

# Inhalaatioanesteetit ja kardioprotektio

Heidi Eriksson

## Taustaa

Elimistöllä on tehokkaita endogeenisiä suojamekanismeja suojautua iskemia-reperfuusiovauriolta. Lyhytaikainen iskemia käynnistää sydänlihassolussa muutoksia, jotka auttavat sitä kestävämpään paremmin mahdollista seuraavaa, pitkäkestoisempaa iskemiaa (1). Tapahtuma on dokumentoitu eläinkokeissa, in vitro töissä ihmisen sydänlihassetupreparaateilla sekä kliinisissä töissä (1,2,3), eikä johdu koronaarisuonten kollateraalkierron paranemisesta (1,2). Tämä *iskeeminen preconditioning* (IPC) vähentää kontraktiiviteetin häiriötä ja kestoa herpaantuneessa (stunned) sydänlihaksessa ja voi rajoittaa kehittyvää infarktilueta jopa 60-75 % myosyyttien ajautuessa iskemian seurauksena nekroosiin.

Koska myosyyttien altistaminen tahallisesti iskemialle IPC:in laukaisemiseksi ei ole järkevää (4), on iskeemisen preconditioningin mekanismeja ja siihen osallistuvia endogeenisiä mediaattoreita yritetty kuumeisesti selvittää. Kliinisissä tilanteissa, kuten akuuteissa koronaaritapahtumissa, invasiivisessa kardiologiassa, sydänkirurgiassa ja yleisemminkin perioperatiivisesti iskeemisen preconditioningin suojavaikutusta voitaisiin mimitoida lääkkeillä (*farmakologinen preconditioning*).

## IPC:n vaikutusmekanismi ja KATP-kanavat

Iskeemisen preconditioningin intrasellulaarista viestintää myosyytissä ei vielä tarkkaan tunneta. Ainakin adenosini-, alfa-1-adrenergisten ja opioidireseptorien stimulaatio voi laukaista solun sisällä viestin, joka johtaa KATP-kanavien avautumiseen (5, 6, 7). Olennainen "pääteasema" onkin ATP-riippuvaisten K-kanavien aukeaminen (KATP-kanavat; ATP-sensitive/dependent K-channels) (8, 9, 10). KATP-kanavia sijaisee myosyyteissä sarkolemmalla ja intrasellulaarisesti mitokondrioiden sisäsolukalvolla, eikä niiden tarkempaa keskinäistä "työnjakoa" preconditioningissa

vielä tunneta (11, 12).

Fysiologisesti KATP-kanavaa inhiboi riittävä intrasellulaarinen ATP-pitoisuus. Energiatilanteen muuttuessa ja ATP-pitoisuuden laskiessa ATP:n inhibitorinen vaikutus KATP-kanavaan estyy ja kanava aukeaa. Sarkolemmalla KATP-kanavan aukeaminen johtaa aktiopotentiaalin lyhenemiseen, membraanin hyperpolarisaatioon, kalsiumin soluunoton vähenemiseen ja toisaalta tehostuneeseen kalsiumin poistoon solusta (12, 13). Mitokondrioiden KATP-kanavien aukeaminen johtaa membraanin depolarisaatioon, matrixin turpoamiseen, soluhengityksen paranemiseen ja solun kalsiumkuorman kevenemiseen (12, 13). On toistaiseksi epäselvää, mitkä KATP-kanavan aukeamista seuraavat tapahtumat todella ovat vastuussa kardioprotektiivisesta vaikutuksesta.

KATP-kanavia sijaitsee myosyyttien lisäksi useissa kudoksissa, kuten verisuonten seinämän sileässä lihaksessa, luurankoliikakivissä ja haiman b-soluissa (8). Tutkimuksissa yleisesti käytetty KATP-kanavien farmakologinen antagonistti on sulfonyyliureat, joiden käyttö diabeteksen hoidossa perustuu insuliinin erityksen lisääntymiseen haimasta juuri KATP-kanava-vaikutuksen kautta (14, 15). Tunnettuja farmakologisia agonisteja on useita, kuten aprikalim, pinacidil, chromakalim, levosimendaani ja -inhalaatioanesteetit (8, 16, 17,18) !

## Inhalaatioanesteetit, kardioprotektio ja KATP-kanavat

### Eläinkokeet

Inhalaatioanesteettien protektiivinen vaikutus iskeemiseen sydänlihakseen on ollut tiedossa, mutta vaikutusmekanismeja ei ole tunnettu (19, 20). 1990-luvun alussa selvisi, että KATP-kanavasalpaaja esti isofluraanin ja halotaanin aiheuttaman koronaarivasodilataation (21, 22). Pian päästiin-

kin oikeille jäljille ja selvisi, että inhalaatioanesteettien kardioprotektiivinen vaikutus muistuttaa suuresti iskeemistä preconditioningia ja välittyy KATP-kanavien kautta (*preconditioning mimics*) (18, 23-28).

Wartierin tutkimusryhmä selvitti isofluraanin vaikutusta sydänlihaksen toipumiseen postiskeemisestä herpaantumisen (18). Tutkimuksessa koirille aiheutettiin barbituraattianestesiassa sydänlihaksen stunning sulkemalla (5 min) ja reperfuosimalla (5min) LAD (vasen laskeva sepelvaltimo) toistetuksi. Isofluraaniryhmä sai isofluraania (1 MAC) 30 min ennen iskemiaa ja LAD:n manipulaation ajan. Postiskeemisiä muutoksia seurattiin 180 min ajan. Kontraktiliteetin mittaamiseen käytettiin LAD:n ruokinta-alueelle subendokardiumiin implantoituja 5 MHz-ultraäänitransducereita, joilla mitattiin paikallinen segmenttilyhenemä (segment shortening; %SS = [segmentin loppudistallinen-loppusystolinen pituus/loppudistallinen pituus] x 100). Jo 15 min reperfuusion jälkeen stunning oli vähäisempää koirilla, jotka olivat saaneet isofluraania. 180 min reperfuusion jälkeen ero oli huomattava: Isofluraaniryhmän %SS oli palautunut  $82 \pm 8$  % ja kontrolliryhmän  $2 \pm 10$  % lähtötasosta ( $p < 0.05$ ). Tulokset eivät selittyneet hemodynaamisilla tai paikallisilla perfuusiomuutoksilla. Isofluraanin protektiivinen vaikutus oli estettävissä glyburidilla, KATP-kanava-antagonistilla.

Toisessa saman ryhmän työssä koirille aiheutettiin 60 min kestoisen sydänlihasiskemia sulkemalla LAD. Iskemian jälkeen seurasi 3 h reperfuusio, jonka jälkeen analysoitiin kehittyneen infarktin laajuus LAD:n ruokkimasta alueesta. Kontrolliryhmä ei saanut minkäänlaista preconditioningia, IPC ryhmä altistettiin neljälle 5 minuutin pituiselle LAD:n sululle, joiden välissä reperfuusioitiin 5 min, ja isofluraaniryhmä sai isofluraania (1 MAC) 60 min ajan ennen LAD:in sulkua (25). Kontrolliryhmässä infarktialue oli selkeästi suurempi ( $25.3 \pm 2.9$  %) ICP ryhmään ( $9.6 \pm 2.0$  %) ja isofluraaniryhmään ( $11.8 \pm 2.7$  %) verrattuna ( $p < 0.05$ ). Isofluraanin ja ICP:n protektiivinen vaikutus oli estettävissä antamalla glyburidia ennen preconditioningia.

Kersten et al. (25) tutkimukseen oli myös liitetty koeryhmä, jossa isofluraanin anto lopetettiin 30 min ennen LAD:n sulkua. 30 min "tauko" tai "wash out" ei vaikuttanut kardioprotektioon (infarktialueet  $13.9 \pm 1.5$  % vs  $11.8 \pm 2.7$  %, ns), mikä todistaa isofluraanilla aikaansaatuun

preconditioningiin liittyvän ICP:lle tyypillisen "muistin" tai "suojaikkunan" (*window of protection*) (29).

Sevofluraanilla aikaansaadulle kardioprotektiolle ei isofluraanityössä (25) käytetyssä koejärjestelyssä pystytty osoittamaan "muistia", vaikka sevofluraanilla (1 MAC 30 min) ennen LAD:n 60 min sulkua oli kardioprotektiivinen vaikutus (28). 30 min wash out-jakson jälkeen sevofluraanin vaikutus ei riittänyt suojavaikutukseen, mutta yhdessä LAD:n lyhytkestoisen sulun (2 min) kanssa se merkittävästi pienensi kehittyvää infarktia. 2 min kestoisen LAD:n sulkua yksin ei riittä laukaisemaan IPC:tä koiralla, joten yhdistelmä sevofluraani wash outilla - jonkinlainen suojaikkuna kuitenkin? - lyhensi IPC:n laukeamiselle vaadittavaa iskemia-aikaa.

Sevofluraani suojaa IPC:n tavoin myösyttien lisäksi koronaarisuonten endoteelia iskemia-reperfuusion aiheuttamalta dysfunktiolta (29, 30). Novalija et al. tutkimuksessa sevofluraanipreconditioningin jälkeen koronaariverenvirtaus oli suurempi, vasodilatorinen vaste bradykiniinille ja natriumnitroprussidille säilyi paremmin ja koronaarisuonesta mitattu NO-pitoisuus oli korkeampi kuin kontrolliryhmässä. Myös endoteelivaikutus oli kumottavissa glyburidilla.

ICP:n ja anesteettien kardioprotektion on aiemmin otaksuttu välittyvän sarkolemmen KATP-kanavien kautta. Viime aikoina mielenkiinto on kohdistunut mitokondriaalisiin KATP-kanaviin, jotka löydettiin 1990-luvun alussa (11, 12). Uusimpien tutkimusten mukaan isofluraanin, sevofluraanin ja desfluraanin kardioprotektiivinen vaikutus on kumottavissa spesifisellä mitokondrioiden KATP-kanava-antagonistilla (31, 32, 33).

### Eläintöistä humaanikudokseen

Solun kykyä muuttaa vastettaan uusiutuvalle ärsykkeelle kutsutaan primingiksi ja vaste voi olla solulle edullinen (*adaptive, constructive priming*) tai tuhoisa (*maladaptive, deconstructive priming*) (34). Iskeeminen preconditioning on esimerkki elimistöä suojaavasta aikaisesta primingista (*early priming*), joka välittyy entsyymaattisesti ja jolla on lyhyehkö suojaikkuna (<2h). Eläintöissä iskeemistä preconditioningia vastaava kardioprotektio on todettu kaikilla halogenoidulla inhalaatioanesteeteilla (23, 33). Vaikka priming on universaali ilmiö, vasteet ja niiden mekanismit vaihtelevat eri lajeilla, eikä eläinkoetuloksia voi ekstrapoloida suoraan koskemaan ihmistä (34, 35).

Roscoe et al. (36) selvitti laboratorio-olosuhteissa isofluraanin ja halotaanin vaikutusta ihmisen sydämen oikean eteiskorvakkeen lihassäikeiden supistuvuuteen. Lihاسبiopsiat otettiin potilaiden luvalla sydänleikkauksen aikana. Mielenkiintoista kyllä, isofluraanilla - mutta ei halotaanilla - todettiin IPC:n vertainen kardioprotektio: Preparaatit altistettiin ennen 30 min anoksiaa isofluraanille (5 min 1.2 %), halotaanille (5 min 1 %) tai anoksiselle preconditioningille (APC 5 min). APC ja isofluraaniryhmässä kontraktiiviteetti palautui selvästi paremmin kontrolli- ja halotaaniryhmään verrattuna 60 min toipumisvaiheen aikana ( $71 \pm 5.5\%$  ja  $76.6 \pm 7.5\%$  vs  $30.4 \pm 8.3\%$  ja  $39.6 \pm 14.9\%$  lähtötasosta,  $p < 0.05$ ).

Kokeessa oli myös ryhmät, joiden avulla selvitettiin anesteetin ja APC:n yhteisvaikutusta: Isofluraanin ja APC:n yhteisvaikutus ei ollut additiivinen, mutta halotaani näytti jopa osittain estävän APC:n suojavaikutusta! Ilmeisesti ihmisellä isofluraanin vaikutus tulee (ainakin) adenosini-1 reseptorin välityksellä johtaen KATP-kanavan aukeamiseen, koska näiden reseptorien antagonisteilla isofluraanin protektiivinen vaikutus estyi.

Myös sevofluraanin kardioprotektiivisesta vaikutuksesta on näyttöä humaanikudoksessa (37).

### Kliiniset tutkimukset

Laboratoriokokeista on huikea matka klinisiin tutkimuksiin: Eläinkokeiden tulokset eivät ole siirrettävissä koskemaan ihmistä; *in vitro* tutkimuksissa käytetty anoksia-reoksygenaatio ei ole sama kuin *in vivo* iskemia-reperfuusio; *in vivo* eettisistä ja logistisista syistä tasokkaiden tutkimusten suunnittelu on vaikeaa ja *in vivo* koronaari kollateraalkierron mittaaminen voi olla mahdollonta (PTCA).

Belhomme et al. (38) yritti selvittää asiaa pienellä potilasmäärällä (20 CABG potilasta), jossa isofluraania (2.5 MAC 5 min) annosteltiin koeryhmälle 15 min ennen aortan poikkipihditystä. Isofluraaniryhmässä ekto-5'- nukleodidaasin pitoisuus oli koholla sydänlihasbiosianäytteissä kontrolliryhmään verrattuna, mikä heijastaa fosfokinaasi C:n (PKC) aktivaatiota myosyyteissä. PKC on todennäköisesti tärkeä mediaattori IPC:n solunsisäisessä viestinnässä. "Infarktientsyymeissä" ei ryhmien välillä ollut postoperatiivisesti eroa.

### Yhteenvedo ja tulevaisuudenkuvia

Näyttää vahvasti siltä, että inhalaatioanesteetit,

tai ainakin osa niistä, voi vähentää postiskeemistä sydänlihaksen dysfunktioita ja jopa rajoittaa iskeemisen jakson seurauksena kehittyvän kudoksen laajuutta (18-28, 30-33, 36-38). Protektiivinen vaikutus muistuttaa elimistön endogeenistä suoja mekanismeista, iskeemistä preconditioningia, ja välittyy ATP-riippuvaisten K-kanavien kautta.

Anesteettien suojavaikutus ei kohdistu ainoastaan myosyytteihin, vaan myös koronaarisuonten endoteelisoluihin, joiden kyky erittää typpioksidia säilyy (30).

Onko anesteeteilla merkitystä laajemminkin reperfuusioaurion estossa, - myös muissa kudoksissa, jää nähtäväksi (39).

Propofolilla on todettu kardioprotektiivista vaikutusta, joka ei välity KATP-kanavien kautta (40). Mitkä ovat eri anesteettien interaktiot preconditioningin suhteen? Millaisia yhteisvaikutuksia niillä on muiden kardioprotektiivisten aineiden kanssa (41)?

Matka perustutkimuksesta klinisiin sovelluksiin on pitkä. Alkaa vaikuttaa kuitenkin siltä, että olemme uuden aikakauden alussa: perioperatiivisen sydänlihasiskemian ehkäisyssä painopiste tulee siirtymään myokardian happitasapainon optimoinnista kohti kardioprotektiivisia terapioidia (42). Tulevaisuudessa yleisanestesia ei välttämättä olekaan enää "välttämätön paha" vaan terapeuttinen keino suojella elimistöä, - ainakin sydäntä!

### Kirjallisuusviitteet

1. Murry C, Jennings R, Reimer K. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-1136.
2. Cleveland J, Meldrum D, Cain B et al. Oral sulfonyleurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation* 1997; 96: 29-32.
3. Yellon D, Alkhulaifi A, Pugsley W. Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993; 342: 276-277.
4. Perrault L, Menasche P, Bel A et al. Ischemic preconditioning in cardiac surgery: a word of caution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1378-1386.
5. Liu G, Jacobson K, Downey J. An irreversible A1-selective adenosine agonist preconditions rabbit heart. *Can J Cardiol* 1996; 12: 517-521.
6. Banerjee A, Locke-Winter C, Rogers K et al. Preconditioning against myocardial dysfunction after ischemia and reperfusion by an alpha-1-adrenergic mechanism. *Circ Res* 1993; 73: 656-670.
7. Schultz J, Hsu A, Gross G. Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart. *Circ Res* 1996; 78: 1100-1104.
8. Kersten J, Gross G, Pagel PW, Artler D. Activation of adenosine triphosphate-regulated potassium channels. Mediation of cellular and organ protec-

- tion. *Anesthesiology* 1998; 88: 495-513.
9. Misler S, Gee W, Gillis K et al. Metabolite-regulated ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel in human pancreatic islet cells. *Diabetes* 1989; 38: 422-427.
  10. Cole W, McPherson C, Sontag D: ATP-regulated K channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage. *Circ Res* 1991; 69: 571-581.
  11. Inoue I, Nagase H, Kishi, Higuti T ATP-sensitive K channel in the inner mitochondrial membrane. *Nature*; 1991; 352: 244-247.
  12. Liu Y, Sato T, O'Rourke B, Marban E. Mitochondrial ATP-dependent potassium channels: Novel effectors of cardioprotection? *Circulation* 1998; 97: 2463-2469.
  13. Gross G, Fryer R. Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K channels and myocardial preconditioning. *Circ Res* 1999; 84: 973-979.
  14. Misler S, Gee W, Gillis K et al. Metabolite-regulated ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel in human pancreatic islet cells. *Diabetes* 1989; 38: 422-427.
  15. Tomai F, Crea F, Gasparone A et al. Molecular and cellular responses: Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel blocker. *Circulation* 1994; 90: 700-705.
  16. Grover G, McCullough J, Henry D et al. Anti-ischemic effects of the potassium channel activators pinacidil and chromakalim and the reversal of these effects with the potassium channel blocker glibenclamide. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251: 98-104.
  17. Kersten J, Montgomery M, Pagel W, Warltier D. Evosimendan, a new positive inotropic drug decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg* 2000; 90: 5-11.
  18. Kersten J, Schmeling T, Hettrick D et al. Mechanism of myocardial protection by isoflurane. Role of adenosine triphosphate-regulated potassium (KATP) channels. *Anesthesiology* 1996; 85: 794-807
  19. Warltier D, Al-Wathiqui M, Kampine J, Schmeling W. Recovery of contractile function of stunned myocardium in chronically instrumented dogs is enhanced by halothane or isoflurane. *Anesthesiology* 1988; 69: 552-565.
  20. Davis R, DeBoer L, Rude R et al. Effect of isoflurane on the extent of myocardial necrosis and on systemic hemodynamics, regional myocardial blood flow, and regional myocardial metabolism in dogs after coronary artery occlusion. *Anesth Analg* 1989; 69: 575-586.
  21. Cason B, Shubayev I, Hickey R. Blockade of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels eliminates isoflurane-induced coronary artery vasodilatation. *Anesthesiology* 1994; 81: 1245-1255.
  22. Larach D, Schuler H. Potassium channel blockade and halothane vasodilatation in conducting and resistance coronary arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 72-81.
  23. Cope D, Impastato W, Cohen M, Downey J. Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *Anesthesiology* 1997; 109: 699-709.
  24. Bason B, Gamperl A, Slocum R, Hickey R. Anesthesia-induced preconditioning: Previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology* 1997; 87: 1182-1190.
  25. Kersten J, Schmeling T, Pagel P et al. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of KATP channels. Reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology* 1997; 87: 361-370.
  26. Ismaeil M, Tkachenko I, Gamperl et al. Mechanisms of isoflurane-induced myocardial preconditioning in rabbits. *Anesthesiology* 1999; 90: 812-821.
  27. Toller W, Kersten J, Gross E, Pagel P, Warltier D. Isoflurane preconditions myocardium via activation of inhibitory guanine nucleotide binding proteins. *Anesthesiology* 2000; 92: 1400-1407.
  28. Toller W, Kersten J, Pagel P et al. Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Anesthesiology* 1999; 91: 1437-1443.
  29. Richard V, Kaeffer N, Tron C, Thuillez C. Ischemic precondition protects against coronary endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion. *Circulation* 1994; 89: 1254-1261.
  30. Novalija E, Fujita S, Kampine J, Stowe D. Sevoflurane mimics ischemic preconditioning effects on coronary flow and nitric oxide release in isolated hearts. *Anesthesiology* 1999; 91: 701-712.
  31. Piriou V, Chiari P, Knezynski et al. Prevention of isoflurane-induced preconditioning by 5-hydroxydecanoate and gadolinium: Possible involvement of mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium and stretch-activated channels. *Anesthesiology* 2000; 93: 756-764.
  32. Toller W, Gross E, Kersten J et al. Sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium channels: Mechanism of desflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology* 2000; 92: 1731-1739.
  33. Hara T, Tomiyasu S, Sungsam C et al. Sevoflurane protects stunned myocardium through activation of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels. *Anesth Analg* 2001; 92:1139-1145.
  34. Meldrum D, Cleveland J, Moore E et al. Adaptive and maladaptive mechanisms of cellular priming. *Ann Surg* 1997; 226: 587-598.
  35. Tomai F, Crea F, Chiarello L, Gioffre P. Ischemic preconditioning in humans: Models, mediators, and clinical relevance. *Circulation* 1999; 100: 559-563.
  36. Roscoe A, Christensen J, Lynch C III. Isoflurane, but not halothane, induces protection of human myocardium via adenosine A1 receptors and adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesthesiology* 2000; 92:1692-1701.
  37. Roscoe, Lynch C III, Baum V. Sevoflurane protects human myocardium from ischemia via activation of ATP-sensitive potassium channels (abstract). *Anesth Analg* 1999; 88: SCA 37.
  38. Belhomme D, Peynet J, Louzy M et al. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999; 100: 340-344.
  39. Lynch C III. Anesthetic preconditioning: Not just for the heart? *Anesthesiology* 1999; 91: 606-608.
  40. Mathur S, Farhangkhgoee P, Karmazyn M. Cardioprotective effects of propofol and sevoflurane in ischemic and reperfused rat hearts: Role of KATP channels and interaction with the sodium-hydrogen exchange inhibitor HOE 642 (Cariporide). *Anesthesiology* 1999; 91: 1349-1355.
  41. Mathur S, Karmazyn M. Interaction between anesthetics and the sodium-hydrogen exchange inhibitor HOE 642 (Cariporide) in ischemic and reperfused rat hearts. *Anesthesiology* 1997; 87: 1460-1469.
  42. Warltier D, Pagel P, Kersten J. Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 2000; 92: 253-257.

---

Heidi Eriksson  
 LT, erikoislääkäri  
 HUS, Meilahden sairaala  
 heidi.eriksson@hus.fi