

Kardioanestezie v roce 2005

Horáček M.

Klinika anesteziologie a resuscitace Fakultní nemocnice v Motole a IPVZ Praha

Souhrn

Autor podává přehled současných znalostí o mechanismech ischemie a reperfučního poškození, omráčení (stunning) myokardu, kardioprotekce, ischemického a farmakologického přivýkání (preconditioning a postconditioning) a jejich klinických důsledcích.

Klíčová slova: ischemie – reperfuze – omráčení – preconditioning – postconditioning

Abstract

Cardiac anaesthesia in 2005

This review gives a summary of the current understanding of mechanisms mediating ischaemia and reperfusion injury, stunning, cardioprotection, ischaemic and pharmacological preconditioning, postconditioning and their clinical consequences.

Key words: ischaemia – reperfusion – stunning – preconditioning – postconditioning

Anest. intenziv. Med., 17, 2006, č. 2, s. 72–77.

Česká kardiokirurgie se počtem provedených operací i jejich výsledky řadí mezi nejvyspělejší evropské státy [1]. Svůj podíl na tom jistě mají i anesteziologové, kteří se o pacienty v perioperačním období starají. Cílem tohoto článku je nastínit pravděpodobný budoucí vývoj operativy a podat přehled patofyziologie ischemie a některých aspektů kardioprotekce, tj. postupů prováděných s cílem:

1. Omezit rozsah reverzibilního poškození kontraktálního systému, a urychlit tak obnovu kontraktální funkce.
2. Omezit ireverzibilní poškození a velikost infarktu nebo zpomalit rychlost jeho vývoje.
3. Omezit elektrické poškození, a snížit tak náchylnost k poruchám rytmu.
4. Omezit poškození cév ve snaze optimalizovat kvalitu obnoveného průtoku během reperfuze [2].

Současná situace v kardiokirurgii

Počty i náročnost operačních výkonů stoupají po celou dobu trvání kardiokirurgie, stejně tak se postupně mění i spektrum pacientů, kteří jsou stále starší a nemocnější, v současné době má např. již jedna třetina pacientů diabetes mellitus. Vzestup počtu provedených aortokoronárních bypassů (u dospělých představují celkem asi dvě třetiny všech kardiokirurgických operací) se však již zastavil, ba někde dokonce i klesá. Je to způsobeno tím, že stále více pacientů ošetřují intervenční kardiologové, pro něž po zavedení stentů krytých léky (sirolimus, paclitaxel) představují donedávna obávané dlouhé, bifurkační nebo komplexní léze, léze tenkých tepen či poškození kmene levé koronární tepny stále menší překážku. Naskytá se proto otázka, zda kardiokirurgie již nepřekonala svůj vrchol.

Počty chirurgických revaskularizací s největší

pravděpodobností skutečně již dále stoupat nebudou, přibývat však bude pacientů vyžadujících řešení aterosklerotického poškození koronárních cév v terminálním stadiu po předchozích katetrizačních i chirurgických výkonech. Slibnou možností do budoucna se jeví např. VSTENT mezi komorou a koronární tepnou, který se zavádí chirurgicky na mimotělním oběhu, ale i bez něho (VCAB). Je to proveditelná bezpečná alternativa klasické revaskularizace, zbývá ještě zhodnotit jeho dlouhodobou bezpečnost a průchodnost [3]. Zvyšovat se budou i počty ostatních výkonů, i když také zde se intervenční kardiologové usilovně snaží prosadit se (perkutánní výkony jsou možné již na všech srdečních chlopních [4]). V budoucnu tedy budou kardiokirurgové operovat více chlopenních vad, největší nárůst se předpokládá u výkonů na mitrální chlopni. V USA se v období 2003–2008 očekává vzestup operací chlopní celkem asi o 14 % [5]. Prudce se ale zřejmě bude zvyšovat počet výkonů pro fibrilaci síní – „maze“ (= bludiště) operace: chirurgické incize v obou síních bránící reentry okruhům, ale hlavně ablace těchto okruhů různými metodami, jako jsou kryoablace, radiofrekvenční, mikrovlnná nebo laserová ablace, a izolace plicních žil. Tyto výkony se dnes indikují téměř výhradně jen v návaznosti na jiné operace, jakými jsou revaskularizace nebo výkony na chlopních. Předpokládá se však, že při použití minimálně invazivních technik se budou tyto operace moci provádět zcela samostatně, takže při incidenci fibrilace síní v populaci asi 1 % a při vhodnosti operačního řešení asi u 10 % jedinců s fibrilací síní je bude potřebovat značný počet pacientů [5]. Stoupat budou i počty výkonů při srdečním selhání, jako jsou chirurgické změny geometrie levé komory (např. Dorova operace), implantace pomůcek ome-

zujících dilataci srdce (např. CorCap), ale i různých přístrojů na podporu srdeční činnosti, umělých srdcí či kardiostimulátorů (biventrikulární stimulace) [6]. Celkově lze tedy shrnout, že se jako kardioanesteziologové nemusíme nedostatku práce v budoucnu prozatím obávat.

Patofyziologie ischemie a ochrany myokardu

Kardiochirurgické operace podstupují riziková pacienta s poškozeným srdcem a řadou přidružených chorob. Ochrana srdce a ostatních orgánů před možným ischemicko-reperfučním poškozením v perioperačním období proto nabývá stále více na důležitosti. Množství poznatků o dějích v průběhu ischemie a reperfuze a o možnostech ochrany před těmito inzulty se sice v poslední době explozivně zvyšuje, ale přesto není tato problematika stále úplně objasněna.

Srdce je neustále se stahující (kontrakce) a ochaňující (relaxace) sval o hmotnosti v průměru 300 g. Ke své činnosti vyžaduje nepřetržitou dodávku kyslíku a živin, z nichž se oxidativním metabolismem syntetizuje – převážně v mitochondriích (z 95 %) – adenosintrifosfát (ATP) a kreatinfosfát (CK). Srdce potřebuje denně 3,5–5,0 kg ATP [7], jiní odhadují denní obrát ATP v srdci až na 30 kg [2].

Dojde-li v důsledku porušeného koronárního průtoku a/nebo zvýšené potřeby (např. při zvýšení krevního tlaku, srdeční frekvence, teploty nebo při tělesné či emoční zátěži) k nepoměru mezi dodávkou kyslíku a živin a jejich potřebou pro srdeční stahy, nastává ischemie (termín poprvé použil Rudolf Virchow v r. 1858). Kromě nedostatku kyslíku a živin je ischemie spojena také s hromaděním zplodin metabolismu, a proto je snášena hůře než jen prostá hypoxie, tj. pouhý nedostatek kyslíku.

Srdeční svalové buňky (kardiomyocyty) nemají žádnou nebo jen minimální zásobu kyslíku, a proto se tvorba ATP v elektronovém transportním řetězci v mitochondriích při ischemii zpomaluje až zastavuje již po několika sekundách. Kompenzatorně se aktivuje anaerobní glykolýza v cytosolu, v níž se však ATP vytváří podstatně méně. Mimoto při ní vznikají laktát a vodíkové ionty, které se v buňkách hromadí. Štěpením omezených zásob ATP a kreatinfosfátu (CK) v cytosolu stoupají i koncentrace volného fosfátu a iontů hořčíku. Nepříznivé složení cytosolu inhibuje další anaerobní glykolýzu a později i metabolismus mastných kyselin v mitochondriích, takže se nedostatek energie (ATP a CK) stává kritickým.

Acidifikace cytosolu aktivuje výměník Na^+/H^+ v buněčné membráně, jehož prostřednictvím se buňky snaží upravit pokles pH. Tento výměník odstraňuje vodíkové ionty z cytosolu výměnou za sodíkové ionty z extracelulární tekutiny. Koncentrace sodíkových iontů v cytosolu proto stoupá, takže buňky otékají, protože sodíkové ionty jsou osmoticky provázány vodou. Edém se buňky snaží zmírnit činností dalšího výměníku v buněčné membráně, výměníku $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, jenž za fyziologických podmínek pomáhá

udržovat nízkou koncentraci vápníkových iontů v cytosolu tím, že je vyměňuje za sodíkové ionty z extracelulární tekutiny, které pak z buňky odčerpává sodíková pumpa (Na^+/K^+ -ATPáza). V ischemii však výměník $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ pracuje v reverzním (obráceném) modu, takže snižuje koncentraci iontů sodíku v cytosolu za cenu zvýšení nitrobuňkové koncentrace iontů vápníku. K jejímu vzestupu navíc přispívají i vápníkové kanály typu L v buněčné membráně a kvůli nedostatku energie (tj. ATP) též snížená funkce vápníkové pumpy v membráně sarkoplazmatického retikula (SERCA2a), jejímž hlavním úkolem je odstraňovat vápníkové ionty z cytosolu při ukončení kontrakce. Vysoká koncentrace iontů vápníku v cytosolu vede jednak k poruchám srdečního rytmu, a jednak k aktivaci fosfolipáz, proteáz a nukleáz, které poškozují membrány, kontraktální proteiny, cytoskeleton buněk i jádro. Překročí-li míra poškození určitou hranici, má za následek smrt buněk.

Buňky podléhají ischemii dvěma způsoby smrti – nekrózou („vražda“) nebo apoptózou (programovaná buněčná smrt, „sebevražda“). Mohou přitom „zemřít“ v důsledku prvotní ischemie a/nebo až následkem reperfuze. Při nekróze dojde k jejich otoku, ruptuře membrán (buněčné, zevní mitochondriální, sarkoplazmatického retikula) a vylití obsahu buněk a obsahu organel ohraničených těmito membránami do okolí, což může poškodit i sousedící buňky. Do takto vzniklého ložiska jsou přitahovány leukocyty, které svými produkty (volné kyslíkové radikály, enzymy) přispívají k dalšímu poškození. Poškozená tkáň se hojí vazivovou jizvou. Při apoptóze se buňky naopak smršťují, nic se z nich neuvolňuje, a proto se neobjevuje zánětlivá odpověď ani nedochází k jizvení.

Klinické projevy ischemie záleží na jejím rozsahu a trvání. Ischemická kaskáda začíná poruchou relaxace, pokračuje poruchami systolické funkce (hypokinéze až akineze začíná asi po 20 sekundách) a změnami na EKG (denivelace segmentu ST začíná též asi po 20 sekundách) a končí klinickými projevy, jakými jsou dušnost a bolest na hrudníku (objevuje se po přibližně 40 sekundách) [8]. Poruchy relaxace jsou způsobeny pomalejším odstraňováním iontů vápníku z cytosolu (prostřednictvím SERCA2a do sarkoplazmatického retikula, výměníku $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ a vápníkové pumpy extracelulárně), lze je prokázat echokardiograficky jako diastolickou dysfunkci nebo invazivním monitorováním jako vzestup konečného diastolického tlaku v komoře, respektive jako vzestup plicních tlaků levé a pravé komory, tj. tlaku v zaklínění plicních kapilár a centrálního žilního tlaku. Poruchy kontraktility jsou způsobeny acidifikací cytosolu a vzestupem koncentrace fosfátu a dochází k nim již v době, kdy se koncentrace ATP ještě nestačila významněji snížit. Považují se za adaptivní reakci, jíž se kardiomyocyty snaží snížit potřebu energie a uchovat si životaschopnost po dobu ischemie (zástava kontrakcí sniží spotřebu energie o 50 %). Příčinou elektrokardiografických projevů ischemie (elevace nebo deprese úseku ST a změny vlny T) a poruch srdečního rytmu je

kromě vysoké koncentrace iontů vápníku v cytosolu rovněž únik iontů draslíku extracelulárně ATP-senzitivními K^+ kanály, které se otevírají při nedostatku ATP. Uniklé draslíkové ionty však nejsou kvůli porušenému krevnímu toku odplavovány, takže se transmembránový potenciál postižené buňky snižuje, membrána se depolarizuje. Mezi ischemickou a zdravou oblastí proto dochází k proudění elektrického náboje (proud z poškození). Inhibice Na^+/K^+ -ATPázy v důsledku nedostatku energie navíc brání návratu iontů draslíku zpět do buněk, takže jejich koncentrace v cytosolu postupně klesá, což vede ke zkracování repolarizace. Smrt buněk se prokazuje biochemicky zvýšením plazmatických koncentrací látek normálně obsažených v buňkách, jako jsou např. fatty acid binding protein (FABP), ale zejména troponiny I nebo T či kreatinkináza (CK), nebo elektrokardiograficky přítomností vln Q.

Po krátkodobé akutní ischemii se srdce většinou zotaví bez následků, ale často může dojít i k jeho omráčení (stunning – reverzibilní postischemická kontraktilní dysfunkce přetrvávající i po dokončené perfuzi) a/nebo k arytmiím, dále k endoteliální dysfunkci vedoucí k uzavěru kapilár a fenoménu no-reflow. Omráčení je důležitým vyvolávajícím faktorem ischemické kardiomyopatie, protože opakované epizody ischemie a perfuze mohou vyústit až do srdečního selhání. Chronická částečná ischemie myokardu může vyvolat chronickou poruchu kontraktility, která se označuje jako hibernace. Podle novějšího pohledu je však příčinou hibernace opakované omráčení.

Krátkodobá ischemie může na srdce působit nejenom škodlivě, ale i příznivě, může totiž srdce připravit na další ischemii tím, že zvýší jeho odolnost. Tento jev se označuje jako ischemické přivykání (preconditioning). Poprvé ho popsali Murry et al. v roce 1986 u psů, jimž na dobu 5 minut ligovali *ramus circumflexus* levé koronární tepny, pak ligaturu povolili a postiženou oblast nechali reperfundovat zase po dobu 5 minut [9]. Toto opakovali čtyřikrát a pak tepnu uzavřeli na dobu 40 minut, po jejichž uplynutí postiženou oblast opět reperfundovali. Po čtyřech dnech zvířata utratili a při histologickém vyšetření srdce pozorovali, že přivykání zmenšilo velikost vzniklého infarktu myokardu o 75 % při srovnání s velikostí infarktu u psů kontrolní skupiny, u nichž provedli jen jednu ligaci *r. circumflexus* na 40 minut. To bylo velmi překvapivé, protože očekávali spíše větší poškození. Ochranný účinek přivykání vysvětlili snížením deplece ATP a/nebo menším nahromaděním katabolitů v průběhu 40minutové okluze [9].

Později bylo ischemické přivykání popsáno i u dalších živočišných druhů včetně člověka, a to jak v experimentálních, tak i v klinických studiích. Dnes je známo, že vyvolávající podnět, tj. krátkodobá ischemie následovaná perfuzí, aktivuje složitou kaskádu dějů probíhajících v nitru buňky, které na určitou dobu zvýší její odolnost proti ischemii. Mechanismy ischemického přivykání se v současné době intenzivně

zkoumají, nejsou však zatím zcela objasněny. Signální kaskáda pravděpodobně začíná aktivací 4 receptorů spřažených s inhibičními G proteiny účinkem acetylcholinu, adenosinu, angiotensinu II, bradykininu, katecholaminů či endorfinů nebo opioidů. Následně se aktivuje proteinkináza C, která fosforyluje další buněčné struktury, jako jsou např. ATP-senzitivní K^+ kanály v membráně kardiomyocytů a zejména v membráně mitochondrií. Na ischemickém přivykání se mimoto podílí i tvorba volných kyslíkových radikálů, protože podání jejich zametačů před první ischemií může přivykání zrušit. Vlastní ochrana srdce je pravděpodobně zprostředkována snížením akumulace vápníku v mitochondriích a nižší tvorbou volných kyslíkových radikálů při reperfuzi, ale i optimalizací tvorby ATP. Mimoto se aktivuje antiapoptotická signální dráha RISK (Reperfusion Injury Signalling Kinase), která se skládá z drah PI3-kináza (fosfatidylinositol-3-OH) - Akt (proteinkináza B) a ERK1/2 (kináza regulovaná extracelulárními receptory) [10]. Všechny tyto a další mechanismy společně brání otevření mitochondrial permeability transition pore (hlavní faktor určující letalitu ischemicko-reperfuzního poškození) a následnému zvýšení permeability vnitřní mitochondriální membrány vedoucímu k poruše funkce mitochondrií (syntéza ATP) a vylití jejich obsahu (cytochrom C a caspázy), což vede ke smrti buněk.

Klinickým korelátem ischemického přivykání je např. tzv. startovací angina pectoris, což je prodloužení doby do objevení se anginy pectoris nebo zvýšení ischemického prahu v druhém z po sobě následujících zátěžových testů. Někteří uvádějí také menší rozsah infarktu myokardu, jemuž předcházela angina pectoris, než infarktu vzniklému jako první projev ICHS bez předchozí anginy pectoris. Ischemické přivykání bylo potvrzeno i v katetrizační laboratoři nebo u kardiochirurgických operací.

Ischemické přivykání se považuje za adaptaci srdce na krátká ischemická období. Zvýšená odolnost se projeví během několika minut po první ischemii a trvá 2–3 hodiny (časné ischemické přivykání), vyžaduje totiž jen fosforylaci a translokaci (změnu polohy) některých proteinů. V roce 1993 Marber et al. však popsali další pozoruhodný jev, tzv. druhé ochranné okno („second window of protection“), které se objevilo s odstupem 12–24 hodin po první ischemii a trvalo 3–4 dny [11]. Tento jev označili jako pozdní ischemické přivykání. Srdce je při něm chráněno nejenom proti infarktu myokardu, ale i proti omráčení a dysfunkci endotelu. Pozdní ischemické přivykání je vyvoláno též aktivací proteinkinázy C, ale i proteinových tyrosinkináz a systému MAPK (mitogen-activated protein kinases). Tyto kinázy v cytosolu fosforylují nukleární faktor κB a další transkripční faktory, čímž zvýší transkripci kardioprotektivních genů, tj. syntézu kardioprotektivních proteinů jako inducibilní NO syntázy, cyklooxygenázy-2, aldoseduktázy, Mn superoxidodismutázy nebo heat shock proteinů. Pozdní ischemické přivykání snižuje velikost infarktu myokardu v experimentu asi o 50 %, je tedy méně účinné

než časné přivykání. Atraktivní by mohlo být v časném pooperačním období, kdy je riziko infarktů myokardu nejvyšší.

Definitivní léčbou ischemie je reperfuze, která však sama o sobě může k výslednému poškození také přispět. V kardiocirurgii se ukázalo, že toto poškození lze ovlivnit změnou podmínek při reperfuzi. V různých studiích se proto zkoumaly: tlak při reperfuzi, teplota, modifikace složení reperfuzátu, použití pulsatilní reperfuze apod. K přelomovému objevu došlo v roce 1993, kdy Zhao et al. posunuli ischemický podnět aktivující přivykání až na začátek reperfuze [12]. U psů podvázali *ramus interventricularis anterior* (RIA) na dobu 60 minut a pak při začátku reperfuze RIA znovu uzavřeli na 30 sekund, načež postiženou oblast reperfundovali opět po dobu 30 sekund. Toto opakovali třikrát. Zjistili, že velikost infarktu byla o 10 % menší než u kontrolní skupiny a stejně velká jako u skupiny, v níž před vlastní 60minutovou ischemií v oblasti RIA použili ischemické přivykání po dobu 5 minut s 10minutovou reperfuzí. Tento jev pojmenovali jako postconditioning.

Postconditioning zmírňuje reperfuzní poškození modifikací buněčné odpovědi na reperfuzi. Jeho mechanismus je obdobný preconditioningu, ale přesto jsou patrné některé rozdíly, takže oba jevy nelze zaměňovat. Preconditioning (ischemický i farmakologický – viz dále) vyvolává expresi genů, tj. syntézu bílkovin kódovaných těmito geny podobnou jako ve zdravém myokardu a brání aktivaci škodlivého programu remodelace (hypertrofie, apoptóza, fibróza s náchylností k poruchám rytmu, náhlé srdeční smrti a srdečnímu selhání), kdežto postconditioning sice myokard chrání, ale remodelaci zabránit nedokáže [13].

Postconditioning se v klinické praxi zřejmě uplatní snáze než preconditioning, protože se zahajuje až při začátku reperfuze. V říjnu 2005 byla publikována první klinická studie u lidí, v níž se Staatovi et al. při katetrizaci u 30 pacientů s akutním infarktem myokardu podařilo s využitím postconditioningu (4 cykly ischemie po dobu 1 minuty s reperfuzí 1 minutu zahájili do 1 minuty po obnovení průtoku infarktovou tepnou) zmenšit jeho velikost o 36 % ve srovnání s kontrolní skupinou [14].

Důležitá je skutečnost, že přivykání lze aktivovat nejenom účinkem ischemie, což je nepraktické a rizikové, ale i tělesnou zátěží (jeden z důvodů příznivého účinku cvičení na srdce), tachykardií, kardiostimulací i působením léků, jako jsou např. diazoxid (antihypertenzivum), minoxidil (antihypertenzivum, antagonist alfa receptorů sympatiku, dnes používaný jako stimulator vlasového růstu), nicorandil (otevřač K⁺ kanálů) nebo bepridil (antiarytmikum, antagonist vápníkových kanálů). Pro anesteziologa je velmi významné, že přivykání vyvolávají inhalační anestetika včetně xenonu a opioidy (zejména agonisté delta-1 receptorů). V lednu 2005 se navíc ukázalo, že izofluran v dávce 0,5–1,0 MAC podávaný na začátku reperfuze aktivuje dráhu PI3-K-Akt, a vyvolává tak i postconditioning [15].

Antiischemické účinky inhalačních anestetik popsali Bland a Lowenstein (zavedl kardioanestezii vysokými dávkami morfinu [16]) již v roce 1976, když u psa prokázali, že halotan snížil elevace ST segmentu po opakovaném přechodném uzavěru koronární tepny, protože příznivě ovlivnil vztah mezi dodávkou a spotřebou kyslíku [17]. V roce 1994 pak Lochner et al. zjistili na izolovaném srdci u krysy, že halotan snižuje poškození myokardu i u srdcí zastavených podáním kardioplegie, kdy je spotřeba kyslíku minimalizována (o 50 % v důsledku zástavy kontrakcí, o 40 % pro dekompresi, celkem o 90 % nižší než u bijícího srdce) [18]. Tento výsledek vysvětlili snížením excesivní koncentrace vápníku v cytosolu. Tytéž účinky pak byly zjištěny i u dalších inhalačních anestetik enfluranu, izofluranu, sevofluranu i desfluranu při jejich podávání v klinicky obvyklých koncentracích.

Mechanismy anestetiky indukovaného přivykání (APC) se v současnosti intenzivně zkoumají, ale v podstatě se aktivují totožné signální dráhy a efekto-ry jako u ischemického přivykání, protože ochraně myokardu lze zabránit podáním příslušných inhibitorů, jakými jsou antagonisté adenosinových receptorů, inhibitory G proteinů, zametače volných kyslíkových radikálů, inhibitory proteinkinázy C, blokátory ATP senzitivních K⁺ kanálů a inhibitory cyklooxygenázy-2 (tyto látky, coxiby, jsou pro vysoké riziko infarktů myokardu kontraindikovány u pacientů s ICHS [19]). Výhodou je, že APC je srovnatelně účinné jako ischemické přivykání (snižuje velikost infarktu o 75 %) a nevyžaduje přitom předchozí ischemii. Podstatné je rovněž to, že kardioprotektivní účinek přetrvává i po eliminaci inhalačních anestetik z organismu a že se projevuje i v jiných orgánech než jenom v srdci, např. v endotelu cév, ale i v mozku, plicích, ledvinách, játrech a ve střevě [20].

Klinická použitelnost anestetiky indukovaného přivykání je prozatím omezena především na kardiocirurgii, protože přivykání je třeba zahájit před začátkem ischemie. U starších pacientů (nižší schopnost vyrovnat se s účinkem volných kyslíkových radikálů) nebo u diabetiků léčených perorálními antidiabetiky (PAD) sulfonylureového typu (působí prostřednictvím ATP-senzitivních K⁺ kanálů v pankreatu) může být schopnost přivykání omezena, což se může odrazit ve vyšším riziku ischemických příhod. Někdy se proto doporučuje podávání PAD před operací ukončit a pacienty převést na léčbu inzulinem [21], jenž různými mechanismy (např. snížením glykémie ovlivněním dráhy PI-3K-Akt) sám působí kardioprotektivně [22], nebo je možné používat PAD 3. generace (glimepirid, jenž stimuluje PI-3K-Akt a zvyšuje tvorbu NO) [23].

Klinický význam APC zatím pouze naznačují, ale dosud bohužel definitivně nepotvrzují studie provedené u kardiocirurgických pacientů, protože jen u nich je možné přesně předvídat začátek a konec ischemie (tj. naložení, respektive sejmutí příčné svorky). Nejzajímavějším výsledným parametrem pro všechny (paci-

enty, lékaře i managery) je samozřejmě úmrtnost a její ovlivnění. Problémem je, že ke zjištění vlivu APC na mortalitu (je-li v současné době mortalita plánovaných aortokoronárních bypassů asi 2 %) by bylo třeba asi 5000 pacientů, budeme-li za významnou změnu pokládat pokles mortality o 50 %, tj. na 1 %. Takovou studii je obtížné provést, a proto se většinou zkoumá jen vliv APC na jiné zástupné parametry.

Klinicky významným ukazatelem může být doba hospitalizace na jednotce intenzivní péče. De Hert et al. studovali vliv anesteziologické techniky na délku hospitalizace na jednotce intenzivní péče a v nemocnici u 320 pacientů ve 4 skupinách podstupujících plánovaný aortokoronární bypass (propofol nebo midazolam nebo sevofluran nebo desfluran, vždy doplněno podáváním remifentanilu) [24]. Při vědomí, že tyto parametry jsou ovlivněny i řadou dalších faktorů vůbec nesouvisejících s kvalitou ochrany myokardu, považovali délku hospitalizace na JIP > 48 hodin za známku komplikovaného zotavení. Zjistili, že počet pacientů hospitalizovaných na JIP 48 hodin byl významně nižší v obou skupinách, v nichž bylo použito inhalačních anestetik, než ve skupinách, kde podávali nitrožilní anestetika. Mnohorozměrnou logistickou regresí odhalili, že příčinami prodloužené hospitalizace na JIP byly fibrilace síní, nutnost inotropní podpory > 12 hodin a vzestup koncentrace troponinu I > 4 ng/ml, což posuzovali jako významné poškození myokardu. Koncentrace troponinu I po operaci a nutnost inotropní podpory > 12 hodin byly v obou skupinách s inhalačními anestetiky významně nižší, zatímco ve výskytu fibrilace síní nebyl mezi skupinami významný rozdíl. Tyto výsledky nasvědčují tomu, že kratší doby pobytu na JIP i v nemocnici mohou souviset s lepší ochranou myokardu.

V novější studii Garcii et al. zkoumali účinky farmakologického přivykání sevofluranem na koronární příhody u pacientů podstupujících plánovanou aortokoronární revaskularizaci přesahující dokonce i dobu hospitalizace [25]. Sedmdesát dva pacientů anestetizovaných propofolem, opioidy a svalovými relaxancií randomizovali do dvou skupin – aktivní (sevofluran v koncentraci 4 % byl podáván po dobu 10 minut po zahájení mimotělního oběhu) a placebové – a sledovali počet nežádoucích srdečních příhod během jednoho roku po propuštění z nemocnice. Farmakologické přivykání sevofluranem snížilo incidenci pozdních (do 12 měsíců po operaci) srdečních příhod (úmrť, nefatální infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, koronární angioplastika, chirurgická revaskularizace, poruchy srdečního rytmu vyžadující hospitalizaci a nová epizoda srdečního selhání) ze 17 % (u 6 pacientů ze 35 v placebové skupině) na 3 % (u 1 pacienta ze 37 v sevofluranové skupině), a tím významně zlepšilo jednorocní přežití bez příhod.

Závěrem lze shrnout, že všechna inhalační anestetika mají kardioprotektivní účinky nezávislé na ovlivnění rovnováhy mezi dodávkou a spotřebou kyslíku v myokardu. Vyvolávají jednak stav vyšší tolerance vůči ischémii (preconditioning), ale oslabují

i reperfuční poškození (postconditioning). Dosud však není jasné, jaké dávky jsou k vyvolání těchto účinků nezbytné, kdy se má s jejich podáváním začít a kdy skončit, zda jsou mezi jednotlivými inhalačními anestetiky rozdíly a jaký přínos budou znamenat jejich kardioprotektivní účinky pro pacienty s ICHS, kteří podstupují nekardiokirurgické výkony. Kardioprotekce účinkem inhalačních anestetik se však zřejmě jednou stane běžnou a neoddělitelnou součástí revaskularizačních výkonů [26]. Do budoucna se navíc můžeme těšit i na výsledky výzkumu účinků přímého nitrožilního nebo nitrokoronárního podání inhalačních anestetik adjustovaných v lipidové emulzi [27].

Literatura

1. Sjezd ČSKVCH Brno, 11.–12. 11. 2004. Dostupný na www.cskvch.cz (poslední přístup 2. 11. 2005).
2. **Hearse, D. J.** *Metabolické přístupy k ischemické chorobě srdeční a její léčbě*. 1. vyd. Praha : Praha Publishing, spol. s r. o., 2002, s. 80, ISBN 80-9021140-4-5.
3. **Vicol, C., Reichart, B., Eifert, S. et al.** First Clinical Experience with the VSTENT: A Device for Direct Left Ventricle-to-Coronary Artery Bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 2005, 79, p. 573–579.
4. **Mitka, M.** Neinvazivní výkony na srdečních chlopních jako alternativa k operacím. *J. Amer. med. Ass.* (čes. a slov. vyd.), 2005, 13, s. 442–443.
5. **Pennington, G. D.** The Impact of New Technology on Cardiothoracic Surgical Practice. *Ann. Thorac. Surg.*, 2006, 81, p. 10–18.
6. **Kettner, J., Pirk, J., Netuka, I. et al.** Použití mechanické srdeční podpory – první zkušenosti v České republice. *Čas. Lék. čes.*, 2005, 144, s. 38–42.
7. **Opie, L. H., Lopaschuk, G. D.** *Fuels: Aerobic and Anaerobic Metabolism*. In Opie, L. H. *Heart Physiology. From Cell to Circulation*. 4. ed., Philadelphia : Lippincott Williams&Wilkins, 2004, p. 648, ISBN 0-7817-4278-1.
8. **Opie, L. H., Heusch, G.** *Lack of Blood Flow: Ischemia and Angina*. In Opie, L. H. *Heart Physiology. From Cell to Circulation*. 4. ed., Philadelphia : Lippincott Williams&Wilkins, 2004, p. 648, ISBN 0-7817-4278-1.
9. **Murry, C. E., Jennings, R. B., Reimer, K. A.** Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986, 74, p. 1124–1136.
10. **Hausenloy, D. J., Yellon, D. M.** New directions for protecting the heart against ischaemia – reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway. *Cardiovascular Research*, 2004, 61, p. 448–460.
11. **Marber, M. S., Latchman, D. S., Walker, J. M., Yellon, D. M.** Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation*, 1993, 88, p. 1264–1272.
12. **Zhao, Z. Q., Corvera, J. S., Halkos, M. E. et al.** Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2003, 285, p. 579–588.
13. **Lucchinetti, E., da Silva, R., Pasch, T. et al.** Anaesthetic preconditioning but not postconditioning prevents early activation of the deleterious cardiac remodelling programme: evidence of opposing genomic responses in cardioprotection by pre- and postconditioning. *Br. J. Anaesth.*, 2005, 95, p. 140–152.
14. **Staat, P., Rioufol, G., Piot, Ch. et al.** Postconditioning the Human Heart. *Circulation*, 2005, 112, p. 2143–2148.

15. Chiari, P. C., Beinengraeber M. W., Pagel, P. S. et al. Isoflurane protects against myocardial infarction during early reperfusion by activation of phosphatidylinositol-3-kinase signal transduction: evidence for anesthetic-induced post-conditioning in rabbits. *Anesthesiology*, 2005, 102, p. 102–109.
16. Lowenstein, E., Hallowell, P., Levine, F. H., et al. Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. *N. Engl. J. Med.*, 1969, 281, p. 1389–1393.
17. Bland, J. H., Lowenstein, E. Halothane-induced decrease in experimental myocardial ischemia in the non-failing canine heart. *Anesthesiology*, 1976, 45, p. 287–293.
18. Lochner, A., Harper, I. S., Salie, R. et al. Halothane protects the isolated rat myocardium against excessive total intracellular calcium and structural damage during ischemia and reperfusion. *Anesth. Analg.*, 1994, 79, p. 226–233.
19. Nussmeier, N. A., Whelton, A. A., Brown, M. T. et al. Complications of the COX-2 Inhibitors Parecoxib and Valdecoxib after Cardiac Surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, p. 1081–1091.
20. Buchinger, H., Grundmann, U., Ziegeler, S. Myocardial preconditioning with volatile anesthetics. General anesthesia as protective intervention? *Anesthesist*, 2005, 54, p. 861–870.
21. Forlani, S., Tomai, F., De Paulis, R. Preoperative shift from glibenclamide to insulin is cardioprotective in diabetic patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*, 2004, 45, p. 117–122.
22. Jonassen, A.K., Mjos, O.D., Sack, M.N. p70s6 kinase is a functional target of insulin activated Akt cell-survival signaling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, 315, p. 160–165.
23. Ueba, H., Kuroki, M., Hashimoto, S. et al. Glimepiride induces nitric oxide production in human coronary artery endothelial cells via a PI3-kinase-Akt dependent pathway. *Atherosclerosis*, 2005, 83, p. 35–39.
24. De Hert, S.G., Van der Linden, P.J., Cromhecke, S. et al. Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 2004, 101, p. 9–20.
25. Garcia, C., Julier, K., Bestmann, L. et al. Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br. J. Anaesth.*, 2005, 94, p. 159–165.
26. Lehmann, A., Boldt, J., Isagro, F. Cardioprotective anesthesia in patients undergoing coronary surgery: fact or fiction? *Future Cardiology*, 2005, 1, p. 161–165.
27. Chiari, P.C., Pagel, P.S., Tanaka, K. et al. Intravenous emulsified halogenated anesthetics produce acute and delayed preconditioning against myocardial infarction in rabbits. *Anesthesiology*, 2004, 101, p. 1160–1166.

Adresa pro korespondenci:

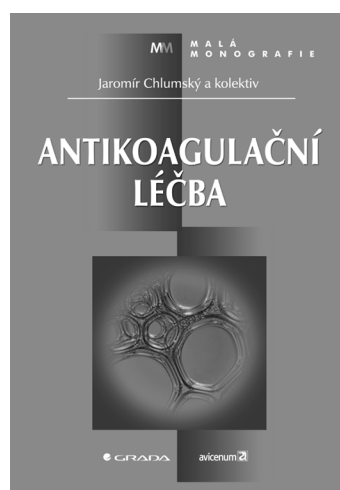
MUDr. Michal Horáček

KAR FN v Motole

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail: michal.horacek@fnmotol.cz



ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA

J. Chlumský a kolektiv

Kniha pojednává o antikoagulační léčbě: heparinem, nízkomolekulárním heparinem a warfarinem. V knize je obsažena farmakologie a farmakokinetika těchto preparátů a základy koagulační kaskády a koagulačního monitorování. Velký důraz je kladen na klinické indikace antikoagulační léčby se stručným klinickým popisem jednotlivých chorob, u kterých je léčba indikována, praktické vedení antikoagulační léčby a komplikace. Zmíněny jsou i lékové a potravinové interakce. Zaměřením se jedná o praktickou postgraduální učebnici. Autorský kolektiv je složen ze 6 pracovníků interní kliniky FN Motol Praha.

Vydala Grada Publishing v roce 2005, ISBN 80-247-9061-0, 224 stran, 265 Kč.

Publikaci můžete objednat na adrese: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz