

Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd
 Klinika za anesteziju i intenzivno lečenje¹
 Klinika za kardiohirurgiju²
 Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović”, Beograd
 Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu terapiju³

Pregledni članak
 Review article
 UDK 616.127-089.163:615.211
 DOI: 10.2298/MPNS1006393J

PERSPEKTIVA KARDIOPROTEKCIJE INHALACIONIM ANESTETICIMA

PROSPECTS OF CARDIOPROTECTION BY VOLATILE ANESTHETICS

Miomir JOVIĆ¹, Borislav KRIVOKAPIC¹, Milan BABIĆ², Duško NEŽIĆ², Boško ĐUKANOVIĆ² i
 Predrag STEVANOVIĆ³

Sažetak – Ishemija miokarda dovodi do niza promena, reverzibilnih i ireverzibilnih. Kardioprotekcija utiče na brojne intracelularne procese, kao što su: očuvanje celularne energetske rezerve, redukcija sinteze radikala kiseonika, protekcija funkcionalne stabilnosti endotela, očuvanje bilansa u metabolizmu kiseonika i održavanje intracelularne jonske ravnoteže. Opšteprihvaćena metoda intraoperativne kardioprotekcije je korišćenje rastvora kristaloidne i krvne kardioplegije. Posle prvih iskustava sa rastvorom glukoza-insulin-kalijum kod infarkta miokarda, pristupilo se intraoperativnoj protekciji miokarda modulacijom intracelularnog metabolizma. Korišćenjem savremenih inhalacionih anestetika, koji su u svom sastavu halogenirani ugljovodonici sa jonom fluora, otvoreno je novo polje kardioprotekcije. Rezultati brojnih eksperimentalnih studija i prvih kliničkih ispitivanja doneli su novi pristup modulaciji intracelularnog odgovora na ishemijsku leziju i koncept anestezijske preoperativne pripreme (*preconditioning-a*) miokarda kao i protekcije tokom reperfuzije (*postconditioning-a*). Postoje li razlike, u zavisnosti od vrste i doze inhalacionih anestetika, u „pripremi” miokarda za period ishemije i od kolikog je značaja genska regulacija kardioprotekcije, utvrdiće dalja randomizovana istraživanja.

Ključne reči: Inhalatorni anestetici; Miokardna ishemija; Kardioprotektivi; Preoperativna priprema miokarda

Uvod

Interventna revaskularizacija miokarda, koronarna angioplastika ili hirurška revaskularizacija, ima za cilj uspostavljanje što povoljnije koronarne perfuzije, čime se optimizira intracelularni bioenergetski potencijal i funkcionalna rezerva miokarda. Sve složenije kardiohirurške procedure i savremena kardiohirurgija išle su ukorak sa napretkom kardioprotekcije [1]. Tradicionalno shvatanje srca kao mišićne pumpe koja odgovara na spoljašnje stimuluse (fiziološko–psihološke poremećaje) pretrpelo je snažne promene. Srce predstavlja kompleksan organ – sistem, koji poseduje brojne mehanizme autoregulacije i adaptacije. Ogleda se u autoregulaciji funkcije kontraktilnih proteina kao odgovor na opterećenje (*preload, afterload*) ili promene autokrine/parakrine regulacije u stresu, ili „naučene” tolerancije (*preconditioning*) pri značajnoj hipoperfuziji miokarda.

Obim i stepen promena na koronarnim arterijama, kao i distribucija tih promena određuju dinamiku koronarne insuficijencije, čime je određen i obim poremećaja intracelularnih mehanizama koji čine osnov energetske i funkcionalne rezerve. Tako, u istom srcu postoje zone u kojima je stepen tih promena različitog intenziteta i dinamike. Delovi miokarda, u kojima nivo perfuzije i oksigenacije ostvaruje energetska bilans dovoljan za održanje intacelularnih mehanizama nalazi se u stanju hibernacije. Hibernisani miokard šteti svu stvorenu energiju za održavanje intracelularnih mehanizama, za opstanak ćelije. Pri tom ne sintetizuje dovoljno energije za generisanje kontrakcije i predstavlja metu revaskularizacije i protekcije.

Evolucija ishemijskih promena u miokardu nije uniformna. Ishemija započinje nizom progresivnih

intracelularnih promena, metaboličkih i funkcionalnih, koje, ako ne budu prekinute ranom reperfuzijom, neumitno kulminiraju smrću ćelije. Trajanjem ishemije stepen oštećenja je sve intenzivniji, to jest, sve je manji broj ćelija koje su u reverzibilnoj fazi promena/oštećenja, a samim tim, sve je manja količina tkiva koja bi imala eventualne koristi od reperfuzije. Potpuni oporavak ishemičnog tkiva može se postići samo ranom reperfuzijom dok su promene u tkivima u okvirima reverzibilne lezije.

Tokom hirurške revaskularizacije miokarda, osnovna protekcija miokarda se postiže korišćenjem kristaloidne ili krvne kardioplegične solucije [2–4]. Aplikuje se anterogradno, retrogradno ili u kombinaciji jednog i drugog postupka [5,6]. Istovremeno, deo istraživanja je bio usmeren u nastojanju da se angažuju unutrašnje rezerve miokarda u prezervaciji celularne energije a time i elektrolitno-biohemijskog i funkcionalnog integriteta miokarda. Začetak metaboličke modulacije u protekciji miokarda datira od prvih korišćenja rastvora glukoze, insulina i kalijuma (GIK) u infarktu miokarda [7–9] i u hirurškoj revaskularizaciji miokarda uz različite modifikacije koncentracije glukoze, količine insulina i istovremene upotrebe aminokiselina [10–13].

Odnedavno, u više eksperimentalnih i nekoliko kliničkih studije, ispitivan je efekat inhalacionih anestetika na metaboličku modulaciju u kardioprotekciji [14].

Kardioprotekcija – modulacija intracelularnih procesa

Tokom brojnih eksperimentalnih i kliničkih studija ispitivan je niz postupaka sa ciljem da se uspori

Skraćenice

GIK	– glukoza-insulin-kalijum
ATP	– adenozintrifosfat
PKC	– protein kinaza C
KATP	– energetski zavisni kalijumovi kanali
Ca	– kalcijum
MAC	– minimalna alveolarna koncentracija
LDH	– laktat-dehidrogenaza
VTK	– vantelesni krvotok
BNP	– <i>brain natriuretic peptide</i>
mPTP	– mitohondrijalne tranzitno permeabilne pore

progresija ishemijskog oštećenja miokarda i, na taj način, da se: a) ograniči akumulacija protona (H^+) i acidoza; b) preusmeri snabdevanje energijom sa slobodnih masnih kiselina na glukozu; c) ograniči potrošnja visokoenergetskih fosfata (adenozintrifosfata, ATP); d) smanji preplavlivanje ćelije jonima kalcijuma i natrijuma; e) modifikuje enzimska i proteinska regulacija procesa; f) spreči gubitak kalijuma, kofaktora i elemenata u tragu; g) ograniči razaranje nuklearnog materijala; h) blokira aktivnost litičkih enzima i leukocita; i) smanji produkcija slobodnih radikala kiseonika i ubrza njihova eliminacija i j) spreči edem ćelije i ruptura ćelijske membrane [1].

U prvim pokušajima kardioprotekcija je bila usmerena na zaštitu miocita zapostavivši druga funkcionalno vrlo važna tkiva: endotel, glatku muskulaturu koronarnih arterija, sprovodni sistem i vezivno tkivo; koja su takođe jako osetljiva na ishemiju. Odnedavno, posebna pažnja se poklanja mikrocirkulaciji, posebno endotela, koji može biti izuzetno vulnerabilan tokom ishemije i reperfuzije. Hipoteza novih istraživanja jeste da je održavanje mikrocirkulacije glavni preduslov preživljavanja srca kao celine [15].

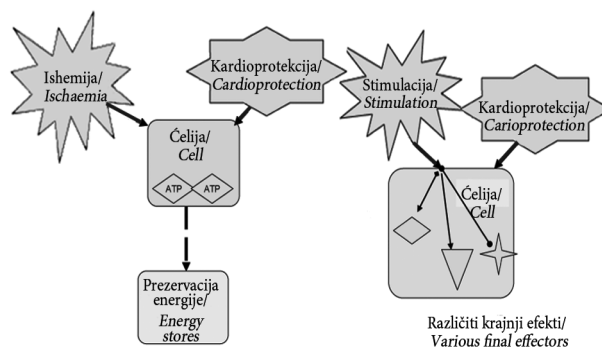
Kardioprotekcija inhalacionim anestheticima

Oštećenje tkiva/miokarda nastalo tokom perioda ishemije i razmere tog oštećenja određene su brojnim faktorima, pre svega trajanjem. Rezultati eksperimentalnih istraživanja potvrđuju kardioprotektivni efekat halogeniranih (jonom fluora) inhalacionih anestetika, koji se ne može jednostavno objasniti uticajem na koronarni protok ili miokardni balans kiseonika. Izgleda da volatilni anestetici imaju direktno i indirektno kardioprotektivno dejstvo, stimulišući preishemijsku pripremu miokarda - ishemijski *preconditioning* miokarda. Istovremeno, pokazalo se da korišćenje volatilnih anestetika smanjuje obim reperfuzione lezije kada se koriste za vreme reperfuzionog perioda. Korišćenje ovih karakteristika inhalacionih anestetika tokom kliničke anestezije, može da doprinese prevenciji i terapiji perioperativne disfunkcije miokarda izazvane ishemijom i reperfuzijom.

Najveći broj kliničkih istraživanja u ovom pravcu urađen je tokom hiruruške revaskularizacije miokarda, kada se obe faze, i ishemije i reperfuzije, dešavaju u kontrolisanim kliničkim uslovima kao sastavni i neizbežni deo procedure aortokoronarnog bajpasa.

Preishemijska priprema miokarda - *preconditioning* je niz intracelularnih procesa izazvanih pre-

tmanom nekim potencijalno noksičnim stresom koji povećava celularnu toleranciju na naredni stresni stimulus. To je endogeni adaptacioni odgovor na kratkotrajne, subletalne epizode ishemije, pri čemu se razvija posebna paradoksalna otpornost na sledeću, moguću letalnu ishemiju. Ovaj efekat ishemijskog *preconditioning*-a ograničenog je trajanja i tipično se deli u dve faze: ranu i kasnu. Rana faza se odvija odmah i predstavlja snažan odgovor koji traje 1-2 sata. Kasna faza, koja traje oko 24 sata posle inicijalnog stimulusa, slabijeg je protektivnog efekta ali traje do tri dana. Pre desetak godina efekat *preconditioning*-a tumačen je očuvanjem rezervi visokoenergetskih fosfata (adenozintrifosfata). Međutim, kasnijim istraživanjima je ovo pojednostavljeno tumačenje značajno izmenjeno. Trenutno prihvaćena hipoteza *preconditioning*-a je, da veliki broj inicirajućih procesa stimuliše intracelularno širenje signala različitim pravcima i aktivaciju nekoliko medijatora, koji aktiviraju po jedan ili više krajnjih efektoara što rezultira zaštitom od produžene ishemije (Shema 1) [16].



Shema 1. Mehanizam kardioprotekcije

Scheme 1. The mechanisms of cardioprotection

Inicijalna pretpostavka bila je da je suština mehanizma kardioprotekcije – štednja energije. Sada je postalo jasnije da proces obuhvata niz intracelularnih mehanizama koji aktiviraju jedan ili više krajnjih efektoara.

Initially, cardioprotection has been considered as a cellular energy sparing. Now it is clear that it is a modulation of the net of intercellular mechanisms with activation of different end effectors.

Ukratko, aktivatorna (signalna) supstancija se vezuje za sistem inhibitorynog G proteina i stimuliše aktivaciju nekoliko intracelularnih pravaca širenja signala. Pri tom, dolazi do modifikacija (translokacije i fosforilacije) izvesnog broja intracelularnih proteina. U ovim procesima protein-kinaza C (PKC) ima centralno mesto, ali su zahvaćeni i tirozin-kinaza i mitogen-aktivisana protein-kinaza. Tokom rane faze *preconditioning*-a centralno mesto u formiranju celularne memorije je modulacija, odnosno, translokacija protein-kinaze C iz citozola na različite celularne membrane, što rezultira brзом i snažnijom aktivacijom protein-kinaze C tokom prolongiranog ishemijskog perioda. Pri tom je nekoliko supcelularnih struktura obuhvaćeno kao krajnji

efektor. Brojnim eksperimentalnim studijama potvrđeno je da je suština procesa u prezervaciji mitohondrijalne funkcije otvaranje energetske zavisnih kalijumovih kanala (K_{ATP}). Istovremeno je prisutna redukcija intracelularnog opterećenja jonom kalcijuma (Ca), bolja prezervacija energetske rezervi i prevencija aktivacije apoptoze i nekroze ćelija kao i redukcija oksidativnog stresa. Kasna faza se odlikuje celularnom memorijom, za koju se misli, da modulira sintezu ili aktivaciju proteina koji imaju citoprotektivni efekat kao što je indukcija nekoliko antioksidativnih enzima ili sinteza „hit-šok” proteina koji su uključeni u stabilizaciju intracelularne strukture [17,18].

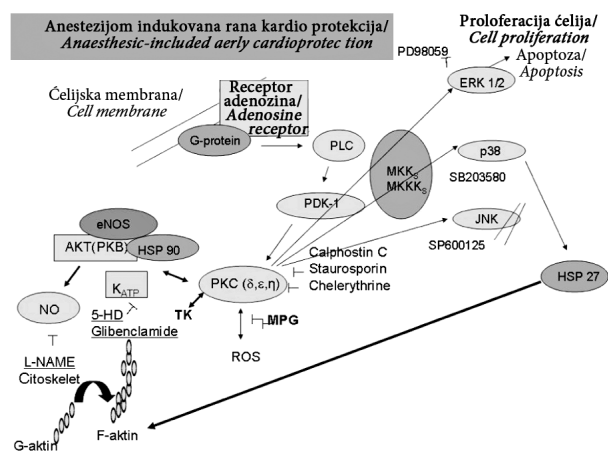
Nekim eksperimentalnim studijama je potvrđeno da ishemijski *preconditioning* može biti farmakološki moduliran na različitim nivoima kaskade intracelularnih procesa, što je bio uvod u koncept farmakološkog *preconditioning*-a [19].

Farmakološka – anestetička preishemijska priprema miokarda

Rezultati izvesnog broja eksperimentalnih studija proteklih godina ukazali su na kardioprotektivni efekat volatilnih anestetika i njihovu farmakološku protektivnu ulogu u prevenciji ishemijske disfunkcije miokarda. Smatra se da anestetički *preconditioning* integriše nekoliko intracelularnih signalnih pravca pri čemu su obuhvaćeni, između ostalog i: protein kinaza C, tirozin-kinaze, adeninski receptori, inhibirajući guanin nukleotid-vezujući proteini, sarkolemalni i mitohondrijalni K_{ATP} kanali, pri čemu ostaje da se utvrdi relativni značaj i doprinos različitih intracelularnih mehanizama. Smatra se da je suština anestetičkog *preconditioning*-a otvaranje sarkoplazmatskih i mitohondrijalnih K_{ATP} zavisnih jonskih kanala, posledična depolarizacija mitohondrijalne membrane praćena poboljšanjem mitohondrijalne bioenergetike i redukcijom disbalansa kiseonika kao i sniženom produkcijom slobodnih radikala kiseonika tokom reperfuzije. Rezultat ovih procesa je redukcija preplavlivanja citosola i mitohondrija jonima kalcijuma, čime su oštećenja strukturalnog i funkcionalnog integriteta miocita umanjena. Istovremeno, anestetički *preconditioning* štiti i endotel koronarnih i drugih arterija, protekcijom sinteze azotoksida i njime indukovane vazodilatacije.

Najnovija istraživanja bila su usmerena u pravcu protekcije tokom reperfuzije kao i protekcije remodelovanog srca. Remodelovanje je adaptacioni proces koji se odvija posle akutnog infarkta miokarda. Istovremeno se dešavaju obimne intacelularne promene, promene oblika i funkcije srca (ventrikularna dilatacija i kompenzatorna hipertrofija). Jedan od najsnažnijih endogenih protektivnih mehanizama srca, ishemijski *preconditioning*, jeste značajno narušen ili potpuno izmenjen kod postinfarktno remodelovanog miokarda [20]. Rezultati eksperimentalne studije su potvrdili protektivni efekat isoflurana (1,5 minimalna alveolarna koncentracija, MAC) u prekondicioniranju postinfarktno remodelovanog srca. Šest nedelja

posle podvezivanja koronarne arterije srca pacova i kompenzatorne hipertrofije, prekondicioniranje isofluranom značajno je smanjilo obim infarkta miokarda i nivo laktat-dehidrogenaze (LDH), čime je potvrđen protektivni efekat isoflurana u prekondicioniranju remodelovanog srca (**Shema 2**) [21].



Shema 2. Rana anesteticična indukovana kardioprotekcija
Scheme 2. Early anaesthetic-induced cardioprotection

Eksperimentalne studije su utvrdile da administracija isoflurana/sevoflurana olakšava otvaranje sarkolemalnih i mitohondrijalnih K_{ATP} kanala i time aktivaciju protein-kinaze C (PKC), što predstavlja suštinski deo mehanizma *preconditioning*-a. Izofluranom/sevofluranom aktivirana MAPK (mitogenom aktivirana protein-kinaza) stimuliše translokaciju PKC sa ćelijske membrane u citosol. Ekstracelularnim signalima regulisana kinaza (ERK1/2), više nego p38 MAPK deluje kao usporavajući efektor PKC indukovane isofluranom/sevofluranom.

PD98059, SB203580, SP600125 – specifični inhibitori; PLC – fosfolipaza C; PDK-1 – fosfoinozolid-zavisna kinaza 1 [put koji uključuje aktivaciju G-proteinom kontrolisanih receptora ili otvaranjem mitohondrijalnih K_{ATP} kanala i oslobađanjem reaktivnih ostataka kiseonika (ROS)]; VA-volatilni anestetik.

The figure gives an overview of the essential mechanisms of early preconditioning according to experimental studies, preconditioning by isoflurane/sevoflurane involves activation of protein kinase C (PKC) and mitochondrial and sarcolemmal potassium adenosine triphosphate (ATP) sensitive channels (K_{ATP}). Activated by volatile anesthetics, mitogen-activated protein kinases (MAPK) stimulate translocation of PKC from cellular membrane to cytosol. ERK1/2 (extracellular signaling dependent kinase), more than p38 MAPK inhibits effector PKC induced by isoflurane/sevoflurane.

PD98059, SB203580, SP600125 – specific inhibitors; PLC – phospholipase C; PDK-1 – phosphoinositid-dependent kinase 1 [pathway involving activation of G-protein linked receptors via opening of mitochondrial K_{ATP} channels and release of reactive oxygen species (ROS)]; VA – volatile anesthetic.

Klinička istraživanja su tekla u dva smera. Jedan deo studija bavio se procenom efekta inhalacionih anestetika administriranih pre perioda ishemije; drugi deo kliničkih studija procenjivao je efekat volatilnih anestetika tokom rane faze reperfuzije, pri čemu mehanizam dejstva nije do kraja razjašnjen. Zasniva se na prevenciji reoksigencijom indukovane celular-

ne hiperkontraktilnosti, depresiji aktivisanih neutrofila i njihove uloge u sintezi radikala kiseonika. Pri tom se došlo do saznanja da je suština i preishemijskog i postishemijskog delovanja sevoflurana - prevencija preplavlivanja ćelije jonom kalcijuma.

Klinička iskustva kardioprotekcije inhalacionim anestetima

Korišćenje inhalacionih anestetika tokom kliničke anestezije može biti dodatni način protekcije miokarda kao prevencije srčane disfunkcije u perioperativnom periodu.

Nekoliko kliničkih studija je evaluiralo efekat inhalacionih anestetika tokom faze *preconditioning*-a. Ispitivanje je sprovedeno kod 22 bolesnika administracijom enflurana 1,3% (0,5-2%) neposredno pre početka vantelesnog krvotoka (VTK), tokom 5 minuta. U ispitivanoj grupi je došlo do postoperativnog poboljšanja funkcije leve komore ali bez razlike u nivou kreatin-kinaze MB i troponina I između ispitivane i kontrolne grupe [22]. U drugoj studiji (20 bolesnika) ispitivanje efekat isofluta (2,5 MAC), koji je administriran tokom 5 minuta početkom VTK, pre postavljanja poprečne klemene na aortu i srčanog ishemijskog aresta. Mada su razlike u nivou kreatin-kinaze MB i troponina I bile niže u ispitivanoj grupi, razlike u drugim parametrima nisu dostigle statističku značajnost [23].

U multicentričnoj, prospektivnoj studiji, ispitivano je i randomizovano 72 bolesnika. Administriran je sevofluran (2 MAC) ili mešavina kiseonika i vazduha, tokom 10 minuta na početku VTK. Praćeni su biohemijski markeri lezije miokarda (kreatin-kinaza MB i troponin T), markeri miokardne disfunkcije (*brain natriuretic peptide*, BNP) i nivo oštećenja miokarda (nivo protein-kinaze C, izoforme d i e iz uzoraka miokarda intraoperativno uzetih sa pretkomore). U ispitivanoj grupi, tretiranoj sevofluranom utvrđen je značajno niži nivo natriuretčkog peptida i po prvi put je demonstrirana značajna translokacija protein-kinaze C, izoforma d i e, što se tumači vodećom promenom u humanom miokardu tretiranom sevofluranom tokom anestetičkog *preconditioning*-a [24]. U eksperimentalnim studijama je potvrđena uloga izoforma protein kinaze C, a i e, u modulaciji akutne faze prekondicioniranja [25]. U nedavno izvedenoj, *in vitro* studiji, na humanom materijalu, delu desne komore uzetom tokom operacije, demonstrirano je da pretretman sevofluranom prekondicionira miokard na hipoksiju, aktivacijom KATP zavisnih kanala i stimulacijom adenozin A1 receptora [26]. Prospektivnom, randomizovanom i kontrolisanom studijom potvrđen je protektivni efekat desflurana u koronarnoj hirurgiji [27]. Daljim kliničkim istraživanjima, De Hert i saradnici utvrdili su da protektivni efekat inhalacionih anestetika (sevoflurana) zavisi od načina aplikacije (dužine davanja) a ne od koncentracije tokom hirurške revaskularizacije miokarda na VTK [28]. Posebno interesovanje u budućim istraživanjima, pobudiće kardioprotekcija

tokom reperfuzione faze, kratki periodi ishemije ili farmakološko delovanje tokom reperfuzije miokarda – *postconditioning*. Prva eksperimentalna istraživanja u ovom smeru potvrdila su postojanje postkondicioniranih mehanizama. Eksperimentalnom studijom na zečevima, posle ishemije srca od 30 minuta usledila je faza reperfuzije tokom 4 sata. Kontrolna grupa nije podvrgavana dodatnim intervencijama. U postkondicioniranoj grupi, srce je podvrgavano jednogminutnim periodima ishemije praćenim jednogminutnim periodima reperfuzije u četiri navrata tokom reperfuzije. U prekondicioniranoj grupi, srce je podvrgavano petominutnoj ishemiji uz petominutnu reperfuziju pre tridesetominutne ishemije i četvrta grupa je dobila inhibitor mitohindrijalnih tranzitno permeabilnih pora (mPTP). Rezultati su potvrdili značajno manju zonu infarkta miokarda u sve tri terapijske grupe, pri čemu *postconditioning* ima snažnu antiishemijsku protekciju inhibicijom otvaranja mPTP [29].

Diskusija

Mehanizam protekcije miokarda inhalacionim anestetima nije potpuno jasan i niz pitanja ostaje otvoren za dalja istraživanja koja će, verovatno, biti usmerena u više pravaca. Jedan od pravaca biće ispitivanja koja treba da odgonetnu da li je mehanizam dejstva jona kalcijuma na homeostazu isti tokom preishemijskog i postishemijskog perioda i da li su mehanizmi regulacije ovog procesa isti tokom preishemijskog i postishemijskog perioda. Drugim pravcem će ići ispitivanja efekata različitih anestetika, koja treba da utvrde mogu li se ti efekti porediti i da li zavise od doze anestetika [30]. Istovremeno, treba ispitati mehanizme produženog (kasnog) anestetičkog *preconditioning*-a [31,32] u trajanju do 24 sata posle ishemije, o čemu postoje prvi nagoveštaji, kao i detaljnije istražiti razlike kardioprotekcije intravenskim [33] i inhalacionim anestetima [34] kao i kardioprotektivni potencijal volatilnih anestetika tokom drugih kardiorurških procedura [35] kao i tokom nekardijalnih procedura kod kardijalnih bolesnika [36]. Genetskim istraživanjima je potvrđeno postojanje genoma za *preconditioning*, što može dati posebnu dimenziju daljim istraživanjima i primeni anestetičke kardioprotekcije u skladu sa genskim zapisom. Ishemijski i farmakološki *preconditioning*, slično ali na poseban način, reprogramiraju genski odgovor na ishemijsku leziju. Mada ishemijski *preconditioning* podstiče postishemijski genski ekspresioni profil, sličniji je nezaštićenom miokardu nego farmakološki, što može biti prednost u strategiji kardioprotekcije [37].

Zaključak

Intenzivna klinička ispitivanja kardioprotektivnog delovanja anestetika, nesumnjivo potvrđuju ulogu volatilnih (izoflurana, sevoflurana i desflurana) kao i nekih intravenskih anestetika (propofola) i opijata u protekciji miokarda pre i tokom ishemije miokarda,

kao i tokom reperfuzione faze. Kardioprotektivni efekat anestetika postiže se modulacijom brojnih intracelularnih mehanizama poboljšanjem mitohondrijalne bioenergetike i redukcijom kiseoničkog disbalansa, kao i sniženom produkcijom slobodnih kiseoničkih radikala tokom reperfuzije.

Literatura

1. Flameng W. Intermittent ischemia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1993;5(2):107-13.
2. Guyton AR. Oxygenated crystalloid cardioplegia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1993;5(2):115-21.
3. Loop DF. Crystalloid versus blood cardioplegia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1993;5(2):122-4.
4. Geffin GA, Reynolds TR, Titus JS, O'Keefe DD, Daggett MW, 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. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1993;5(2):125-33.
6. Loop FD, Higgins TL, Panda R, Pearce G, Estafanous GF. 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;51:262-70.
11. Gradinac S, Coleman GL, Taegtmeier H, Sweeney M, Fraiyer HO. 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, Ilic V, Gradinac S, Babic M, i dr. 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. Huffmyer J, Raphael J. Physiology and pharmacology of myocardial preconditioning and postconditioning. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;13(1):5-18.
15. Hearse DJ, Maxwell L, Saldanha C, Gavin BJ. The myocardial vasculature during ischaemia and reperfusion: a target for injury and protection. *J Mol Cell Cardiol* 1993;25:759-800.
16. De Hert GS. Cardioprotection with volatile anesthetics: clinical relevance. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004;17:57-62.
17. Sommerschild HT, Kirkeboen KA. Preconditioning: endogenous defence mechanisms of the heart. *Acta Anaesth Scand* 2002;46:123-37.
18. Weber NC, Preckel B, Shlack W. The effect of anaesthetics on the myocardium: new insights into myocardial protection. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:647-57.
19. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, Pasch T, Schaub CM. Anaesthetics and cardiac preconditioning, Part I: signaling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth* 2003;91:551-65.
20. Miki T, Miura T, Tsuchida A, Nakano A, Hasegawa T, Fukuma T, et al. Cardioprotective mechanism of ischemic preconditioning is impaired by postinfarct ventricular remodeling through angiotensin II type 1 receptor activation. *Circulation* 2000;102:458-63.
21. Lucchinetti E, Jamnicki M, Fisher G, Zaugg M. Preconditioning by isoflurane retains its protection against ischemia-reperfusion injury in postinfarct remodeled rat hearts. *Anesth Analg* 2008;106:17-23.
22. Penta de Peppo A, Polisca P, Tomai E, De Paulis R, Turani F, Zupancich E, et al. Recovery of LV contractility in man is enhanced by preischemic administration of enflurane. *Ann Thorac Surg* 1999;68:112-28.
23. Belhomme D, Peynet A, Louzy M, Kitakaze M, Menasche P. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1998;45:233-9.
24. Julier K, da Silva R, Garcia C, Bestmann L, Frascarolo P, Zollinger A, 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;98:1315-27.
25. Yvon A, Hanouz JL, Haelewyn B, Terrien M, Massetti M, Babatasi G, et al. Mechanisms of sevoflurane-induced myocardial preconditioning in isolated human right atria in vitro. *Anesthesiology* 2003;99:27-33.
26. Okusa C, Miyamae M, Sugioka S, Kaneda K, Inamura Y, Onishi A, et al. Acute memory phase of sevoflurane preconditioning is associated with sustained translocation of protein kinase C-alpha end epsilon, but not delta, in isolated guinea pig heart. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26(7):282-8.
27. Tritapepe L, Landoni G, Guarracino F, Pompei F, Crivelleri M, Maselli D, et al. Cardiac protection by volatile anaesthetics: a multicentre randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:323-31.
28. De Hert GS, Van der Linden JP, Chromheecke S, Meeus R, Neils A, Van Reeth V, 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.
29. Toller WG, Kersten JR, Gross ER, Pagel PS, Wartier DC. Isoflurane preconditions myocardium against infarction via activation of inhibitory guanine nucleotide binding proteins. *Anesthesiology* 2000;92:1400-7.

30. Frassdorf J, Borowski A, Ebel D, Feindt P, Hermes M, Meemann T, et al. Impact of preconditioning protocol on anesthetic-induced cardioprotection in patients having coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137(6):1436-42.

31. 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.

32. Da Silva R, Lucchinatti E, Pasch T, Schaub CM, Zaugg M. Ischemic but not pharmacological preconditioning elicits a gene expression profile similar to unprotected myocardium. *Physiol Genomics* 2004;20:117-30.

33. Kuzume K, Wolff RA, Chien GL, VanWinkle DM. Remifentanyl limits infarct size but attenuates preconditioning-induced infarct limitation. *Coron Artery Dis* 2004;15:449-55.

34. He W, Zhang JF, Wang PS, Chen G, Chen CC, Yan M. Postconditioning of sevoflurane and propofol is associated with mitochondrial permeability transition pore. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008;9(2):100-8.

35. Cromheecke S, Pepermans V, Hendrickx E, Lorscheidte S, W. Ten Broecke P, Rodrigus IE, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2006;103:289-96.

36. Radović D, Kolak R, Topić A, Radović Z, Jovanović G. Kardijalne perioperativne komplikacije u nekardijalnoj hirurgiji. *Med Pregl* 2008;61(7-8):375-83.

37. Argaud L, Gateau-Roesch O, Raisky O, Loufouat J, Robert D, Ovize M. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation* 2005;111:194-7.

Summary

Myocardial ischaemia is followed by some reversible or irreversible changes. The aim of cardioplegia is to protect numerous intracellular processes: to spare the intracellular energy stores, to reduce the free oxygen radicals synthesis, to protect the function of the endothelium and myocardial oxygen balance as well as ionic balance. The crystalloid or blood cardioplegia, with antegrade or retrograde infusion, is a basic procedure of the intraoperative cardiac protection. Glucose-insulin-potassium solution was primarily used in a myocardial infarction. After the first promising results, some surgical teams started to use the high glucose-insulin-potassium solution, as a metabolic modulation approach, during a coronary surgery as addition to cardioplegia. During ischaemia, a number of intracellular mechanisms deteriorate with bioenergy misbalance and decrease of cellular functional reserve. In particular, the regula-

tion of contractility in response to loading, alteration in autocrine or paracrine regulation in metabolically stressed hearts and acquired, "learned" tolerance of muscle to deteriorate perfusion (preconditioning) are examples of a variety of the cardiac adaptation. The further improvement in the metabolic modulation during a coronary surgery was made with fluorine ion halogenated volatile anaesthetics used for anaesthesia. The results of some experimental and first clinical studies induced a new approach to the modulation of the intracellular metabolic mechanisms and announced a new concept of anaesthetic preconditioning in coronary surgery. Large, randomized studies are needed to evaluate anaesthetic preconditioning and dependence of its efficiency on type and dose of volatile anaesthetics as well as the role of gene regulation in cardioprotection.

Key words: Anesthetics; Inhalation; Myocardial Ischemia; Cardiotoxic Agents; Ischemic Preconditioning; Myocardial

Rad je primljen 4. IV 2008.

Prihvaćen za štampu 6. V 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:5-6:393-398.