаји, као и детаљније истражити разлике кардиопротекције интравенским [25] и инхалационим анестетикима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Flameng W. Intermittent ischemia. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery 1993; 5(2):107-13.
2. Guyton AR. Oxygenated crystalloid cardioplegia. Seminars in

- Thoracic and Cardiovascular Surgery 1993; 5(2):115-21.
3. Loop DF. Crystalloid versus blood cardioplegia. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1993; 5(2):122-4.
 4. Geffin GA, Reynolds TR, Titus JS, et al. Relation of myocardial protection to cardioplegic solution pH: Modulation by calcium and magnesium. *Ann Thorac Surg* 1991; 52:955-64.
 5. Buckberg DG, Beyersdorf F, Kato SN. Technical considerations and logic of antegrade and retrograde blood cardioplegic delivery. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1993; 5(2):125-33.
 6. Loop FD, Higgins TL, Panda R, et al. Myocardial protection during cardiac operations. Decreased morbidity and lower cost with blood cardioplegia and coronary sinus perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:608-18.
 7. Sodi-Pallares D, Testelli M, Fishleder F. Effects of an intravenous infusion of a potassium-insulin-glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1962; 9:166-81.
 8. Dias R, Paolasso AE, Piegas SL, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial. *Circulation* 1997; 96(4):1074-7.
 9. Fath-Ordoubadi F, Baett KJ. Glucose-insulin-potassium (GIK) therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo controlled trials. *Circulation* 1997; 96:1152-6.
 10. Svedjeholm R, Hallhagen S, Ekroth P, Joachimmson PO, Ronquist G. Dopamine and high-dose insulin infusion (glucose-insulin-potassium) after a cardiac operations: effects on myocardial metabolism. *Ann Thorac Surg* 1991; 262-70.
 11. Gradinac S, Coleman GL, Taegtmeier H, et al. Improved cardiac function with glucose-insulin-potassium after aortocoronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1989; 48:484-9.
 12. Svedjeholm R, Huljebrant I, Hakanson E. Glutamate and high-dose glucose-insulin-potassium (GIK) in the treatment of severe cardiac failure after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:23-30.
 13. Jović M, Popović Z, Nežić D, et al. Uloga Swan-Ganz PA katetera u proceni hemodinamskih promena tokom hirurške revaskularizacije miokarda u bolesnika sa oslabljenom funkcijom leve komore. *Acta Chir Jugosl* 2002; 49(1):27-35.
 14. Hearse DJ, Maxwell L, Saldanha C, et al. The myocardial vasculature during ischaemia and reperfusion: a target for injury and protection. *J Mol Cell Cardiol* 1993; 25:759-800.
 15. De Hert GS. Cardioprotection with volatile anaesthetics: clinical relevance. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004; 17:57-62.
 16. Sommerschild HT, Kirkeboen KA. Preconditioning: endogenous defence mechanisms of the heart. *Acta Anaesth Scand* 2002; 46:123-37.
 17. Weber NC, Preckel B, Shlack W. The effect of anaesthetics on the myocardium – new insights into myocardial protection. *EJA* 2005; 22:647-57.
 18. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, et al. Anaesthetics and cardiac preconditioning: Part I. Signaling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth* 2003; 91:551-65.
 19. Penta de Peppo A, Polisca P, Tomai E, et al. Recovery of LV contractility in man is enhanced by preischemic administration of enflurane. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:112-28.
 20. Belhomme D, Peynet A, Louzy M, et al. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery by pass graft surgery. *Circulation* 1998; 45:233-9.
 21. 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-blind, placebo controlled multicenter study. *Anesthesiology* 2003; 98:1315-27.
 22. 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.
 23. Toller WG, Kersten JR, Gross ER, Pagel PS, Warltier DC. Isoflurane preconditions myocardium against infarction via activation of inhibitory guanine nucleotide binding proteins. *Anesthesiology* 2000; 92:1400-7.
 24. Takahashi MW, Otani H, Nakao S, Imamura H, Shingu K. The optimal dose, the time window, and the mechanism of delayed cardioprotection by isoflurane. *Anesthesiology* 2004; 101:A-632.
 25. Kuzume K, Wolff RA, Chien GL, Van Winkle DM. Remifentanyl limits infarct size but attenuates preconditioning-induced infarct limitation. *Coron Artery Dis* 2004; 15:449-55.

STRATEGY AND PERSPECTIVE OF MYOCARDIAL PROTECTION DURING ISCHAEMIA AND REPERFUSION, AND THE ROLE OF VOLATILE ANAESTHETICS

Miomir JOVIĆ¹, Borislav KRIVOKAPIC¹, Ljiljana LAUŠEVIĆ-VUK¹, Duško NEŽIĆ², Predrag STEVANOVIĆ³

¹Clinic for Anaesthesia and Intensive Care, "Dedinje" Cardiovascular Institute, Belgrade;

²Clinic for Cardiac Surgery, "Dedinje" Cardiovascular Institute, Belgrade;

³Clinic for Anaesthesia, Resuscitation and Intensive Care, Clinical Centre "Dr Dragiša Mišović", Belgrade

ABSTRACT

Surgical coronary revascularization is based on effectiveness of cardioplegia directed to protect myocardial functional integrity during periods of ischaemia and reperfusion. The aim of cardioplegia is to protect numerous intracellular processes: to spare the intracellular energy stores, to reduce free oxygen radical synthesis, to protect the function of the endothelium and myocardial oxygen balance as well as ionic balance. Crystalloid or blood cardioplegia, with antegrade or retrograde infusion, is a basic procedure of the intraoperative cardiac protection. Glucose-insulin-potassium (GIK) solution was primarily used in myocardial infarction. After the first promising results, some surgical teams started using a high glucose-insulin-potassium solution, as a metabolic modulation approach, during coronary surgery in addition to cardioplegia. The improvement of the left ventricular performances, rare rhythm disturbances and reduced need for inotropic support during the period of reperfusion justified the GIK beneficial effect. Further improvement in metabolic modulation

during coronary surgery was made with fluorine ion halogenated volatile anaesthetics used for anaesthesia. Results of some experimental and first clinical studies have induced a new approach to modulation of the intracellular metabolic mechanisms and announced the new concept of anaesthetic preconditioning in coronary surgery. Large, randomized studies are needed to evaluate anaesthetic preconditioning and dependence of its efficiency on the type and dose of volatile anaesthetics.

Key words: cardioprotection; volatile anaesthetics; coronary surgery

Miomir JOVIĆ
 Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“
 Heroja Milana Tepića 1, 11000 Beograd
 Tel.: 011 3601 646, 011 3601 724
 Faks: 011 3601 713
 E-mail: mmjovic@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 9. 5. 2006. године.