

PRECONDIȚIONAREA ANESTEZICĂ ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ ȘI NON-CARDIACĂ

**MIHAELA POPESCU¹, ANA-MARIA RADULESCU¹, RUXANDRA SAVA¹,
ADELINA MUNTEANU¹, RELY MANOLESCU²**

1. Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, Catedra de Fiziologie

2. Spitalul Universitar de Urgență Elias București, Secția de Anestezie și Terapie Intensivă

Rezumat

Rezultate promițătoare obținute pe modele animale au deschis calea către realizarea a numeroase studii clinice care și-au propus să probeze aplicabilitatea preconditionării miocardice cu anestezice volatile la om. În cele ce urmează vom prezenta cele mai recente studii clinice care au investigat efectul preconditionării anestezice la pacienți supuși intervențiilor chirurgicale cardiace sau non-cardiace. Parametrii luați în considerare pentru evaluarea eficienței preconditionării anestezice sunt nivelurile markerilor de necroză miocardică și rata mortalității postoperatorii. Deasemeni, analiza noastră ia în discuție eficiența diverselor protocoale de administrare a anestezicelor volatile.

Cuvinte cheie: anestezice volatile, preconditionare miocardică, chirurgie cardiacă, chirurgie non-cardiacă.

Anesthetic preconditioning in cardiac and non-cardiac surgery

Abstract

Promising results obtained using animal models have paved the way for numerous clinical studies aimed at demonstrating the applicability of the myocardial anesthetic preconditioning to humans. We present here an overview of recent clinical studies that have investigated the effect of volatile anesthetics-induced preconditioning in patients undergoing cardiac or non-cardiac surgery. Our analysis focuses on the cardiac necrosis markers levels and on postoperative mortality as parameters for estimating the effects of anesthetic preconditioning. Also, we consider the cardioprotective efficacy of various protocols used for volatile anesthetics administration.

Keywords: volatile anesthetics, preconditioning, cardiac surgery, non-cardiac surgery

I. INTRODUCERE

Precondiționarea miocardică este un fenomen endogen, declanșat de aplicarea unui stimul nociv de scurtă durată care protejează miocardul împotriva unei leziuni ulterioare, posibil fatală, produsă de un episod prelungit de ischemie urmat de reperfuzie. Precondiționarea poate fi indusă de perioade scurte de ischemie (precondiționare ischemică) [1] sau de agenți farmacologici care mimează efectele ishemiei (precondiționare farmacologică), precum anestezicele volatile (precondiționare anestezică) [2], [3].

După descoperirea fenomenului de precondiționare ischemică [1], studii animale și ulterior clinice au urmărit să optimizeze o metodă cardioprotectoare utilă în context clinic, spre beneficiul pacienților cu boală coronariană supuși unor intervenții chirurgicale cu risc crescut, știut fiind faptul că 18 -74% dintre aceștia prezintă ischemie miocardică perioperator [4]. Anestezicele volatile sunt capabile să declanșeze un răspuns adaptativ similar celui obținut prin precondiționarea ischemică, ce protejează miocardul împotriva leziunii de ischemie/reperfuzie. Sunt descrise, atât pentru precondiționarea ischemică, cât și pentru cea anestezică, două ferestre de protecție: una precoce, care apare imediat și durează 2 - 3 ore și o a doua, tardivă, ce survine după 12 - 24 de ore și persistă până la 72 de ore după stimulul de precondiționare [5-7].

II. CHIRURGIA NON-CARDIACĂ

În efortul de a conferi semnificație statistică unor studii clinice de mai mică amploare, Landoni et al [8] elaborează în 2009 meta-analiza a 79 de studii clinice randomizate care au folosit anestezice volatile în cursul a diverse intervenții chirurgicale non-cardiace. Concluzia acestui demers este că rezultatele legate de efectul cardioprotector al anestezicelor volatile nu sunt convigătoare, întrucât în nici unul dintre studii nu au fost raportate sindroame coronariene acute sau decese de cauză cardiovasculară.

Până în prezent nu există studii clinice care să ofere informații certe cu privire la influența exercitată de anestezicele volatile asupra mortalității și a morbidității cardiovasculare sau în privința efectului benefic obținut prin utilizarea unui anumit protocol de administrare a anestezicului în cadrul intervențiilor chirurgicale non-cardiace.

III. CHIRURGIA CARDIACĂ

Spre deosebire de studiile clinice ce se adresează intervențiilor non-cardiace, rezultatele trialurilor ce abordează problema cardioprotecției în chirurgia cardiacă sunt mai concludente (Tabelul 1). În 2007, Ndoko et al [9], într-un studiu randomizat realizat pe 280 pacienți, au concluzionat că izofluranul administrat înaintea inițierii circulației extracorporeale scade semnificativ necesarul de dobutamină postoperator și nu influențează eliberarea TnI la 20 de ore după operație.

Un studiu dublu-orb realizat în 2010 de Hemmerling et al. [10] pe 40 de pacienți supuși unor intervenții de bypass coronarian fără circulație extracorporeală, raportează o scădere semnificativă a frecvenței episoadelor de fibrilație atrială și a aritmiilor supraventriculare la pacienții anesteziați cu sevofluran, comparativ cu cei care primesc anestezie cu desfluran. Pe parcurs au apărut și studii care demonstrează un beneficiu în ceea ce privește mortalitatea (vezi Tabelul 2). Chun Hua Yu et al. [16], într-o meta-analiză, din anul 2006, a 32 de studii ce au urmărit 2841 pacienți care au suferit operații de bypass coronarian, au arătat că administrarea anestezicelor volatile (sevofluran, enfluran, desfluran) reduce mortalitatea comparativ cu utilizarea anestezicelor administrate intravenos.

Meta-analiza realizată în 2007 de către Landoni et al. [24] pe 22 de studii clinice randomizate, cu un total de 1922 de pacienți implicați, în care sunt investigate efectele cardioprotectoare ale desfluranului și sevofluranului în chirurgia cardiacă, demonstrează pentru prima dată că alegerea unui anumit regim anestezic este corelată cu îmbunătățirea funcției cardiovasculare postoperatorii. Studiul raportează o scădere a ratei infarctului miocardic perioperator de la 5,4% în grupul martor la 2,4% în grupul preconționat, și o diminuare de patru ori a mortalității postoperatorii, de la 1,6% la 0,4%.

În urma chestionării a 64 de centre italiene care au monitorizat 34 310 pacienți cu bypass coronarian în regim anestezic volatil, Bignami et al. [25] anunță o scădere a ratei ajustată la risc a mortalității la 30 de

Parametru testat	Rezultate	Autor, anul publicației	Anestezic	Tipul intervenției	Studiu/ Control
TnI	Nici o diferență între grupurile de studiu	Fellahi JL, 2004 [11]	Izofluran vs. Placebo	PCA, chirurgie cardiacă cu CEC	138/221
	Scăzută la grupul de studiu	Belhomme, 1999 [12]	Izofluran vs. Placebo	PCA, CABG	10/10
	Scăzută la grupul de studiu	Meco, 2007 [13]	Desfluran vs. Placebo	PCA, CABG	14/14
	Nici o diferență	Piriu, 2007 [14]	Sevofluran vs. Placebo	PCA, CABG	72
TnT	Nici o diferență	Julier K, 2003 [15]	Sevofluran vs. Placebo	PCA, CABG	37/35
CK-MB	Nici o diferență	Julier K, 2003 [15]	Sevofluran vs. Placebo	PCA, CABG	37/35
NT-proBNP	Semnificativ scăzută în grupul de studiu	Meco, 2007 [13]	Desfluran vs. Placebo	PCA, CABG	14/14
	Scăzută în grupul de studiu	Julier K, 2003 [15]	Sevofluran vs. Placebo	PCA, CABG	37/35
Medicație inotropă	Necesitate diminuată în grupul de studiu	Ndoko, 2007 [9]	Izofluran vs TIVA	PCA, chirurgie cardiacă cu CEC	280

Tabelul 1. Studii clinice care au folosit protocoale de preconditionare anestezica. CABG (coronary artery bypass grafting) - bypass coronarian, CEC- circulație extracorporeală, CK-MB = creatin kinaza MB, NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide, PCA = preconditionare anestezica, TnI = Troponina I, TnT = Troponina T, TIVA = total intravenous anesthesia

Parametru testat	Rezultate	Autor, anul publicației	Anestezic	Protocol	Studiu/ Control
TnI	Semnificativ scăzută în grupul de studiu	De Hert, 2002 [17]	Sevofluran vs. Propofol	în timpul, CABG	10/10
	Scăzută în grupul de studiu	Guarracino, 2006 [18]	Desfluran vs. Propofol	în timpul, CABG fara CEC	57/55
	Semnificativ scăzută în grupul de studiu	Tritapepe, 2007 [19]	Desfluran vs. Propofol	în timpul, CABG	75/75
TnT	Nici o diferență	De Hert, 2009 [20]	Sevofluran și desfluran vs. TIVA	în timpul, CABG	414
	Creștere semnificativă la grupul de studiu	Tempe, 2011 [21]	Izofluran vs. Propofol	în timpul, CABG fara CEC	20/20
Markeri enzimatici	AST, ALT, LDH crescute mai puțin în grupul de studiu	Lorsomradee, 2006 [22]	Sevofluran vs. Propofol	în timpul, CABG	160/160
Index cardiac	Crescut în grupul de studiu	De Hert, 2002 [17]	Sevofluran vs. Propofol	în timpul, CABG	10/10
	Semnificativ crescut în grupul de studiu	Tempe, 2011 [21]	Izofluran vs. Propofol	în timpul, CABG fara CEC	20/20
Medicație inotropă post intervenție	Diminuată în grupul de studiu	Lu, 2003 [23]	Izofluran vs. Fentanyl	în timpul, CABG	54/53
	Diminuată în grupul de studiu	Guarracino, 2006 [18]	Desfluran vs. Propofol	în timpul, CABG fara CEC	57/55
	Diminuată în grupul de studiu	Tritapepe, 2007 [19]	Desfluran vs. Propofol	în timpul, CABG	75/75
Aritmii	TSV mai puțin frecvente în grupul de studiu	Hemmerling, 2010 [10]	Sevofluran vs Desfluran	în timpul, CABG fara CEC	20/20
Mortalitate	Mortalitatea la 1 an redusă de la 12,3% la grupul de control la 3,3% la grupul cu sevofluran, 6,7% la grupul cu desfluran	De Hert, 2009 [20]	Sevofluran și desfluran vs. TIVA	în timpul, CABG	414

Tabelul 2. Studii care au folosit un protocol intraoperator de administrare a anestezicului volatil. ALT-alanin aminotransferaza, AST- aspartat aminotransferaza, CABG - coronary artery bypass grafting, CEC = circulație extracorporeală, CK-MB = creatin -kinaza MB, LDH - lactat dehidrogenaza, TnI - Troponina I, TnT - Troponina T, TSV - tahicardii supraventriculare

zile, cu o scădere semnificativă a ratei mortalității mai ales în cazul celor care au primit izofluran. Deasemeni, De Hert et al [20], într-un studiu realizat în același an pe 784 de pacienți care au suferit bypass coronarian, raportează o mortalitate la 1 an de 12.3% în grupul control, de 3.3% la subiecții care au primit sevofluran și de 6.7% în grupul anesteziat cu desfluran.

Pornind de la concluziile modelelor experimentale pe animale, De Hert et al. [26] explorează în premieră corelarea efectelor cardioprotectoare ale precondiționării cu anestezice volatile cu tipul protocolului de administrare a acestora. În urma acestui studiu, realizat în 2004 pe 200 de pacienți supuși unor intervenții de bypass coronarian cu circulație extracorporeală, s-a ajuns la concluzia că sevofluranul administrat pe parcursul întregii operații este mai eficient decât urmând protocoale de precondiționare sau postcondiționare. La scurt timp, Bein et al. [27] au obținut o scădere semnificativă a concentrației TnT și a CK-MB după bypass coronarian, alături de o îmbunătățire a index-ului de performanță miocardică determinat ecocardiografic, la grupul supus unui regim de precondiționare anestezică cu sevofluran întrerupt timp de cel puțin 10 minute față de grupul în care s-a administrat sevofluran continuu înainte de intervenția propriu-zisă, dar și față de grupul care a primit anestezie cu propofol. Un alt mod de administrare a sevofluranului a fost investigat în 2009 de Frässdorf et al. [28], pe un lot de 30 de pacienți la care s-a efectuat bypass coronarian. În cazul precondiționării anestezice cu sevofluran administrat în 2 cicluri de câte 5 minute, valoarea maximă a TnI măsurată la 4 ore de la sfârșitul circulației extracorporeale a fost semnificativ mai mică față de cea obținută la lotul precondiționat printr-un singur ciclu de 5 minute cu același anestezic.

IV. CONCLUZII

În 2011, în cadrul conferinței cu tema Reducerea mortalității în anestezia cardiacă și terapia intensivă [29] s-a convenit că anestezicele volatile scad mortalitatea postoperatorie.

Cu toate acestea, literatura de specialitate cuprinde la ora actuală date insuficiente despre efectul de precondiționare anestezică, mai ales în ceea ce privește chirurgia non-cardiacă, domeniu în care sunt necesare studii care să ia în considerare categoria de risc cardiac a pacientului, respectiv categoria de risc a intervenției. Lipsa datelor cu privire la intervențiile ce supun cordul

unui grad înalt de risc împiedică evaluarea reală a protecției miocardului prin precondiționarea cu anestezice volatile. De asemenea, este necesară realizarea unor studii de mai mare amploare referitoare la influența cardioprotecției cu anestezice asupra mortalității în chirurgia non-cardiacă.

Bibliografie

- [1] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986 Nov;74(5):1124-36.
- [2] Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE, Hickey RF. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology* 1997 Nov;87(5):1182-90.
- [3] Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K(ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology* 1997 Aug;87(2):361-70.
- [4] Eagle KA. Cardiac risk of noncardiac surgery. Influence of coronary disease and type of surgery in 3368 patients. *Circulation* 1997;96:1882-7.
- [5] Marber MS, Latchman DS, Walker JM, Yellon DM. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993 September;88(3):1264-72.
- [6] Tonkovic-Capin M, Gross GJ, Bosnjak ZJ, Tweddell JS, Fitzpatrick CM, Baker JE. Delayed cardioprotection by isoflurane: role of K(ATP) channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 July;283(1):H61-H68.
- [7] Sergeev P, da SR, Lucchinetti E et al. Trigger-dependent gene expression profiles in cardiac preconditioning: evidence for distinct genetic programs in ischemic and anesthetic preconditioning. *Anesthesiology* 2004 March;100(3):474-88.
- [8] G.Landoni, O.Fochi, E.Bignami, M.G.Calabrò, M.C.D'Arpa, E.Moizo, et al. Cardiac protection by volatile anesthetics in non-cardiac surgery? A meta-analysis of randomized controlled studies on clinically

relevant endpoints. HSR Proceedings in Intensive Care and Cardiovascular Anesthesia 2009;Volume 1(N.4 2009):34-43.

[9] Ndoko SK, Tual L, Ait MB, Sauvat S, Jabre P, Zakhouri M, et al. Isoflurane, 0.5 minimum alveolar concentration administered through the precardiopulmonary bypass period, reduces postoperative dobutamine requirements of cardiac surgery patients: a randomized study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007 Oct;21(5):683-9.

[10] Hemmerling TM, Minardi C, Zaouter C, Noiseux N, Prieto I. Sevoflurane causes less arrhythmias than desflurane after off-pump coronary artery bypass grafting: a pilot study. *Ann Card Anaesth* 2010 May;13(2):116-22.

[11] Fellahi JL, Gue X, Philippe E, Riou B, Gerard JL. Isoflurane may not influence postoperative cardiac troponin I release and clinical outcome in adult cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2004 Sep;21(9):688-93.

[12] Belhomme D, Peynet J, Louzy M, Launay JM, Kitakaze M, Menasché P. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999;100(Suppl II):340-4.

[13] Meco M, Cirri S, Gallazzi C, Magnani G, Cosseta D. Desflurane preconditioning in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, randomised and placebo-controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007 Aug;32(2):319-25.

[14] Piriou V, Mantz J, Goldfarb G, Kitakaze M, Chiari P, Paquin S, et al. Sevoflurane preconditioning at 1 MAC only provides limited protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized bi-centre trial. *Br J Anaesth* 2007 Nov;99(5):624-31.

[15] Julier K, da SR, 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 Jun;98(6):1315-27.

[16] Yu CH, Beattie WS. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2006 Sep;53(9):906-18.

[17] De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockman BA, et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial

function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 2002;97:42-9

[18] Guarracino F, Landoni G, Tritapepe L, Pompei F, Leoni A, Aletti G, et al. Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: a multicenter randomized controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:477-83.

[19] Tritapepe L, Landoni G, Guarracino F, Pompei F, Crivellari 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 Apr;24(4):323-31.

[20] De Hert S, Vlasselaers D, Barbe R, Ory JP, Dekegel D, Donnadonna R, et al. A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia* 2009 Sep;64(9):953-60.

[21] Tempe DK, Dutta D, Garg M, Minhas H, Tomar A, Virmani S. Myocardial protection with isoflurane during off-pump coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011 Feb;25(1):59-65.

[22] Lorsomradee S, Cromheecke S, Lorsomradee S, De Hert SG. Effects of sevoflurane on biomechanical markers of hepatic and renal dysfunction after coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006 Oct;20(5):684-90.

[23] Lu CC, Ho ST, Wang JJ, Wong CS, Tsai CS, Chang SY, et al. Minimal low-flow isoflurane-based anesthesia benefits patients undergoing coronary revascularization via preventing hyperglycemia and maintaining metabolic homeostasis. *Acta Anaesthesiol Sin* 2003;41:165-72.

[24] Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007 Aug;21(4):502-11.

[25] Bignami E, Biondi-Zoccai G, Landoni G, Fochi O, Testa V, Sheiban I, et al. Volatile anesthetics reduce mortality in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009 Oct;23(5):594-9.

[26] De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van R, 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 Aug;101(2):299-310.

- [27] Bein B, Renner J, Caliebe D, Hanss R, Bauer M, Fraund S, et al. The effects of interrupted or continuous administration of sevoflurane on preconditioning before cardio-pulmonary bypass in coronary artery surgery: comparison with continuous propofol. *Anaesthesia* 2008 Oct;63(10):1046-55.
- [28] 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 Jun;137(6):1436-42, 1442.
- [29] Landoni G, Augoustides JG, Guarracino F, Santini F, Ponschab M, Pasero D, et al. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011 Mar;55(3):259-66.