

Az altatógázok prekondicionáló és kardioprotektív tulajdonságai

Székely Andrea, Breuer Tamás

Egyre több állatkísérletes bizonyíték támasztja alá az inhalációs anesztetikumok védő szerepét a szívizomban létrejövő ischaemiát és reperfúziós károsodást követő időszakban. Az experimentális vizsgálatok szerint az inhalációs anesztetikumok hatásai emlékeztetnek az ischaemiás prekondicionálásra. Ez a folyamat védelmet teremt az ischaemia okozta szívizomsérülés ellen. Feltételezhető, hogy ez a mechanizmus közvetlenül hat, de az is lehetséges, hogy az altatógázok indirekt módon erősítik a mitokondriális K_{ATP} -csatorna és a csatorna agonistái közti kapcsolatot. Az inhalációs anesztetikumok akkor is csökkentik a reperfúziós károsodás mértékét, ha csak a reperfúzió idején adjuk őket.

A fenti kísérletes eredmények klinikai alkalmazása további terápiás lehetőséget jelenthet az ischaemiás cardialis diszfunkció perioperatív kezelésében. Az első klinikai eredmények kedvezőbb posztoperatív hemodinamikai funkcióról és a cardialis enzimmarkerek alacsonyabb mértékű kiáramlásáról számolnak be azoknál a betegeknél, akiket altatógázzal altattak coronaria-bypass-műtét során. További multicentrikus, nagy elemszámú vizsgálatok szükségesek azonban ahhoz, hogy az inhalációs anesztetikumok kardioprotektív hatását a klinikai gyakorlatban is bebizonyíthassuk.

**inhalációs anesztetikumok,
prekondicionálás, ischaemia,
reperfúziós károsodás,
coronariaműtét**

PRECONDITIONING AND CARDIOPROTECTION WITH VOLATILE ANESTHETICS

A rapidly growing body of experimental evidence indicates that volatile anesthetics protect the myocardium against reversible and irreversible ischemia and reperfusion injury. Volatile anesthetics exerted preconditioning effects, resembling to ischemic preconditioning in different animal models. This results in direct protection against ischemic damage, or an indirect enhancement of the ability of myocardial mitochondrial K_{ATP} channels to open in response to an agonist. In addition, volatile anesthetics also reduce the severity of reperfusion injury when administered only during reperfusion.

These findings might expand our clinical possibilities in the perioperative management of ischemic cardiac dysfunction. Indeed, several recent publications reported on improved postoperative hemodynamic function and lowered level of ischemic cardiac biomarkers in patients anesthetized with volatile anesthetics during coronary artery bypass grafting. The potential applicability of these finding is subject of further research.

**volatile anesthetics,
preconditioning, ischemia,
reperfusion injury,
coronary artery bypass grafting**

dr. Székely Andrea (levelező szerző/correspondent): Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet/
Gottsegen György National Institute of Cardiology;
H-1096 Budapest, Haller u. 29. E-mail: szekelya@kardio.hu
dr. Breuer Tamás: Semmelweis Egyetem, Doktori Iskola/
Semmelweis University, PhD School; Budapest

Érkezett: 2005. május 9. Elfogadva: 2005. szeptember 2.

Alakosság általános öregedésével párhuzamban egyre gyakrabban kerülnek betegek műtétre ischaemiás szívbetegség diagnózissal. Az ischaemia okozta szöveti károsodást ischaemiás sérülésnek nevezzük, amelyet az oxigénhiányos állapot időtartama határoz meg. A reperfúzió az ischaemia végét jelenti, ami nélkülözhetetlen a szövet túléléséhez és az életműködés visszatéréséhez. Nem szabad azonban elfelejtenünk, hogy a reperfúziós időszak alatt súlyos funkcionális károsodás jöhet létre, amelyet reperfúziós károsodásnak nevezünk. A myocardium ischaemiás-reperfúziós károsodása egyes szív-, illetve érműtétek esetén előre várható. Kézenfekvő tehát, hogy a súlyos szövődeményeket megpróbáljuk csökkenteni vagy megakadályozni.

Néhány évtizeddel ezelőtt szinte még egyetlen klinikus sem gondolta, hogy a műtét során adott altatószerek típusa befolyásolhatja, esetleg meghatározhatja az operáció alatt és után fellépő szövődeményeket. Az inhalációs anesztetikumok antiischaemiás hatását ugyan már harminc évvel ezelőtt felvetették: akut oxigénhiányos állapotot követően a halotán csökkentette az ST-eleváció mértékét és az infarktusz nagyságát, az enflurán pedig a szívizom laktáttermelődését fogta vissza (1, 2).

A myocardium szintjén az ischaemiás prekondicionálás adaptív endogén válasz a szubletális ischaemiás ingerre, amely kifejezett védelmet nyújt az ezt követő letális ischaemia ellen.

A nyolcvanas években azonban számos kutatócsoport arra a következtetésre jutott, hogy az inhalációs anesztetikumok a coronariakeringésben kedvezőtlen redistribúciót okoznak az ischaemiás területek rovására (3). A coronaria steal szindrómának nevezett tünetcsoportért az izoflurán, enflurán és halotán vasodilatációs hatását tették felelőssé, ami főleg a 100 μm -nél kisebb átmérőjű arteriolákat érintette, a többi vasodilatatorhoz (adenozin, dipiridamol) hasonló mechanizmussal. Bár ezt követően számos tanulmány igazolta az inhalációs anesztetikumok myocardiumperfúziót csökkentő tulajdonságát, de valódi steal szindrómát nem tudtak igazolni, sőt, a klinikai vizsgálatok sem támasztották alá az altatógázok kedvezőtlen hatásait (4).

A coronaria steal szindrómával ellentétben az utóbbi tíz év eredményei meggyőzően bizonyították, hogy az inhalációs anesztetikumok protektív tulajdonságokkal rendelkeznek, valamint hogy ez a hatás független a szívizom oxigénellátás-oxigénszükséglet egyensúlyától. Oxigénhiányos állapotot követően az altatógázok megtartják a myocardium kontraktilis funkcióját és ultrastrukturális integritását is (5). Az utóbbi idők experimentális eredményei arra is rámutattak, hogy az inhalációs anesztetikumokkal történő expozíció az ischaemiás prekondicionáláshoz (IPC) hasonló prekondicionáló hatást eredményez; ezt anesztetikum indukálta prekondicionálásnak (APC) nevezzük.

A közleményben áttekintjük a prekondicionálás élettani alapjait, különös tekintettel a gyógyszeres – jelen esetben anesztetikummal történő – előkezelésre, és

RÖVIDÍTÉSEK

APC: anesztetikum indukálta prekondicionálás.
CKMB: kreatinkináz MB izoenzim.
iNOS: indukált nitrogén-monoxid-szintáz.
IPC: ischaemiás prekondicionálás.
MAPK: mitogén aktiválta proteinkináz.
mito- K_{ATP} : mitokondriális adenozin-trifoszfát (ATP) -szenzitív káliumcsatorna.
NT-BNP: N-terminális brain natriureticus peptid.
PKC: proteinkináz C.
ROS: szabad gyökök.

összefoglaljuk az eddigi állatkísérletes, valamint klinikai eredményeket.

A prekondicionálás élettana, támadáspontok

Prekondicionálásnak azt a jelenséget nevezzük, amelynek során a károsító folyamatot megelőző kezelés növeli a sejt ellenállását a következményes stresszválasszal szemben. A myocardium szintjén az ischaemiás prekondicionálás adaptív endogén válasz a szubletális ischaemiás ingerre, amely – paradox módon – kifejezett védelmet nyújt az ezt követő letális ischaemia ellen (6). Régebben azt gondolták, hogy a prekondicionálás csupán csökkent metabolikus aktivitást eredményez az elhúzódó ischaemiás inzultus alatt, ami által az ATP-raktárak megmaradnak. Ma már tudjuk, hogy ez a magyarázat túlságosan egyszerűsíti a végbemenő folyamatokat. Jelenlegi ismereteink szerint a prekondicionálás során számos jelátviteli rendszer aktiválódik, és a keletkező mediátorok a végkészülékeken fejtik ki protektív hatásukat. Több áttekintő cikk jelent meg ebben a témában, ezek közül néhány kifejezetten anesztiológiai szemléletű (7–10).

A prekondicionálás folyamatát az 1. ábra mutatja. Korai és késői prekondicionálásról beszélünk. A korai prekondicionálás során a G_i protein-függő receptorok aktivációja indít el számos intracelluláris kaskádrendszert, amely bizonyos fehérjék transzlokációját és foszforilációját eredményezi, mégpedig úgy, hogy e folyamatsor hatása a végkészülékeken jelenik meg. Ezek közül a legfontosabb célpont a mitokondrium, és kiemelt feladat funkciójának fenntartása. A késői fázisban az enzimszerek aktivációja géntranszkripciót eredményez, és olyan citoprotektív fehérjék szintézisét indítja el, mint az antioxidáns enzimek, a hősokkproteinek vagy az indukált nitrogén-monoxid-szintáz. A korai fázis erős védelmet nyújt és egy-két óráig tart, a késői fázis 24 órával a sérülés után következik, és gyengébb protekciót biztosít, azonban három napig fennmarad. Kevin és munkatársai szerint a legerősebb korai prekondicionálás az inhalációs anesztetikumok 25–40 perces expozíciója után érhető el, s a protekció

30-35 perces teljes ischaemiás periódus után a maximális (11).

Többféle endogén jelátviteli mechanizmus ismert a sejtben. A kiváltó anyag jelátviteli kaszkádot indít el, amelynek eredményeként a végkészülék (end-effector) rezisztenciája növekszik az ischaemiával szemben. A mitokondriális adenosin-trifoszfát (ATP) -szenzitív káliumcsatornákat (mito- K_{ATP}) tartják a folyamat végkészülékének, de a sarcolemmában található K_{ATP} -csatornák is szerepet játszhatnak. Az inhalációs anesztetikumok szignálként szerepelnek az adenosin- és opioidreceptorokon, ugyanakkor modulálják a proteinkináz C-t (PKC) és más intracelluláris kinázokat. Ezzel párhuzamosan az altatógázok nagy valószínűséggel közvetlenül is hatnak a szabad gyökök képzésére, ami tovább aktiválja a K_{ATP} -csatornát.

G_i protein-függő receptorok

A prekondicionálás elindításában kulcsfontosságúak azok a szubsztrátok, amelyek az adenosin-, az alfa- és béta-adrenerg, egyes muszkarin-, valamint az opioid- (főleg a delta-) receptorokhoz kötődnek. Ezek a receptorok az inhibitor guanin-kötő fehérjéhez (G_i protein) kötöttek, hatásukra pedig számos sejtben belüli jelátviteli út aktiválódik. Az adenosin- és opioidreceptorok szerepét APC-ben számos adat bizonyította (12, 13).

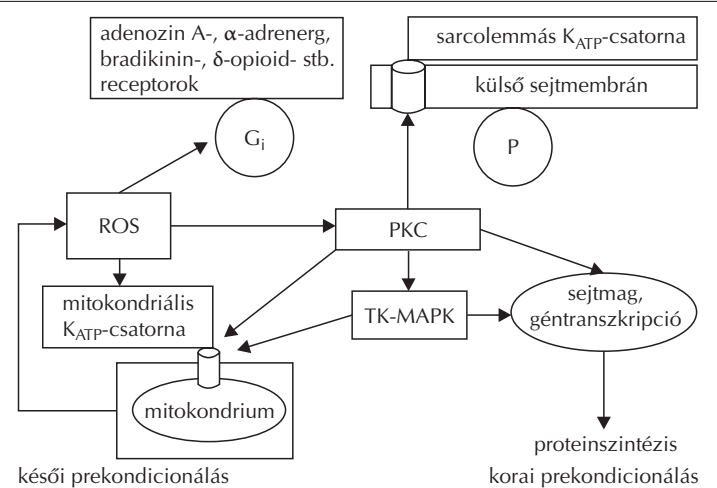
Ha a G_i proteint pertussisoxinnal blokkoljuk, az izoflurán nem képes csökkenteni az infarktusz kiterjedését (14). Ugyanakkor viszont a K_{ATP} -agonista nicorandil infarktuscsökkenő hatását nem befolyásolja. Ebből következik, hogy az inhalációs anesztetikumok valószínűleg párhuzamos és redundáns jelátviteli mechanizmusokat is aktiválhatnak, amelyek bizonyos intracelluláris részecskék stimulálásával a jelátvitel erősségét növelik, vagy magának a folyamatnak egy önálló lépését jelentik. Az inhalációs anesztetikumok tehát valószínűleg másodlagos hírvivőkként (second messengerként) is hatnak a K_{ATP} -re.

Proteinkináz C

A proteinkinázok transzlokációja és foszforilációja fontos szerepet játszik a jelátvitelben. Ezek közül a proteinkináz C kulcsfontosságú szereplő a sejt életképességének megőrzésében. A PKC blokkolásával az izoflurán kedvező hatása a postschaemiás kontraktilis funkcióra kétséget keltően és csökkentebben jelentkezik (15). A PKC stimulálja a tirozinkináz és a mitogén aktivált proteinkináz (MAPK), amelyek elengedhetetlenül szükségesek a sejt túlélési programozásában (16).

1. ÁBRA

A korai és késői prekondicionálás vázlatos ábrázolása. Az inhibitor guanin-kötő fehérje aktivációján keresztül hatnak az adenosin-, alfa-adrenerg, bradikinin-, delta-opioid- stb. receptorok. Reaktív szabad gyökök, különösen a szuperoxid-anion a korai prekondicionálás folyamatának elindításában létfontosságúak. A kaszkárendszerben a proteinkináz C izoenzim, a tirozinkináz és a mitogén aktivált proteinkináz aktivációja kulcsfontosságú. Ezt követően nyílik meg a mitokondriális ATP-szenzitív K -csatorna. A késői prekondicionálás legfontosabb jellemzője a géntranszkripció program elindítása, amelyet a kinázok (TK-MAPK) szignalizálnak. Ennek eredményeként de novo fehérjeszintézis kezdődik, amelynek során ciklooxigenáz, indukált nitrogén-monoxid-szintáz és antioxidáns enzimek termelődnek



G_i : inhibitor guanin-kötő fehérje; K_{ATP} : adenosin-trifoszfát-szenzitív káliumcsatorna; MAPK: mitogén aktivált proteinkináz; P: foszfatidilinozitol-kináz; PKC: proteinkináz C; ROS: reaktív szabad gyökök; TK: tirozinkináz

Szabad gyökök

A klasszikus prekondicionálás során a kis adagokban periodikusan felszabaduló szabad gyökök készenléte állítják a sejtben belüli antioxidáns védelmi rendszert, amely rövid időn belül képes elhárítani egy sokkal agresszívebb inzultus következményeit, valamint a késői prekondicionálásért felelős védőfehérjék szintézisét indukáló kaszkárendszer is elindítja. Így a prekondicionálás során kis mennyiségben keletkezett szabad gyökök hatására lényegesen csökken a műtéti stressz és a különféle beavatkozások hatására képződő, a szervezetet súlyosan károsító szabad gyökök nagy mennyisége.

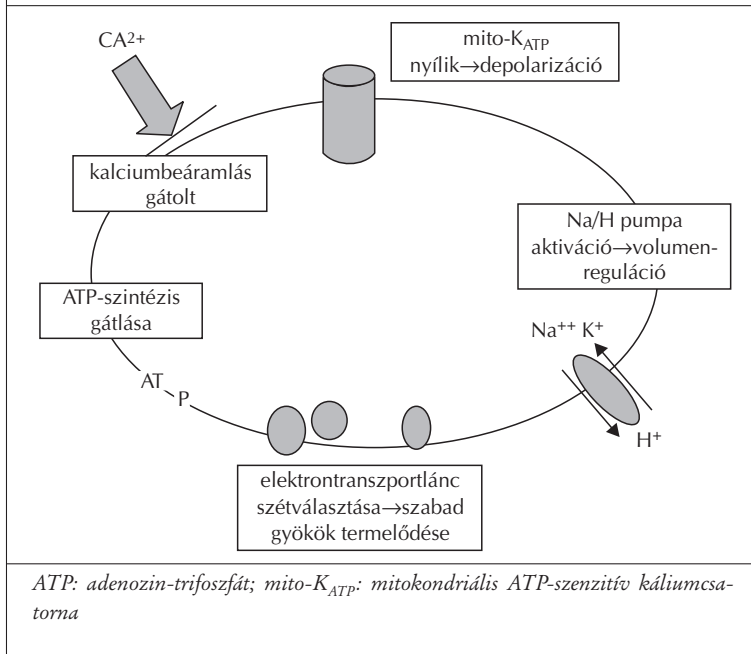
Az ischaemiás szívizomból reperfüzió során számos szabad gyök szabadul fel. Mindegyik inhalációs anesztetikum csökkenti a szabad gyökök (reactive oxygen species, ROS) mennyiségét, az aktiválódott polimorfonukleáris neutrophil granulocyták szuperoxid-anion-termelését és a fentiek által okozott myocardialis diszfunkciót (17).

Több vizsgálat is rámutatott, hogy a prekondicionáló stimulusok (rövid ischaemia, direkt mito- K_{ATP} -

A reaktív szabad gyökök hirtelen meginduló, robbanásszerű termelődése a prekondicionálás kezdő szignálja.

2. ÁBRA

Regulációs folyamatok a mitokondriumban. A mitokondriális K_{ATP} -csatorna aktivációját követően a mitokondrium belső membránja depolarizálódik, a mátrix megrúzsad. A membrán depolarizációja meggátolja a kalcium túlzott beáramlását. Az elektrontranszportlánc szétkapcsolódása miatt szabad gyökök képződnek. A volumenregulációs mechanizmusok megszüntetik a protongradienst és felfüggesztik az ATP-szintézist



aktiváció, opioidok) burst reakciót („robbanást”) váltanak ki a ROS-képződésben, és a reaktív szabad gyököknek ez a hirtelen meginduló, robbanásszerű termelődése a prekondicionálás kezdő szignálja (18). Az izoflurán például önmaga képes ROS-termelésre. Ez a magyarázata annak, hogy a szabadgyök-fogók (scavengerek) jelenléte meggátolja mind az ischaemiás, mind a farmakológiai prekondicionálást.

Egyes szerzők a ROS szabályozó szerepét hangsúlyozzák a prekondicionálásban, bár az időbeli lefolyásról és a szabad gyök típusáról alkotott feltételezések még ellenmondásosak (19). A szuperoxid-anion egyértelműen kulcsfontosságúnak látszik a folyamatban, a hidrogén-peroxid-, a peroxinitrit- és

hidroxilgyökök azonban különbözőképpen hatnak az ionszatornákra.

A K_{ATP} -csatorna

A K_{ATP} -csatorna egy befelé irányuló (inward rectifying, K_{ir}) csatornát és egy szulfanilurea-receptort foglal magában. Régebben úgy gondolták, hogy a K_{ATP} a prekondicionálás központi végkészüléke, de ezt a későbbi eredmények cáfolták. Az altatógázok hatását a sarcolemmás és a mitokondriális K_{ATP} -csatornákon is igazol-

ták (20). Míg a sarcolemmás K_{ATP} -csatornának csak a szenzitivitását csökkentik, de egymagukban nem képesek a csatorna nyitva tartására, addig a mito- K_{ATP} -csatornákon direkt módon is kifejtik hatásukat, amely a mitokondriális flavoproteinek megnövekedett oxidációjával mérhető. Zaugg és munkatársai szerint APC-ben számos hatás nem közvetlen, hanem közvetett módon lép fel, s éppen a csatorna kapcsolódási képességét növeli az őt stimuláló szerhez (priming) (21). Nagyon valószínű, hogy a sarcolemmás és a mitokondriális K_{ATP} között is információcsere történik (cross-talk).

K_{ATP} -csatorna az erek simaizomzatában is található, létfontosságú szerepe van a vazotónus regulációjában, az erek dilatációjában (22). Ezek alapján valószínű, hogy az inhalációs anesztetikumok egyik hatását, a megnövekedett oxigénellátást az erekben található K_{ATP} -csatorna közvetíti.

A prekondicionálás feltételezett mechanizmusa

Korábban azt feltételezték, hogy a prekondicionálás az akciós potenciál időtartamát rövidíti, és ezáltal a sejten belüli kalciumterhelést (calcium overload) csökkenti. A mito- K_{ATP} -csatorna felfedezése után viszont sokkal inkább úgy tűnik, hogy a folyamat az akciós potenciáltól független, és hogy a mitokondrium bioenergetikai funkcióinak megtartása az, ami létfontosságú. A mito- K_{ATP} aktiválódása depolarizálja a mitokondrium belső membránját, ami a mátrix duzzadásához vezet. A depolarizáció megváltoztatja az ionáramlást és a redoxegyensúlyt, és ezzel a kalciumtúlterhelést megakadályozza. Az elektrontranszportlánc kezdeti megszakítása a szabad gyökök termelődését indítja el. Az ATP-termelés először csökken, de azután kompenzatorikusan nő a respiráció, ami az oxidatív foszforiláció hatékonyságát javítja. A mitokondriális mátrix térfogatváltozása megszünteti a protongradienst, és szétválasztja az ATP-szintézist. A mito- K_{ATP} nyitva tartása csökkenti a membrán permeabilitását, ezáltal megakadályozza az apoptózist és megtartja a sejt nukleotidtartalmát, míg a magas energiatartalmú transzferek konzerválják és a citokróm c felszabadulását csökkenti. A folyamat lépéseit a 2. ábra mutatja.

Ha a keletkezett szabad gyök mennyisége elér egy kritikus értéket, akkor a mitokondrium belső membránjának permeabilitása megváltozik, és ez további ROS-felszabadulást okoz. A mitokondriális membrán átjárhatósága (mitochondrial permeability transition, MPT) előzi meg a nekrozist, illetve az apoptotikus sejthalált, amely ellen a glutation az elsődleges védőbástya (23). A mito- K_{ATP} -agonisták a mitokondrium membránjának átjárhatóságát gátolják meg oxidáns-

Valószínű, hogy az inhalációs anesztetikumok egyik hatását, a megnövekedett oxigénellátást, az erekben található K_{ATP} -csatorna közvetíti.

érzékeny módon, tehát a legutolsó hipotézis szerint az MPT-pórusok a prekon-dicionálás végkészülékei, és a mito- K_{ATP} -k triggerként vagy közvetítőként szerepelnek a folyamatban.

A kalciumtúlterhelés bizonyosan szerepet játszik a sejt és az organelumok károsításában. Az inhalációs anesztetikumok csökkentik a kalciumterhelést, csökkentik a miofilamentumok kalciumérzékenységét, és hatnak a feszültségfüggő kalciumcsatornára (24).

A késői prekon-dicionálásban nagy valószínűséggel a ROS, az adozin és a nitrogén-monoxid játszanak szerepet, de felmerült még, hogy az opioidok, a bradikinin és a noradrenalin is részt vehetnek a folyamatban triggerként. Jelen ismereteink szerint a mito- K_{ATP} -csatorna által generált szuperoxid-anion és a hirtelen felszabaduló citokinek indítják el a prekon-dicionálás késői fázisát, ami egy komplex kinázrendszerrel aktivál a PKC, MAPK közreműködésével. A transzkripció elindítója az NF- κ B aktivációja lenne, ezt követi a fehérjeszintézis. A késői védelem distalis effektorai még nem teljesen ismertek, de a hőszokk-proteineket, az indukált nitrogén-monoxid-szintáz (iNOS), a mangánfüggő szuperoxid-dismutáz és a ciklooxygenáz-2-t sorolják közéjük (25).

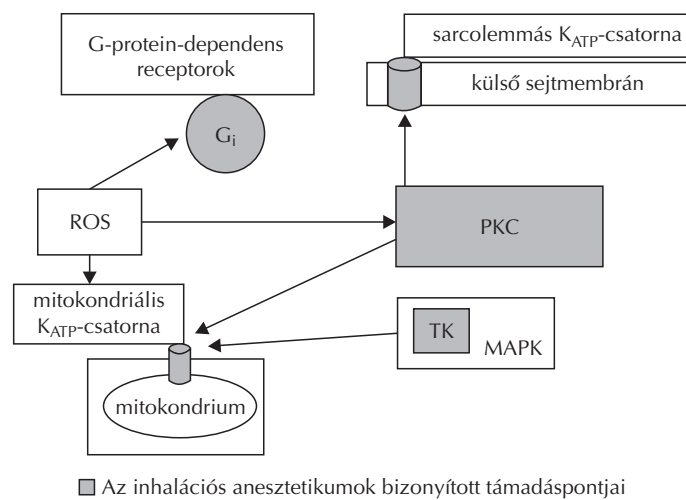
Anesztetikumok és kardioprotekció

Az inhalációs anesztetikumokkal végzett vizsgálatok rámutattak, hogy a kardioprotekció nem közvetlenül az oxigénellátással függ össze (22). Az inhalációs anesztetikumokkal létrehozott prekon-dicionálás jelátvivő mechanizmusai igencsak emlékeztetnek az ischaemiás prekon-dicionálás útvonalaira. A 3. ábrán vázlatosan mutatjuk azokat a pontokat, amelyek nagy valószínűséggel részt vesznek a folyamatban. Ezek közül fontos a G_i protein, az adozinreceptor, a proteinkináz C, a tirozinkináz, a szabad gyökök, valamint a sarcolemmás és mitokondriális K_{ATP} -csatorna. A hatás a mito- K_{ATP} -csatornán nem közvetlen, sokkal inkább moduláló jellegű (24). Az is bizonyítottnak tűnik, hogy az anesztetikum indukálta prekon-dicionálás elindításához kis mennyiségű szabad gyök jelenléte mindenképpen szükséges. Szevoflurán- és szuperoxidfogó szer együttes adása esetén nem jön létre prekon-dicionálás. A ROS tehát egyfelől triggerként szerepel a jelátvitelben, másfelől a reperfúzió során termelődő szabad gyök mennyiségét csökkenti. A folyamat időbeli lefolyása még nem kellően tisztázott, de a ROS-felszabadulással közel azonos időben történik a PKC, a tirozinkináz és a mitogén aktiválta proteinkináz (MAPK) transzlokációja.

A mito- K_{ATP} aktivációja, amely az inhalációs anesz-

3. ÁBRA

Az inhalációs anesztetikumok támadáspontjai. A kísérletes eredmények egyértelműen bizonyítják a G_i -függő receptorok, a proteinkináz C, a tirozinkináz, a szabad gyökök, valamint a sarcolemmás és mitokondriális K_{ATP} -csatorna szerepét. A hatás a mito- K_{ATP} -csatornán nem közvetlen, sokkal inkább moduláló jellegű



G_i : inhibitor guanin kötő fehérje; K_{ATP} : adozin-trifoszfát-szenzitív káliumcsatorna; MAPK: mitogén aktiválta proteinkináz; PKC: proteinkináz C; ROS: reaktív szabad gyökök; TK: tirozinkináz

etikumok legfőbb támadáspontja, javítja a mitokondrium energetikai állapotát, és gátolja a fokozott kalciumbeáramlást a citoszolba és a mitokondriumba, ezáltal a sejt szerkezeti és funkcionális állapota jobban konzerválódik. A myocytákon kívül az inhalációs anesztetikumok az endotheliumon is hatnak, ami nitrogén-monoxid-termelésben és vasodilatációban nyilvánul meg.

Schlack és munkatársai számoltak be arról, hogy csak a reperfúzió során adott halotán kardioprotektív tulajdonsága erőteljesebb, mint az ischaemia előtt vagy alatt párolgatott halotáné (26). Izolált sejtekben a jelenségért felelős mechanizmust is azonosították. A halotán a reperfúzió indukálta kalciumoszillációt nyomta el, ami a sarcolemmás reticulumban található rianodinreceptorhoz köthető. A halotán a leukocya-endothel interakciót is képes blokkolni (27). Kowalski és munkatársai azt is hangsúlyozták, hogy a hatás akkor is jelentkezik, ha csak reperfúzió alatt adjuk az altatógázokat, sőt, ez az effektus koncentrációtól függetlenül jelentkezik. A dezflurán, a szevoflurán és az enflurán a halotánal megegyező szívvédő hatást mutatott in vivo és in vitro letális reperfúziós károsodás esetén, de érdekes módon az izofluránnal ezt nem sikerült bebizonyítani (28). Egy másik igen fontos jellemzője az altatógázoknak, hogy kardioprotektív hatásaik más védőszerek (például opioidok) mellett additívan jelentkeznek.

Bizonyítottnak tűnik, hogy az anesztetikum indukálta prekon-dicionálás elindításához kis mennyiségű szabad gyök jelenléte mindenképpen szükséges.

1. TÁBLÁZAT

A klinikai vizsgálatok eredményei					
Szerző	N	Anesztetikum	Posztoperatív eredmény	Nincs változás	Megjegyzés
Belhomme (34)	20	5 perc 2,5 MAC izoflurán aortalefogás előtt vs. kontroll	nem szignifikáns, troponin I, CKMB↓		hemodinamikai vizsgálat nincs
Tomai (35)	40	1,5% izoflurán CPB előtt		peak troponin I hemodinamika	
Haroun-Bizri (36)	49	0,5–2% izoflurán CPB előtt vs. kontroll	perctérfogatindex jobb		szívbiomarkereket nem vizsgálták
Julier (37)	72	4% szevoflurán aortalefogás előtt vs. kontroll	NT-BNP↓	ST-szegment, CKMB, troponin T	hemodinamikai vizsgálat nincs, szevofluránnál 50% ACE-gátlót szed
De Hert, 2002 (38)	20	szevoflurán vs. propofol	kontrakció (Dp/dt maximum) jobb és troponin I↓		ONCAB
Conzen (39)	20	szevoflurán vs. propofol	troponin I↓	CKMB	OPCAB, hemodinamikai vizsgálat nincs
Bein (40)	52	propofol vs. szevoflurán	kontrakció (Dp/dt maximum) jobb	EKG, CKMB, troponin T	OPCAB
De Hert, 2003 (41)	45	propofol vs. dezflurán vs. szevoflurán	kontrakció (Dp/dt maximum) troponin I↓		ONCAB

A dőlttel szedett anesztetikumoknál számoltak be pozitív batásról.
ACE: angiotenzinkonvertáz enzim; CKMB: kreatinkináz MB formája, N: betegszám; NT-BNP: N-terminális brain natriureticus peptid; OPCAB: szívmotor nélkül végzett coronariaműtét; ONCAB: szívmotorral végzett coronariaműtét

Az intravénás anesztetikumok közül a ketamin klinikailag releváns koncentrációban gátolja a mito- K_{ATP} -csatornát, ezzel meggátolja az IPC-t, de a jelenség sztereoszelektív, azaz az R(-)-ketaminnak tulajdonítható, tehát az S(+)-ketamin jelenlétében nem észlelhető (29). A ketamin ugyancsak sztereospecifikusan befolyásolja az endothel-polimorfonukleáris neutrofil sejt interakciót is (30). A barbiturátok szintén blokkolják a K_{ATP} -csatornát, de csak a klinikailag toxikus dózisokban. A propofol növeli a sejtek antioxidáns kapacitását a reperfüziós károsodás során, amikor is nagy mennyiségű ROS szabadul fel (31). Izolált tengerimalacszívekben a propofol a lipidperoxidáció csökkentésével enyhíti az ischaemiát követő reperfüzió hemodinamikai következményeit (bal kamrai végdiasztolés nyomás emelkedése, szisztolés diszfunkció) (32). A propofol késlelteti a kalciumtúlterhelés miatt fellépő ischaemiás kontraktúrát is. A fenti eredmények ellenére az összehasonlító állatkísérletekben az izoflurán, a szevoflurán, a dezflurán és a halotán lényegesen jobb védelmet biztosít, mint akár a ketamin, a propofol, a tiopental vagy a midazolam (33). Míg az inhalációs anesztetikumok ischaemiás prekondicionáláshoz hasonló sejtfolyamatokat indítanak el, addig a ketamin és a tiopental esetében több vizsgálat is azt mutatta, hogy a mito- K_{ATP} -csatornát blokkolja. Nagyon fontos azonban, hogy az állatkísérletek eredményei milyen mérték-

ben hasznosulnak egy olyan betegcsoportban, akiknél már a műtét előtt jelentős oxidatív stresszállapotot mérünk diabetes, kongesztív keringési elégtelenség stb. miatt.

Klinikai adatok

A jelenlegi adatok szerint APC az emberi myocardiumban is végbemegy (34). Az eddig megjelent vizsgálatok a biomarkerek kisebb mértékű felszabadulásáról számoltak be, sajnos a tanulmányok jelentős részénél az altatógázok hatását kis létszámú betegcsoporton, és nem kettős vak módszerrel vizsgálták.

A cardiopulmonalis bypasszt megelőzően adott enflurán után alacsonyabb volt a kreatinkináz MB (CKMB) és a kardiális troponin I-felszabadulás, sőt, ebben a kezelt csoportban az ejekciós frakció csökkenése is kisebb volt a kontrollcsoportéhoz viszonyítva (35). Haroun-Bizri eredményei szerint az izofluránnal altatott csoportban a bypass után jobb hemodinamikai értékeket mértek, mint a propofollal anesztetizált betegknél (36).

Az eddigi legnagyobb létszámú, multicentrikus, kettős vak tanulmányban a kezelt csoportban az aortalefogás előtt tíz percig 4%-os szevofluránt adtak (37). A kontrollcsoportéhoz képest az altatógázos csoport-

ban alacsonyabb volt az N-terminális brain natriureticus peptid mennyisége, míg a CKMB- és tropin szintekben, illetve az ST-eleváció mértékében nem volt különbség. A natriureticus peptid kitűnő indikátorai a szív funkcionális állapotának, egyre több bizonyíték támasztja alá a szív e hormonjának prognosztikus szerepét a keringési elégtelenség kimenetelében. *Julier* és munkatársai azonban nem vizsgáltak hemodinamikai paramétereket, és a szevofluráncsoportban kétszer annyian szedtek angiotenzin-konvertáz-gátlót, mint a nem kezelt csoportban. *De Hert* az inhalációs anesztetikumot folyamatosan adagolta a műtét során, és szignifikánsan alacsonyabb cardialis enzimszinteket és magasabb perctérfogatot mért, mint a propofollal altatott betegeknél, vagy azoknál, akik a szevofluránt csak az ischaemia előtt kapták (38). Itt azonban elképzelhető, hogy a szevoflurán a prekondicionálás mellett, additív módon, más mechanizmusokkal (például ROS csökkentése, leukocita-endothel interakció gátlása) csökkentette a myocardialis károsodást. Az 1. táblázat a megjelent legfontosabb klinikai vizsgálatokat mutatja (34–41).

Az eddigi klinikai eredmények még nem hoztak jelentős javulást a szívűtéten átesett betegek szövőd-ményeinek csökkentésében, csak egy cikk számolt be szívűtétet követően az intenzív osztályon eltöltött idő csökkenéséről.

Jövőbeli lehetőségek

Az experimentális vizsgálatok alapján igen meggyőző érvek szólnak a mellett, hogy bizonyos anesztetikumok kardioprotektív hatással rendelkeznek. A hatásmechanizmus egy része már tisztázott, de a védelmi folyamatot még nem sikerült pontosan feltárni. Ezzel kapcsolatban két érdekes cikk jelent meg. Az egyik a xenon nemesgáz izofluránhoz hasonló prekondicionáló hatásáról számolt be a PKC és MAPK enzimeken (42). A másik, magyar szerzők tollából származó cikk, az elektrofil metilcsoportok jelentőségét hangsúlyozza a stresszállapot csökkentésében, amelyekkel az inhalációs anesztetikumok mindegyike rendelkezik (43).

A klinikai eredmények biztatóak, úgy tűnik az inha-

lációs anesztetikumoknak közvetlen prekondicionáló tulajdonságaik vannak, amelyek a szív biomarkereinek csökkent felszabadulását és jobb hemodinamikai állapotot eredményeznek a korai posztoperatív időszakban. Az anesztetikumok közvetlen hatásai a mortalitásra és a morbiditásra még bizonyítandók. Ez igen nehéz feladat lesz, hiszen a szívűtét kimenetelét számos tényező befolyásolja, például a sebészi megoldás vagy a társbetegségek jelenléte. Nem szabad figyelmen kívül hagynunk azt a tényt sem, hogy ezek a betegek már ischaemiás szívbetegségben szenvednek, tehát az állatkísérletekben vizsgált ép szívektől eltérően, különféle celluláris és molekuláris adaptív elváltozások már végbemehettek az oxigénhiányos állapot hatására, emellett a betegek különböző antiischaemiás gyógyszereket is szednek.

Az állatkísérletek alapján bizonyítottan tűnő prekondicionáló hatás nem dóziszfüggő, és relatíve alacsony koncentrációnál is jelentkezik. A maximális eredmény harmincperces ischaemia után tapasztalható, hosszabb oxigénhiány esetén ez a kedvező hatás gyengébb. Az inhalációs anesztetikumok nemcsak prekondicionálással, hanem a leukocita-endothel interakció gátlásával is védenek a reperfüziós károsodástól. Az intravénás altatószerek szerepe a prekondicionálásban viszont ellentmondásos.

A klinikumban dolgozó orvosok természetesen azt szeretnék tudni, hogy az összefoglalóban ismertetett vizsgálatok hogyan hasznosíthatók a mindennapi munkában. Az eddigi eredmények alapján megállapíthatjuk, hogy az inhalációs anesztetikumok nem okoznak coronaria steal szindrómát, sőt, ischaemiás szívbetegségben kifejezetten ajánlott anesztetikumok; az opioidokkal együtt szinergista módon javítják a szív postischaemiás myocardialis funkciójának mielőbbi visszatérését, az ischaemiás inzultust követően. Ezenkívül az inhalációs anesztetikumok csak a reperfüzió során adva is hatékonyan csökkentik az ischaemiás-reperfüziós károsodás mértékét.

Az eddigi klinikai eredmények még nem hoztak jelentős javulást a szívűtéten átesett betegek szövőd-ményeinek csökkentésében.

IRODALOM

1. Bland JH, Lowenstein E. Halothane-induced decrease in experimental myocardial ischemia in the non-failing canine heart. *Anesthesiology* 1976;45:287-93.
2. van Ackern K, Vetter HO, Bruckner UB, Madler C, Mittman U, Peter K. Effects of enflurane on myocardial ischaemia in the dog. *Br J Anaesth* 1985;57:497-504.
3. Buffington CW, Romson JL, Levine A, Duttlinger NC, Huang AH. Isoflurane induces coronary steal in a canine model of chronic coronary occlusion. *Anesthesiology* 1987;66:280-92.
4. Leung JM, Goehner P, O'Kelly BF, Hollenberg M, Pineda N, Cason BA, et al. Isoflurane anesthesia and myocardial ischemia: Comparative risk versus sufentanil anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. The SPI (Study of Perioperative Ischemia) Research Group. *Anesthesiology* 1991;74:838-47.
5. Schlack W, Preckel B, Stunneke D, Thamer V. Effects of halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart. *Br J Anaesth* 1998; 81:913-9.
6. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36.
7. Sommerschildt HT, Kirkeboen KA. Preconditioning, endogen defense mechanisms of the heart. *Acta Anaesth Scand* 2002;46: 123-37.
8. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, Pasch T, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth* 2003;91(4):551-65.
9. Hejmel L, Róth E. A myocardium prekondicionálás és gyakorlati jelentősége. *Orvosi Hetilap* 2002;143:587-94.
10. Tanaka K, Ludwig LM, Kersten JR, Pagel PS, Waltier DC. Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 2004;100:707-21.
11. Kevin LG, Novalija E, Riess ML, Camara AK, Rhodes SS, Stowe DF.

- Sevoflurane exposure generates superoxide but leads to decreased superoxide during ischemia and reperfusion in isolated hearts. *Anesth Analg* 2003;96:949-55.
12. Kersten JR, Orth KG, Pagel PS, Mei DA, Gross GJ, Warltier DC. Role of adenosine in isoflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology* 1997;86:1128-39.
 13. Schultz JJ, Hsu AK, Nagase H, Gross GJ. TAN-67, a delta 1-opioid receptor agonist, reduces infarct size via activation of Gi/o proteins and KATP channels. *Am J Physiol* 1998;274:H909-14.
 14. Toller WG, Kersten JR, Gross ER, Pagel PS, Warltier DC. Isoflurane preconditions myocardium against infarction via activation of inhibitory guanine nucleotide binding proteins. *Anesthesiology* 2000;92:1400-7.
 15. Toller WG, Montgomery MW, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC, Kersten JR. Isoflurane-enhanced recovery of canine stunned myocardium: Role for protein kinase C? *Anesthesiology* 1999;91:713-22.
 16. Liu H, McPherson BC, Yao Z. Preconditioning attenuates apoptosis and necrosis: Role of protein kinase C epsilon and -delta isoforms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H404-10.
 17. Tanguay M, Blaise G, Dumont L, Beique G, Hollmann C. Beneficial effects of volatile anesthetics on decrease in coronary flow and myocardial contractility induced by oxygen-derived free radicals in isolated rabbit hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18:863-70.
 18. Ambrosio G, Tritto I, Chiariello M. The role of oxygen free radicals in preconditioning. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1035-9.
 19. Patel HH, Gross GJ. Diazoxide induced cardioprotection: What comes first, K(ATP) channels or reactive oxygen species? *Cardiovasc Res* 2001;51:633-6.
 20. Kersten JR, Brayer AP, Pagel PS, Tessmer JP, Warltier DC. Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* 1994;81:995-1004.
 21. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, Pasch T, Schaub MC. Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial KATP channels via multiple signaling pathways. *Anesthesiology* 2002;97:4-14.
 22. Cason BA, Shubayev I, Hickey RF. Blockade of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels eliminates isoflurane-induced coronary artery vasodilation. *Anesthesiology* 1994;81:1245-55.
 23. Hausenloy DJ, Maddock HL, Baxter GF, Yellon DM. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: A new paradigm for myocardial preconditioning? *Cardiovasc Res* 2002;55:534-43.
 24. Riess ML, Camara AK, Novalija E, Chen Q, Rhodes SS, Stowe DF. Anesthetic preconditioning attenuates mitochondrial Ca²⁺ overload during ischemia in guinea pig intact hearts: Reversal by 5-hydroxydecanoic acid. *Anesth Analg* 2002;95:1540-6.
 25. Baxter GF, Ferdinandy P. Delayed preconditioning of myocardium: current perspectives. *Basic Res Cardiol* 2001;96:338.
 26. Schlack W, Preckel B, Stunneck D, Thaemer V. Effects of halothane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart. *Br J Anaesth* 1998;81:913-9.
 27. Kowalski C, Zahler S, Becker BF. Halothane, isoflurane and sevoflurane reduce postischemic adhesion of neutrophils in the coronary system. *Anesthesiology* 1997;86:188-95.
 28. Schlack W, Preckel B, Stunneck D, Thaemer V. Different inhalational anesthetics have different protective effects against the reperfusion injury of the heart. *Br J Anaesthesia* 1997;78:45-6.
 29. Müllenheim J, Frasdorf J, Preckel B, Thaemer V. Ketamine, but not S(+) blocks ischemia preconditioning in the rabbit heart in vivo. *Anesthesiology* 2001;94:630-36.
 30. Szekeley A, Zahler S, Heindl B, Becker BF, Conzen P. S(+)-ketamine, but not R(-) ketamine reduces postischemic adherence of neutrophils in the coronary system of isolated guinea pig hearts. *Anesth Analg* 1999;88:1017-24.
 31. Ansley DM, Xia Z, De Hert SG, et al. Propofol preservation of myocardial function in patients undergoing coronary surgery using cardiopulmonary bypass is dose dependent. *Anesthesiology* 2003;98:1028-9.
 32. Xia Z, Godin DV, Ansley DM. Propofol enhances ischemic tolerance of middle aged rat hearts. *Cardiovasc Res* 2003;59:113-21.
 33. Cope DK, Impasato WK, Cohen MV, Downey JM. Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *Anesthesiology* 1997;86:699-709.
 34. Belhomme D, Peynet J, Louzy M, et al. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999;100:34-44.
 35. Tomai F, De Paulis R, Penta de Peppo A, et al. Beneficial impact of isoflurane during coronary bypass surgery on troponin I release. *G Ital Cardiol* 1999;29:1007-14.
 36. Haroun-Bizri S, Khoury SS, Chehab IR, et al. Does isoflurane optimize myocardial protection during cardiopulmonary bypass? *J Cardiothor Vasc Anesth* 2001;15:418-21.
 37. Julier K, da Silva R, Garcia C, et al. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 2003;98:1315-27.
 38. De Hert SG, Cromhecke S, ten Broecke PW, et al. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 2002;99:314-23.
 39. Conzen PF, Fischer S, Detter C, Peter K. Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2003;99:826-33.
 40. Bein B, Renner J, Caliebe D, Scholz J. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function during minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 2005;100:610-16.
 41. De Hert SG, Cromhecke S, ten Broecke PW, et al. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 2003;99:314-23.
 42. Weber NC, Toma O, Wolter J, Obal D. The noble gas xenon induces pharmacological preconditioning in the rat heart in vivo via induction of PKC-ε and p-38 MAPK. *Br J Pharmacol* 2005;144:123-32.
 43. Ghyczy M, Torday C, Boros M. Simultaneous generation of methane, carbon dioxide, and carbon monoxide from choline and ascorbic acid: a defensive mechanism against reductive stress? *FASEB J* 2003;17:1124-6.



FELHÍVÁS

EGY TÖRTÉNETE MINDENKINEK VAN!

Tisztelt Olvasóink!

Bízunk abban, hogy valamennyien szívesen olvassák folyóiratunkban azokat a hónapról hónapra megjelenő igaz történeteket, amelyeket íróik orvosként vagy pusztán csak érzékeny, nyitott emberként éltek át. A leírt élmények bizonyára fontosak voltak, hiszen akivel történtek, megőrizte üzenetüket, és itt, most az olvasóknak továbbadja.

Arra szeretnénk kérni Önöket, írják meg nekünk örömteli vagy fájdalmas, mulatságos vagy megrendítő történeteiket, amelyek szakmai vagy erkölcsi tanulságot hordoznak, és az orvosi pálya – vagy akár tágabban: az élet – szépségeit és buktatóit tükrözik.

Egy-két oldalas írásaikat csatolt word dokumentumként várjuk a litmed@lam.hu címre.

A szerkesztőség