

Павлов О.О., Луцик С.А.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

## Кардіопротективний ефект інгаляційних анестетиків

**Резюме.** На сьогодні є різниця між експериментальними даними на тваринах і клінічними результатами у пацієнтів кардіохірургічного і загальнохірургічного профілю. Протективна дія інгаляційних анестетиків ґрунтується на тих самих шляхах, що закладають основу захисту від ішемічного прекодиціонування. Наведено експериментальні дані щодо провідної ролі севофлурану й ізофлурану в активації мітохондріальних  $K^+$ -каналів молекули аденозинтрифосфату аналогічно до того, що природним чином відбувається при ішемічному ураженні. Також в експерименті показано, що інгаляція севофлураном поліпшувала відновлення скоротливості міокарда до 67 % порівняно з 28 % у контрольній групі. Інший механізм кардіопротекції полягає у зміні активності мітохондріального переходу модуляції й активації цитокінів, що є ключовим внутрішньоклітинним сигнальним шляхом апоптозу. Наступний механізм кардіопротекції при використанні інгаляційних анестетиків — це зміна позаклітинного сигналу кіназ. Надано висновки клінічних досліджень щодо застосування інгаляційних анестетиків. Збереження мітохондріального споживання кисню вказує на кардіопротективний ефект внаслідок дії ізофлурану. Клінічні дослідження визначають, що сила стиснення шлуночків була значно поліпшена в групі севофлурану (з 53 до 85 %) і в групі десфлурану (з 53 до 86 %). Майбутні дослідження повинні оцінити найбільш оптимальний анестетик, його концентрацію та протокол для кращого кардіопротекторного ефекту.

**Ключові слова:** серцева недостатність; інгаляційні анестетики; анестезія

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідницької роботи кафедри анестезіології, інтенсивної терапії, трансфузіології та гематології Харківської медичної академії післядипломної освіти за темою «Оптимізація комбінованої анестезії при оперативних втручаннях» (номер державної реєстрації 0112U000982).

Інгаляційні анестетики (ІА) є газами, що використовуються для індукції та підтримання загальної анестезії, з характерним швидким початком дії і швидким відновленням. ІА мають певні переваги при широкому колі клінічних ситуацій, таких як зниження кількості ішемічних уражень у пацієнтів з гострим інсультом або черепно-мозковою травмою [2, 3], захист нирок при ішемічно-реперфузійному ушкодженні травматичного походження, зниженні рівня креатиніну плазми та

клінічному прояві ниркового некрозу [4–9]. Деякі з ІА, такі як ізофлуран, десфлуран і севофлуран, продемонстрували кардіопротективний ефект шляхом зниження або запобігання ішемії міокарда як в інтраопераційному, так і в післяопераційному періоді [10]. Водночас використання ІА пов'язано з депресією серцевої скоротливості та вазодилатацією, що можуть сприяти інтраопераційній гіпотензії, потенційно порушуючи баланс між постачанням міокарда киснем і потребою в ньому та реалізацією цього дисбалансу в ішемію міокарда [5]. Як результат, у деяких випадках клініцисти вважають доцільним обмежувати або уникати використання ІА у пацієнтів, які перенесли аортокоронарне шунтування (АКШ). Наприклад, близько 40 % італійських центрів хірургії серця повідомили про використання ІА у менше ніж 25 % своїх пацієнтів з АКШ [11]. За даними

метааналізу лікарень Франції було встановлено, що майже половина пацієнтів з АКШ були прооперовані в умовах тотальної внутрішньовенної анестезії [12]. Додатково встановлено, що використання ІА пов'язано з гіршими результатами лікування в підгрупі пацієнтів з вихідною серцевою недостатністю, або її загостренням у післяопераційному періоді, або клінічними проявами серцево-судинної нестабільності [13]. Деякі автори наполягають, що швидка індукція в наркоз шляхом ІА може подовжити інтервал QT [14], викликати у пацієнтів почуття занепокоєння і навіть ризик фібриляції шлуночків як клінічний прояв гострої ішемії міокарда.

У випадку, коли відбувається ішемія, міокард продовжує функціонувати, використовуючи свої запаси глікогену. Однак, якщо період ішемії продовжується протягом більше ніж 15 хвилин, тканини міокарда піддаються некротичному процесу, що призводить до необоротного ушкодження тканин [15]. Прекондиціонування — це процес, за допомогою якого певний рівень травми, що заподіюється органу чи тканинам, забезпечує захист у разі більш вираженого процесу. Початковий короткий вплив нетривалої ішемії спрямовує відповідь у бік зменшення скоротливості кардіоміоцитів протягом кількох секунд і зупинки виникнення некрозу тканин протягом перших кількох хвилин [16], що призводить до економії енергії, яка допомагає захистити тканини міокарда за рахунок зменшення кількості тканин, що піддалися некрозу. Прекондиціонування ішемізованого серця веде до фатального результату, оскільки порушення серцевого ритму має безпосередні наслідки для всього організму — дисбаланс системного кровообігу, ушкодження головного мозку, ниркова недостатність, набряк легень та ін. Експериментальні клінічні дослідження показали, що ішемічне прекодиціонування зменшує площину інфаркту серцевого м'яза, викликаного ішемією міокарда [17–20]. Додаткові дослідження уточнили кілька шляхів внутрішньоклітинної передачі сигналу до вогнища ішемічного прекодиціонування. Головною метою всіх цих шляхів є підвищення чутливості до  $K^+$ -каналу аденозинтрифосфату (КАТФ).  $K^+$ -канали молекули АТФ розташовані на мітохондріальних, сарколемних і ядерних мембранах кардіоміоцитів, а також знаходяться в головному мозку, клітинах підшлункової залози, скелетних і гладких м'язів, нейронах [21]. Активація мітохондріальних  $K^+$ -каналів молекули АТФ призводить до продукції активних форм кисню (АФК), що активують кінази. Внаслідок кардіопротекції [22] початкове збільшення АФК сприяє активації цитокінів, таких як протеїнкіназа С (ПК-С) і тирозинкіназа (ТК), що відкривають мітохондріальні  $K^+$ -канали молекули АТФ, що ведуть до зниження концентрації АФК. Отже, початкове зростання АФК стимулює ішемію та спричинює активацію шляхів, спрямованих на зниження концентрації АФК. Крім того, активація й експресія  $K^+$ -каналів

молекули АТФ сприяє зменшенню потенціалу скоротливості та збереженню енергії, що є захисним шляхом збереження серцевої тканини [23].

Ішемічне ушкодження викликає реперфузійне ушкодження, коли кровотік відновлюється до зони ішемії. Процес реперфузії призводить до вираженого накопичення  $Ca^{2+}$  (внаслідок ушкодження мембрани клітин), що спричиняє посилення мітохондріального переходу (МП) і, в свою чергу, дезінтеграцію мітохондріальної мембрани, розщеплення окисного фосфорилування, виснаження АТФ і загибель клітин. Ішемія також веде до перетворення ксантиндегідрогенази на ксантинооксидазу в кардіоміоцитах через нестачу кисню для обміну речовин. Ксантинооксидаза спричиняє накопичення гіпоксантину [24]. Після реперфузії ксантинооксидаза засвоює гіпоксантин, що призводить до перувиробництва АФК. Цей феномен сприяє ушкодженню тканини і формуванню супероксидних радикалів, які в подальшому ушкоджують ці тканини і викликають поступове формування систолічної дисфункції.

Протективна дія ІА ґрунтується на тих самих шляхах, які закладають основу захисту від ішемічного прекодиціонування. Zaugg і співавт. [25] підтвердили кардіопротективний ефект ізофлурану та севофлурану при ішемії міокарда. Автори констатували зменшення ішемічного ураження залежно від дози ІА. Шляхом використання мітохондріального КАТФ (5-ND) і блокатора  $K^+$ -каналів молекули АТФ сакролеми (HMR-1098) вони показали, що ізофлуран і севофлуран підвищують активність мітохондріального КАТФ-каналу, але не впливають на активність КАТФ-каналів у сарколемі. Zaugg і співавт. [12] пояснили цей факт тим, що севофлуран та ізофлуран відіграють провідну роль в активації мітохондріальних  $K^+$ -каналів молекули АТФ аналогічно до того, як природним чином відбувається при ішемічному ураженні. Ця група дослідників показала поліпшення результатів лікування у вигляді зниження частоти ішемії серця і частоти розвитку застійної серцевої недостатності при операціях аортокоронарного шунтування в умовах анестезії севофлураном порівняно з плацебо [6]. Тим не менш не ясно: такий ефект визначався лише дією ІА або був пов'язаний із прекодиціонуванням внаслідок оклюзії коронарних судин [7]. Warltier та ін. продемонстрували краще відновлення функції міокарда після 15 хвилин оклюзії коронарної артерії, коли ІА використовували до оклюзії [2]. В експерименті на собаках було продемонстроване відновлення функції міокарда протягом 5 хвилин після реперфузії при використанні галотану й ізофлурану. У собак, яким не проводили попередню інгаляцію галотану або ізофлурану, виявлено зниження функції міокарда на 50 % щодо вихідного рівня. Подальші дослідження показали подібний тип кардіопротекції при ішемії і дисфункції міокарда з використанням севофлурану, десфлурану й енфлурану [1]. Piriou та співавт. [13] в експериментальній роботі довели,

що попередня інгаляція десфлурану має виражений захисний ефект при ішемічному ураженні серця, тоді як використання севофлурану, галотану й ізофлурану ніяк не впливало на функціонування міокарда. Однак в інших моделях з використанням севофлурану попередня інгаляція цього ІА забезпечувала кардіопротекцію в експериментальних тварин [2–9].

Кілька ключових механізмів були ідентифіковані як посередники в кардіопротективній дії ІА. Серед них було визначено активацію  $K^+$ -каналів молекули АТФ, посилення МП і цитокінів. Показано, що відкриття  $K^+$ -каналів молекули АТФ на поверхні мітохондрії призводить до генерації АФК [22]. В експериментальному дослідженні Ruijter і співавт. [14] було продемонстроване кардіопротекторну дію севофлурану, що відбувалась через активацію ПК-С і впливала на відкриття  $K^+$ -каналів молекули АТФ на поверхні мітохондрії. В основі моделі було покладено визначення функціональної активності міокарда щура, який піддався ішемії з подальшою реперфузією тривалістю 60 хвилин, як аналогія клінічного стану після інфаркту міокарда. Інгаляція севофлураном поліпшувала відновлення скоротливості міокарда до 67 % порівняно з 28 % в контрольній групі. Однак, коли застосовували інгібітор КАТФ-каналу (5-ND) поряд з інгаляцією севофлураном було констатоване відновлення скоротливості міокарда лише на 31 %. Застосування поглинача АФК і інгаляції севофлурану призводило до відновлення скоротливості міокарда лише на 33 %. Ці дані показують, що обидва шляхи —  $K^+$ -канали молекули АТФ і АФК беруть участь у формуванні захисного механізму севофлурану. Maginovic і співавт. [15] висловили припущення, що активація  $K^+$ -каналів молекули АТФ на поверхні сарколеми відіграють роль ефектора попередньої обробки сигналу, в той час як  $K^+$ -канали молекули АТФ на поверхні мітохондрії є пусковим механізмом і ефектором цього ланцюга. Таке припущення базується на результатах експерименту, в основі якого лежить факт зменшення кардіопротективного захисту при застосуванні 5-ND (блокатор КАТФ мітохондрії) та NMR-1098 (блокатор КАТФ сарколеми) в умовах інгаляції севофлурану. Водночас, якщо NMR-1098 (блокатор КАТФ сарколеми) було застосовано протягом усього терміну експерименту, а не під час тільки попередньої інгаляції севофлурану, захисний ефект ІА був нівельований.

Rigou і співавт. [13] зазначали, що функціонування  $K^+$ -каналів молекули АТФ також пов'язане з функціонуванням МП. В експерименті авторами було висловлено припущення, що при ішемічному прекодиціонуванні застосування ІА затримує відкриття МП. Затримка у відкритті МП відіграє кардіопротективну роль внаслідок того, що при активації МП відбувається набряк у мітохондріях, що викликає колапс внутрішньої мембрани мітохондрій, роз'єднання ланцюга перенесення електронів і вивільнення цитохрому поряд із роз-

витком інших процесів апоптозу. Використання 5-ND (блокатор КАТФ мітохондрії) скасовує поліпшену толерантність до кальцій-індукованого МП, що свідчить про ймовірний зв'язок між шляхами МП і КАТФ.

Інший механізм кардіопротекції полягає у зміні активності МП модуляції й активації цитокінів, що є ключовим внутрішньоклітинним сигнальним шляхом апоптозу. Raphaeli та співавт. [16] в експерименті виявили зниження відсотка кількості ядер з ознаками апоптозу при використанні інгаляції ізофлурану у моделі фрагментації ДНК методом TUNEL. Крім того, аналіз МП-модуляції і його активної форми шляхом фосфорилування в експерименті ішемії і реперфузії показав перевагу в кількості активованих форм у групі з використанням ізофлурану проти групи з використанням вортманіну (інгібітор активації цитокінів). Крім того, застосування вортманіну скасовувало кардіопротективний ефект попередньої інгаляції ізофлураном, що підтверджувало фосфорилування МП-модуляції як механізму кардіопротекції.

Наступний механізм кардіопротекції при використанні ІА полягає в зміні позаклітинного сигналу кіназ. Toma та співавт. [17] в експерименті зі щурами і моделюванням ішемії та реперфузії визначали усунення ефекту кардіопротекції після попередньої інгаляції десфлурану в групі із застосуванням інгібітору PD98059. Одночасно попередня інгаляція десфлурану значним чином відображалась на кардіопротекції. Додатковим висновком експериментальної роботи було визначення активації шляхом фосфорилування позаклітинних кіназ як модуляторів захисних ефектів травмування міокарда. Математичний аналіз виявив зростання кількості фосфорильованих позаклітинних кіназ після інгаляції десфлурану протягом 10 хвилин після моделювання інфаркту міокарда. Однак їх концентрація знижувалась після другої інгаляції десфлурану через 25 хвилин після моделювання інфаркту міокарда. Незважаючи на те, що позаклітинні кінази є ефектором АФК, опосередкованим шляхом було виявлено, що процес фосфорилування (активація) позаклітинних кіназ не був залежним від концентрації АФК. Введення шурам калфостину С (інгібітор АФК) не впливало на фосфорилування позаклітинних кіназ. Ці результати ілюструють, що позаклітинні кінази мають кардіопротективний ефект, що є дозозалежним: при зростанні концентрації ІА він зникає. Такий висновок на підставі експериментальної роботи має значний практичний результат, що підкреслює важливість протоколів проведення інгаляційної анестезії в клінічних умовах.

Крім того, застосування ІА тісно пов'язане з  $Ca^{2+}$  проникністю мембран, що відбувається із залученням ядерного фактора кВ (ЯФ-кВ). An і співавт. [18] у своїй праці виміряли концентрацію  $Ca^{2+}$  за допомогою флуоресценції і визначили, що попередня інгаляція севофлураном поліпшувала ко-

ронарний кровотік і знижувала  $\text{Ca}^{2+}$  навантаження під час систоли. Інший результат роботи полягав у зниженні руйнування саркоплазматичного ретикулуму  $\text{Ca}^{2+}$ -циклічних білків. Зниження  $\text{Ca}^{2+}$  в систолу є прямим кардіопротективним ефектом, оскільки в період реперфузії його надмірне накопичення призводить до необоротних ушкоджень міокарда. Накопичення  $\text{Ca}^{2+}$  після ішемії сприяє активації ядерного фактора  $\text{kB}$ , що викликає вивільнення медіаторів запалення. Подальші дослідження показали збереження циклічного білка кальцію після інгаляції ІА при моделюванні інфаркту міокарда з ішемією-реперфузією [5]. Konia та співавт. [19] вивчали гальмування ядерного фактора  $\text{kB}$  у щурів, які були інгальовані севофлураном. Однак залишаються до кінця не вирішеними питання участі ядерного фактора  $\text{kB}$  в умовах інгаляційної анестезії і безпосередньо пов'язані з анестезією клінічні ефекти.

Незважаючи на значущі експериментальні дані, застосування ІА в клінічній практиці залишається спірним. Кардіохірургія є підходящою моделлю для вивчення ІА, проте введення інших анестетиків під час операції на серці теж може впливати на результати дослідження, тому інтерпретація таких даних є суперечливим питанням. Клінічні дослідження ІА у пацієнтів, які перенесли операцію на серці, особливо АКШ, підтверджують їх позитивний ефект на зменшення частоти інфаркту міокарда, вивільнення тропоніну, тривалості перебування в стаціонарі та летальності [2, 9, 20]. У дослідженні Guagacino і співавт. [20], Месо і співавт. [2] доведено, що використання десфлурану було пов'язано з меншим підвищенням біохімічних маркерів ушкодження міокарда порівняно з тотальною внутрішньовенною анестезією в післяопераційному періоді. На відміну від цього De Hert і співавт. [21] не знайшли різниці в концентрації біохімічних маркерів ушкодження міокарда у пацієнтів, які отримували десфлуран або севофлуран порівняно з тими, хто отримував тотальну внутрішньовенну анестезію в післяопераційному періоді. Проте пацієнти, які отримували ІА, мали низьку тривалість перебування в стаціонарі та низьку летальність упродовж першого року після операції [3]. У ретроспективному дослідженні, що включає понад 10 000 пацієнтів кардіохірургічного профілю, застосування ІА було пов'язане з кращими результатами лікування у пацієнтів, які перенесли планову операцію. Однак у хворих із тяжкою передопераційною ішемією міокарда або серцево-судинною нестабільністю використання ІА було пов'язано з гіршим результатом порівняно з пацієнтами, які отримували тотальну внутрішньовенну анестезію [13]. У дослідженні Vignati та співавт. [22] надано докази, що підтримують позитивний ефект від використання ІА [11] у пацієнтів кардіохірургічного профілю. Amgi та співавт. визначали позитивний вплив ІА ізофлурану порівняно з тотальною внутрішньовенною анестезією [9]. Міжнародний консенсус надав експертну підтримку щодо пере-

важного використання ІА у пацієнтів, які мають гемодинамічну стабільність кардіохірургічного профілю [6], як засобу для зменшення ушкодження міокарда і летальності. Цей консенсус дійшов висновку про необхідність подальших рандомізованих контрольованих випробувань використання ІА пацієнтами кардіохірургічного профілю.

Деякі ключові механізми були вивчені за допомогою ліків, що є антагоністами іонних каналів. Jiang і співавт. [23] використовували клітини м'язів шлуночків людини, які не підходили для пересадки як донори, для дослідження наявності активності  $\text{K}^+$ -каналів молекули АТФ у мітохондріях у тканинах людини. Додаючи 5-HD (інгібітор КАТФ-каналів), автори відзначали, що модуляція  $\text{K}^+$ -каналів молекули АТФ аналогічна виявленій раніше модуляції експериментальних тварин. Уведення 5-HD (інгібітор КАТФ-каналів) знижувало активність мітохондріальних  $\text{K}^+$ -каналів молекули АТФ у групі дослідження. В іншій групі використання ізофлурану збільшувало активність мітохондріальних  $\text{K}^+$ -каналів молекули АТФ і збільшувало піковий потік через них. Подальші клінічні дослідження показали, що АФК беруть активну участь в кардіопротекції.

У дослідженні Mio і співавт. [24] було висловлено припущення, що  $\text{K}^+$ -канали молекули АТФ беруть участь у кардіопротекції внаслідок дії ІА, тому що їх результати продемонстрували зменшення стрес-індукованої загибелі клітин при інгаляції ізофлурану. Ізофлуран зберігає мітохондріальне споживання кисню, яке було ініційовано піруватмалатом і прискорене аденозином. Збереження мітохондріального споживання кисню вказує на кардіопротективний ефект внаслідок дії ізофлурану. Крім того, автори відзначили, що ізофлуран реалізував захисний механізм через активацію  $\text{K}^+$ -каналів молекули АТФ сарколеми. Застосування HMR-1098 (інгібітор КАТФ сарколеми) зменшувало кардіопротективний ефект ізофлурану в показнику загибелі клітин від 21 % (без HMR-1098) до 41 % (з HMR-1098).

Hanouz і співавт. [25] вивчали роль АФК у кардіопротективній дії при інгаляції севофлурану і десфлурану біопсійного матеріалу людини правого передсердя. Дослідженню підлягала сила скорочення в кожній експериментальній групі: контроль, з інгаляцією севофлураном і десфлураном. Сила стиснення шлуночків була значно поліпшена в групі севофлурану (з 53 до 85 %) і в групі десфлурану (з 53 до 86 %). Автори дійшли висновку, що АФК повинні відігравати певну роль у кардіопротекторному механізмі та запускатися при застосуванні ІА. Шляхи кардіопротекції у людини оцінювали за допомогою досліджень у пробірці, проте у перспективі в природних умовах подальші дослідження необхідні для остаточного встановлення впливу ІА на стан пацієнтів із групи ризику ішемії міокарда.

Клінічно значущі ефекти депресії міокарда при використанні ІА проявляються в знеболювальних

концентраціях [7]. Ці ефекти можуть сприяти кардіопротекторному ефекту, але особливості необхідно враховувати у пацієнтів з вихідною тяжкою серцевою дисфункцією. На додаток до ефекту депресії, при використанні ІА в значних концентраціях виникає розширення кровоносних судин, що може робити внесок у нестабільність гемодинаміки у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Крім того, деякі дослідження показали, що використання ІА може подовжити інтервал QT [8–10]. Подовження тривалості цього інтервалу збільшує ризик у пацієнтів з фібриляцією шлуночків [6, 7]. Незважаючи на це, використання ІА є безпечним у пацієнтів з тривалим QT-синдромом [11, 12]. Також дослідження показали, що використання ІА подовжує інтервал QT, випадків шлуночкової аритмії було менше в підгрупі хворих, яким проведено анестезію севофлураном, порівняно з тими пацієнтами, кому проводили анестезію пропофолом [13]. Інші дослідження у пацієнтів, які перенесли АКШ, не повідомляють про збільшення частоти шлуночкової аритмії після використання ІА [4, 6, 13]. Крім того, дослідження на тваринах показують, що використання ІА забезпечує антиаритмічний ефект [14–16].

Zangrillo та співавт. [26] недавно показали, що кардіопротективний ефект не пов'язаний з використанням ІА у пацієнтів некардіохірургічного профілю. Це дослідження доводить, що у пацієнтів без серцево-судинної патології немає ніякого зниження вивільнення тропоніну в післяопераційному періоді. Так само, Piriou та співавт. [13] у рандомізованому дослідженні не знайшли суттєвих відмінностей при використанні ІА у пацієнтів, які перенесли АКШ. У той час як DeHert і співавт. [21] у багатоцентровому рандомізованому дослідженні з вивченням понад 400 пацієнтів не виявили ніяких відмінностей в маркерах ушкодження серця у пацієнтів з АКШ, які отримували ІА, порівняно з внутрішньовенним наркозом. Bignami та співавт. не знайшли позитивного впливу від інгаляційної севофлурану у пацієнтів з патологією мітрального клапана [22]. Метааналіз досліджень, що включають понад 6200 пацієнтів, які перенесли операцію некардіологічного профілю, не виявив достеменної різниці в частоті післяопераційного інфаркту міокарда або летальності при різних видах анестезії та анестезіологічної техніки [10]. Проте Vassuoni та співавт. повідомили про сприятливий ефект застосування ІА порівняно з анестезією пропофолом [27]. Вони виявили, що застосування ІА було пов'язано з меншою кількістю випадків ішемії міокарда і вивільнення тропоніну у 126 пацієнтів з судинною патологією. Рекомендації Американського коледжу кардіологів/Американської асоціації серця стверджують, що гемодинамічно стабільні пацієнти мають мінімальний ризик розвитку інфаркту міокарда у випадках застосування як базис-анестезія ІА [22].

Отже, сьогодні наявна різниця між експериментальними даними на тваринах і клінічними

результатами у пацієнтів кардіохірургічного і загальнохірургічного профілю. Майбутні дослідження повинні оцінити найбільш оптимальний анестетик, його концентрацію і протокол для кращого кардіопротекторного ефекту. Крім того, комплексна модель повинна об'єднувати всі механізми, оцінені досі. Кілька інших механізмів реалізації кардіопротекції потребують подальшого дослідження.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Whalen F.X. *Inhaled anesthetics: an historical overview* / Whalen F.X., Bacon D.R., Smith H.M. // *Best Practical Rescue Clinical Anaesthesiology*. — 2015. — V. 19. — P. 323-330.
2. Yung L.M. *Sphingosine kinase 2 mediates cerebral preconditioning and protects the mouse brain against ischemic injury* / Yung L.M., Wei Y., Qin T., Wang Y., Smith C.D., Waeber C. // *Stroke*. — 2012. — V. 43. — P. 199-204.
3. Altay O. *Isoflurane delays the development of early brain injury after subarachnoid hemorrhage through sphingosine-related pathway activation in mice* / Altay O., Hasegawa Y., Sherchan P., Suzuki H. // *Critical Care Medicine*. — 2012. — V. 40. — P. 1908-1913.
4. Julier K. *Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study* / Julier K., da Silva R., Garcia C. // *Anesthesiology*. — 2013. — V. 98. — P. 1315-1327.
5. Lee H.T. *Sevoflurane-mediated TGF-beta1 signaling in renal proximal tubule cells* / Lee H.T., Kim M., Song J.H., Chen S.W. // *American Physiology Renal*. — 2015. — V. 294. — P. 371-378.
6. Kim M. *Isoflurane mediates protection from renal ischemia-reperfusion injury via sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate-dependent pathways* / Kim M., Kim M., Kim N., D'Agati V.D. // *American Physiology Renal*. — 2013. — V. 293. — P. 1827-1835.
7. Kim M. *Isoflurane protects human kidney proximal tubule cells against necrosis via sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate generation* / Kim M., Kim M., Park S.W. // *American Nephrology*. — 2012. — V. 31. — P. 353-362.
8. Lee H.T. *TGF-beta1 release by volatile anesthetics mediates protection against renal proximal tubule cell necrosis* / Lee H.T., Kim M., Kim J. // *American Nephrology*. — 2014. — V. 27. — P. 416-424.
9. Lee H.T. *Anti-inflammatory and antinecrotic effects of the volatile anesthetic sevoflurane in kidney proximal tubule cells* / Lee H.T., Kim M., Jan M., Emala C.W. // *American Physiology Renal*. — 2013. — V. 291. — P. 67-78.
10. Warltier D. *Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia* / Warltier D., Kersten J.R. // *Anesthesiology*. — 2010. — V. 9. — P. 253-259.
11. Bignami E. *Volatile anesthetics reduce mortality in cardiac surgery* / Bignami E., Biondi-Zoccai G., Landoni G., Fochi O. // *Cardiothoracic Vascular Anesthesiology*. — 2012. — V. 23. — P. 594-599.

12. Zaugg M. Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K(ATP) channels via multiple signaling pathways / Zaugg M., Lucchinetti E., Spahn D.R. // *Anesthesiology*. — 2014. — V. 97. — P. 4-14.
13. Piriou V. Pharmacological preconditioning: comparison of desflurane, sevoflurane, isoflurane and halothane in rabbit myocardium / Piriou V., Chiari P., Lhuillier F., Bastien O. // *British Anaesthesiology*. — 2013. — V. 89. — P. 486-491.
14. De Ruijter W. The cardioprotective effect of sevoflurane depends on protein kinase C activation, opening of mitochondrial K(+)(ATP) channels, and the production of reactive oxygen species / De Ruijter W., Musters R.J., Boer C. // *Anesthesiology Analgesia*. — 2013. — V. 97. — P. 1370-1376
15. Marinovic J. Distinct roles for sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in isoflurane-induced protection against oxidative stress / Marinovic J., Bosnjak Z.J., Stadnicka A. // *Anesthesiology*. — 2006. — V. 105. — P. 98-104.
16. Raphael J. Volatile anesthetic preconditioning attenuates myocardial apoptosis in rabbits after regional ischemia and reperfusion via Akt signaling and modulation of Bcl-2 family proteins / Raphael J., Abedat S., Rivo J., Meir K., Beer R. // *Pharmacology Experimental Therapy*. — 2014. — V. 318. — P. 186-194.
17. Toma O. Desflurane preconditioning induces time-dependent activation of protein kinase C epsilon and extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 in the rat heart in vivo / Toma O., Weber N.C., Wolter J.I., Obal D. // *Anesthesiology*. — 2013. — V. 101. — P. 1372-1380.
18. An J. Contribution of reactive oxygen species to isoflurane-induced sensitization of cardiac sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channel to pinacidil / An J., Stadnicka A., Kwok W.M., Bosnjak Z.J. // *Anesthesiology*. — 2012. — V. 100. — P. 575-580.
19. Konia M.R. Nuclear factor- $\kappa$ B inhibition provides additional protection against ischaemia/reperfusion injury in delayed sevoflurane preconditioning / Konia M.R., Schaefer S., Liu H. // *Europe Anaesthesiology*. — 2015. — V. 26. — P. 496-503.
20. Guarracino F. Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: a multicenter randomized controlled study / Guarracino F., Landoni G., Tritapepe L., Pompei F., Leoni A. // *Cardiothoracic Vascular Anesthesiology*. — 2016. — V. 20. — P. 477-483.
21. De Hert S.G. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications / De Hert S.G., Turani F., Mathur S., Stowe D.F. // *Anesthesiology Analgesia*. — 2014. — V. 100. — P. 1584-1593.
22. Bignami E. Volatile anesthetics reduce mortality in cardiac surgery / Bignami E., Biondi-Zoccai G., Landoni G., Fochi O. // *Cardiothoracic Vascular Anesthesiology*. — 2013. — V. 23. — P. 594-599.
23. Jiang M.T. Isoflurane activates human cardiac mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive K<sup>+</sup> channels reconstituted in lipid bilayers / Jiang M.T., Nakae Y., Ljubkovic M., Kwok W.M. // *Anesthesiology Analgesia*. — 2014. — V. 105. — P. 926-932.
24. Mio Y. Age-related attenuation of isoflurane preconditioning in human atrial cardiomyocytes: roles for mitochondrial respiration and sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channel activity / Mio Y., Bienengraeber M.W., Marinovic J., Gutterman D.D. // *Anesthesiology*. — 2014. — V. 108. — P. 612-620.
25. Hanouz J.L. Reactive oxygen species mediate sevoflurane- and desflurane-induced preconditioning in isolated human right atria in vitro / Hanouz J.L., Zhu L., Lemoine S., Durand C. // *Anesthesiology Analgesia*. — 2014. — V. 105. — P. 1534-1539.
26. Zangrillo A. Volatile agents for cardiac protection in non-cardiac surgery: a randomized controlled study / Zangrillo A., Testa V., Aldrovandi V., Tuoro A. // *Cardiothoracic Vascular Anesthesiology*. — 2011. — V. 25. — P. 902-907.
27. Bassuoni A.S. Cardioprotective effect of sevoflurane in patients with coronary artery disease undergoing vascular surgery / Bassuoni A.S., Amr Y.M. // *Anaesthesiology*. — 2012. — V. 6. — P. 125-130.

Отримано 20.02.2017 ■

Павлов А.А., Луцик С.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

### Кардиопротекторный эффект ингаляционных анестетиков

**Резюме.** Сегодня существует разница между экспериментальными данными на животных и клиническими результатами у пациентов кардиохирургического и общехирургического профиля. Протективное действие ингаляционных анестетиков основывается на тех же путях, которые закладывают основу защиты от ишемического preconditionирования. Приведены экспериментальные данные о ведущей роли севофлурана и изофлурана в активации митохондриальных K<sup>+</sup>-каналов молекулы аденозинтрифосфата аналогично тому, что естественным образом происходит при ишемическом поражении. Также в эксперименте представлено, что ингаляция севофлураном улучшала восстановление сократимости миокарда до 67 % по сравнению с 28 % в контрольной группе. Другой механизм кардиопротекции заключается в изменении активности митохондриального перехода модуляции и активации

цитоклинов, являющийся ключевым внутриклеточным сигнальным путем апоптоза. Следующий механизм кардиопротекции при использовании ингаляционных анестетиков — это изменение внеклеточного сигнала киназ. Предоставлены выводы клинических исследований о применении ингаляционных анестетиков. Сохранение митохондриального потребления кислорода указывает на кардиопротективный эффект в результате действия изофлурана. Клинические исследования определяют, что сила сжатия желудочков была значительно улучшена в группе севофлурана (с 53 до 85 %) и в группе десфлурана (с 53 до 86 %). Будущие исследования должны оценить наиболее оптимальный анестетик, его концентрацию и протокол для лучшего кардиопротекторного эффекта.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность; ингаляционные анестетики; анестезия

O.O. Pavlov, S.A. Lutsyk

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

### Cardioprotective effect of inhaled anesthetics

**Abstract.** Today, there is a difference between the available experimental data from animal studies and clinical outcomes in cardiac and general surgical patients. Protective effect of inhaled anesthetics is based on the same routes, which lay the groundwork of the protection from ischemic preconditioning. The experimental data on sevoflurane and isoflurane use play a leading role in the activation of mitochondrial  $K^+$ -channels of ATP molecules, similar to what occurs naturally in ischemic lesions. Also, in the experiment it is presented that sevoflurane inhalation improved myocardial contractility recovery to 67 % compared with 28 % in the control group. Another mechanism of cardioprotection is to change the activity of the mitochondrial transition modulation and activation of cytokines, which are the key intracellular signaling pathways of apoptosis. Next cardioprotection mechanism when using inhaled anesthetics is to change the extracellular kinase signal. The conclusions of clinical trials on the use of inhaled anesthetics are presented. Maintaining mitochondrial oxygen consumption indicates cardioprotective effect as a result of isoflurane action. Clinical studies have determined that the strength of ventricular contraction was significantly improved in sevoflurane group (from 53 to 85 %) and in desflurane group (from 53 to 86 %). Despite the significant experimental data, the use of inhaled anesthetics in clinical practice remains controversial. Cardiac surgery is a suitable model for the study of inhaled anesthetics, but the introduction of other anesthetics during surgery on the heart may also affect the results of the study, because data interpretation is a controversial question. Clinical studies of inhaled anesthetics in patients undergoing heart surgery, especially coronary artery bypass grafting, confirm their positive effect in reducing

the incidence of myocardial infarction, troponin release, length of hospital stay and mortality. The studies proved that desflurane use was associated with a smaller increase in biochemical markers of myocardial damage compared with total intravenous anesthesia in the postoperative period. In contrast, some authors found no difference in the concentrations of biochemical markers of myocardial damage in patients receiving desflurane or sevoflurane compared with those, who received total intravenous anesthesia in the postoperative period. However, patients receiving inhaled anesthetics have a smaller length of hospital stay and lower mortality in the first year after surgery. In a retrospective study involving more than 10,000 cardiac patients, the use of inhaled anesthetics was associated with better outcomes in the treatment of patients undergoing elective surgery. However, in patients with severe preoperative myocardial ischemia or cardiovascular instability, the use of inhaled anesthetics was associated with a worse outcome than in those receiving total intravenous anesthesia. Some studies provided the evidence to support the efficiency of using inhaled anesthetics in cardiac patients. In the literature, there are data on the positive impact of inhaled anesthetic isoflurane compared with total intravenous anesthesia. International consensus provided expert support for the primary use of inhaled anesthetics in cardiac patients with hemodynamic stability as a mean to reduce myocardial injury and mortality. This consensus concluded that further randomized controlled trials on the use of inhaled anesthetics by cardiac patients were needed. Future studies should evaluate the optimal anesthetic concentration and its protocol for better cardioprotection effect.

**Keywords:** heart failure; inhaled anesthetics; anesthesia