

# USPOREDBA INTRAVENSKIH I VOLATILNIH ANESTETIKA ZA OPERACIJE NA SRCU

---

Šrajbek, Marta

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:350789>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-30**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Marta Šrajbek

USPOREDBA INTRAVENSKIH I VOLATILNIH ANESTETIKA ZA OPERACIJE NA  
SRCU

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Marta Šrajbek

USPOREDBA INTRAVENSKIH I VOLATILNIH ANESTETIKA ZA OPERACIJE NA  
SRCU

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Vlatka Sotošek, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad sadrži 31 stranicu, 2 slike, 2 tablice, 40 literaturnih navoda.

*Na kraju pisanja diplomskog rada, koji označava kraj mojeg akademskog obrazovanja, želim se zahvaliti mentorici, prof. dr. sc. Vlatki Sotošek na strpljenju, pruženim savjetima, uputama i pomoći.*

*Hvala mojim prijateljima i kolegama, na međusobnoj potpori, zajedničkim učenjima i nezaboravnim trenucima bez kojih ovo studiranje nebi bilo jednako ispunjeno.*

*Posebno mjesto u mojoj zahvali imaju moji roditelji čija su mi potpora i ljubav pomogli kroz dugogodišnje studiranje. Hvala im što su bili uz mene u dobrim, ali i u teškim trenucima, što su vjerovali u mene, uvijek me upućivali na pravi put i što zahvaljujući njima završavam studij medicine.*

*Hvala mojem bratu, Marku Šrajbeku, doktoru medicine, koji mi je oduvijek bio uzor i veliki oslonac, ali i najveća motivacija za upisivanje Medicinskog fakulteta, stoga ovaj rad posvećujem njemu.*

## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA .....	2
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	3
3.1. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA SRCA .....	3
3.1.1. AKCIJSKI POTENCIJAL SRČANIH STANICA .....	4
3.1.2. SRČANI CIKLUS .....	5
3.2. OPERACIJE NA SRCU .....	6
3.2.1. OPERACIJA AORTOKORONARNOG PREMOŠTENJA.....	7
3.3. ANESTEZIOLOŠKI PRISTUP OPERACIJAMA NA SRCU .....	7
3.4. INTRAVENSKI ANESTETICI U OPERACIJAMA NA SRCU .....	8
3.4.1. FARMAKODINAMIKA I FARMAKOKINETIKA INTRAVENSKIH ANESTETIKA.....	8
3.4.2. PROPOFOL .....	10
3.4.3. ETOMIDAT.....	12
3.4.4. KETAMIN .....	13
3.4.5. TOTALNA INTRAVENSKA ANESTEZIJA.....	14
3.5. VOLATILNI ANESTETICI U OPERACIJAMA NA SRCU .....	15
3.5.1. FARMAKODINAMIKA I FARMAKOKINETIKA VOLATILNIH ANESTETIKA.....	15
3.5.2. PREKONDITIONIRANJE.....	17
3.5.3. KARDIOPROTEKCIJSKI UČINAK VOLATILNIH ANESTETIKA.....	18
4. RASPRAVA.....	20
5. ZAKLJUČCI.....	23
6. SAŽETAK.....	24
7. SUMMARY .....	25
8. LITERATURA.....	26
9. ŽIVOTOPIS .....	31

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

AV – Atrioventrikularni čvor

CABG – eng. *Coronary artery bypass surgery*

GABA – Gama – aminomaslačna kiselina

MAK – Minimalna alveolarna koncentracija

NMDA – N – metil – D – aspartat receptor

PRIS – eng. *Propofol infusion syndrome*

SA - Sinus atrijski čvor

TCI – eng. *Targeted controlled infusion*

TEE – Transezofagealna ehokardiografija

TIVA – Totalna intravenska anestezija

## 1. UVOD

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti i invaliditeta u svijetu te predstavljaju najvažniji razlog bolničkog liječenja. Mogu se uspješno kontrolirati farmakološkom terapijom, ali često mogu rezultirati potrebom za operacijom - kod liječenja komplikacija ishemijske bolesti srca, kongenitalnih srčanih bolesti, bolesti srčanih zalistaka ili drugih stanja poput endokarditisa, reumatske srčane bolesti te transplantacije srca. Osim što se zahvat vrši u dogovoru s kirurgom, važna je konzultacija s anesteziologom zbog utvrđivanja optimalne anestezije za planirani zahvat te procjene rizika komplikacija tijekom zahvata. Vrsta anestezije koja se koristi prilikom srčanih operacija je opća anestezija, a postiže se primjenom volatilnih i intravenskih anestetika – najčešće njihovom kombinacijom (balansirana anestezija). Neurofiziološko stanje koje se nastoji postići karakterizirano je s nekoliko obilježja: sedacija (gubitak svijesti), analgezija (gubitak osjećaja za bol), relaksacija (gubitak tonusa skeletnih mišića) i inhibicija autonomnih refleksa. Zbog velike incidencije koronarne bolesti srca, operacija aortokoronarnog premoštenja (eng. CABG – *coronary artery bypass surgery*) je najčešće izvođen kirurški zahvat na svijetu (1). Iako uvelike poboljšava zdravstveno stanje i svakodnevno funkcioniranje bolesnika, moguća je pojava brojnih komplikacija od kojih je najteža disfunkcija miokarda koja može dovesti do nekroze srčanog mišića. Dobro su poznati povoljni učinci volatilnih anestetika na funkciju srčanog mišića, ali u posljednje vrijeme intravenski anestetici također dobivaju na značaju. Upravo zbog toga, adekvatnom upotrebom općih anestetika, nastoji se osigurati pravovremena zaštita srčanog mišića i spriječiti pojava infarkta miokarda.



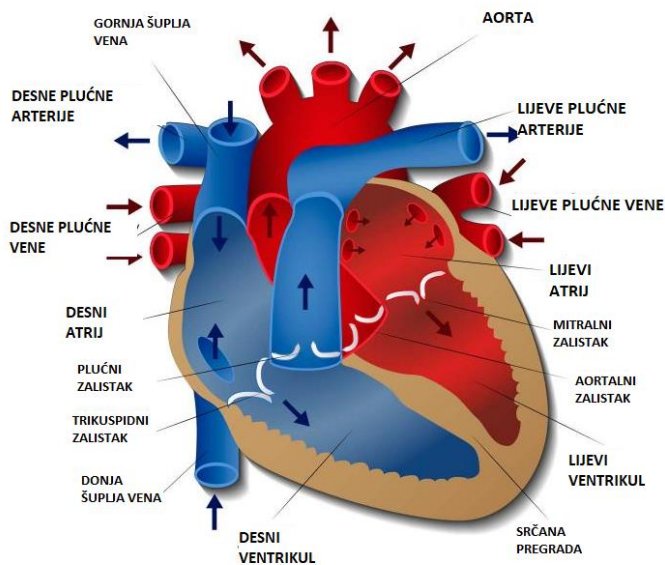
## **2. SVRHA RADA**

Cilj ovog rada je prikazati i opisati farmakodinamiku i farmakokinetiku volatilnih i intravenskih anestetika, njihovo specifično djelovanje na srce i hemodinamiku te primjenu u operacijama na srcu. Ovim radom nastoje se usporediti dosadašnja saznanja i provedena istraživanja o navedenim grupama anestetika jer je poznato da posjeduju kardioprotekcijske učinke koji mogu uvjetovati bolji poslijeoperacijski ishod. Najčešća komplikacija koja se javlja je ismemijsko – reperfuzijska ozljeda, a u posljednje vrijeme dobiva veliku pažnju zbog direktnog kliničkog učinka na zdravlje bolesnika.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA SRCA

Srce je šuplji mišićni organ čija je osnovna uloga održavanje tjelesne cirkulacije. Sastoji se od četiri šupljine: dvije pretklijetke (atrija) i dvije klijetke (ventrikula). Srce se često dijeli na desnu i lijevu stranu koju međusobno dijeli srčana pregrada, a svaka strana sastoji se od jedne pretklijetke i jedne klijetke odvojene atrioventrikularnim zaliscima (postoji lijevi ili mitralni zalistak te desni ili trikuspidalni). Desna strana srca odgovorna je za primanje venske krvi putem gornje i donje šuplje vene koju prema plućima odvodi plućna arterija, dok je lijeva strana zadužena za primanje oksigenirane krvi iz pluća putem plućnih vena koju zatim aorta odvodi u sustavnu cirkulaciju (Slika 1).



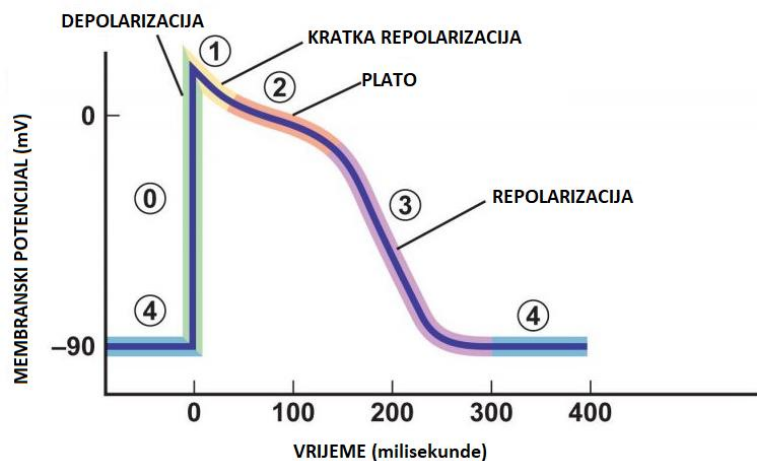
Slika 1. Presjek građe srca (Preuzeto i prilagođeno s: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/188837>)

Srce se sastoji od tri tipa srčanog mišića – atrijskog, ventrikularnog te od posebnih mišićnih vlakana koje imaju svojstvo podražljivosti i provođenja. Ova vlakna se slabije kontrahiraju zbog toga jer im je glavna uloga provođenje živčanih impulsa, dok se atrijski i ventrikularni

mišići kontrahiraju poput skeletnog uz razliku da u srčanom mišiću kontrakcija traje dulje. Sličnost sa skeletnim mišićem se također vidi i u prugastom izgledu mišićnih vlakana. Srčane mišićne stanice čine funkcionalni sincicij koji omogućava širenje električnih signala u svim smjerovima između stanica te na taj način osigurava brzu i ujednačenu depolarizaciju miokarda (2).

### **3.1.1. AKCIJSKI POTENCIJAL SRČANIH STANICA**

Akcijski potencijal u vlaknima ventrikularnog mišića u prosjeku iznosi 105 milivolta (mV) što znači da membranski potencijal između otkucaja rasta s negativne vrijednosti od -85 mV na blago pozitivnu vrijednost od +20 mV tijekom otkucaja. Faze akcijskog potencijala srčanog mišića sastoje se od nekoliko dijelova (Slika 2). U fazi 0 događa se depolarizacija, brzi natrijevi kanali se otvaraju i omogućuju ulaz natrijevih iona u stanicu koji zatim depolariziraju membranu te na taj način podižu membranski potencijal na vrijednost od +20 mV što se vidi u obliku početnog šiljka. U fazi 1, natrijevi kanali se zatvaraju i dolazi do početne repolarizacije tijekom koje kalijevi ioni napuštaju stanicu kroz otvorene kalijeve kanale. U fazi 2 otvaraju se kalcijevi kanali i zatvaraju brzi kalijevi. Dolazi do blage repolarizacije nakon koje akcijski potencijal ostaje stalan otprilike 0.3 sekunde u obliku platoa. Membranska propusnost za kalcijeve ione je povećana dok je za kalijeve istovremeno smanjena. Zbog platoa, kontrakcija srčanog mišića traje znatno dulje nego u skeletnim mišićima. U fazi 3, kalcijevi kanali se zatvaraju, a brzi kalijevi otvaraju. Izlaskom kalija iz stanice, dolazi do brze repolarizacije te konačno u fazi 4 (fazi mirovanja) membranski potencijal pada na početnu vrijednost koja u prosjeku iznosi -90 mV(2).



Slika 2. Faze akcijskog potencijala u srčanim mišićnim stanicama (Preuzeto i prilagođeno s: <https://greek.doctor/pharmacology-2/4-antiarrhythmic-drugs/>)

### 3.1.2. SRČANI CIKLUS

Srčani ciklus označava razdoblje od početka jednog srčanog otkucaja do početka sljedećeg. Svaki ciklus potaknut je spontanom stvaranjem akcijskog potencijala u sinus atrijskom (SA) čvoru, smještenim u gornjem lateralnom dijelu stijenke desnog atrija, blizu mjesta ulijevanja gornje šuplje vene. Signal iz SA čvora putuje između pretkljetki te se zatim prenosi preko atrioventrikularnog (AV) čvora u ventrikule. Postoji zakašnjenje od 0.1 sekunde tijekom prijenosa signala kako bi se omogućila prvotna kontrakcija atrija kojom se krv istiskuje u ventrikule. Srčani ciklus sastoji se od razdoblja dijastole (relaksacije) tijekom kojeg se srce puni krvlju te razdoblja sistole (kontrakcije). Na kraju dijastole, količina krvi u kljetkama iznosi od 110 do 120 mililitara (ml) što se naziva završni dijastolički volumen. Tijekom kontrakcije izbacuje se otprilike 70 ml što je vrijednost udarnog volumena. Preostala količina krvi u kljetkama (40 – 50 ml) naziva se završni sistolički volumen. Udio završnog dijastoličnog volumena koji se izbacuje je ejeckijska frakcija i iznosi oko 0.6 (izraženo u postocima; 60%). Mehanizam izbacivanja krvi objašnjen je Frank – Starlingovim zakonom koji govori da u fiziološkim granicama srce izbacuje svu krv koja mu pritječe iz vena. Postoji

i pojam predopterećenja i postopterećenja. Predopterećenje (eng. *preload*) označava fazu rastezanja miocita prije kontrakcije tijekom koje se klijetke pune krvlju. Postopterećenje (eng. *afterload*) predstavlja silu (tlak u aorti) protiv koje se srce kontrahira i izbacuje krv (3).

### **3.2. OPERACIJE NA SRCU**

Kardiovaskularna kirurgija predstavlja važan dio zdravstvenog sustava zbog sve veće učestalosti kardiovaskularnih bolesti poput ateroskleroze i hipertenzije. Operacija na otvorenom srcu je klasična operacija koja se izvodi rezanjem prsne kosti. Jednom kad se pristupi srcu, spaja se na poseban sustav izvantjelesne cirkulacije (kardiopulmonalni bypass) koji preuzima ulogu srca i pluća. Primjenjuje se otopina kalija koja djeluje kardioplegično (zaustavlja rad srca) te omogućuje obavljanje operacije na mirnom srcu (4). U područje desne pretklijetke stavlja se kanila koja preusmjerava krv, aorta se klema kako bi se osiguralo područje bez krvi, a krv se utiskuje u sustavnu cirkulaciju pod tlakom od 50 do 100 mmHg. Uređaj je odgovoran za oksigenaciju krvi te grijanje ili hlađenje. Potrebno je zaštititi srce od ishemije hlađenjem na 20 – 30°C i smanjenjem metabolizma. Postoje i operacije bez korištenja sustava izvantjelesne cirkulacije gdje se koristi poseban uređaj koji stabilizira mjesto gdje se vrši operacija. Najčešća operacija srca u odrasloj dobi je operacija aortokoronarnog premoštenja. Također se vrše operacije na srčanim zaliscima za liječenje skleroziranih zalistaka ili onih koji uzrokuju regurgitaciju krvi. Neka stanja, poput mitralne stenoze, mogu se liječiti perkutanom valvuloplastikom s balonom, ali i konzervativno operacijom na otvorenom srcu (zahvati na aortalnom zalistku koji je obično jače oštećen i zahtijeva zamjenu). Vrste umjetnih zalistaka su: mehanički i biološki. Mehanički traju dulje, ali zahtijevaju doživotnu antikoagulacijsku terapiju dok biološki imaju kraći vijek trajanja (desetak godina), ali ne zahtijevaju trajnu terapiju protiv zgrušavanja krvi. Postoje i operacije srčanih abnormalnosti ili oštećenja (aneurizme), implantacije uređaja (eng. *pacemaker*) te u konačnici transplantacija srca (5).

### **3.2.1. OPERACIJA AORTOKORONARNOG PREMOŠTENJA**

Operacija aortokoronarnog premoštenja, prema engleskoj skraćenici – CABG (eng. *Coronary artery bypass surgery*), je operacija koja se vrši kod koronarnih bolesnika. Koronarna bolest srca je obilježena postupnim odlaganjem masnoća i kalcija tvoreći plakove u arterijama. Time se smanjuje protok krvi prema srčanom mišiću, nastaje bol u prsima, a ako su arterije u potpunosti začepljene – infarkt miokarda. Cilj operacije je smanjivanje simptoma i rizika ponovnog nastanka infarkta te poboljšavanje preživljavanja bolesnika. Premosnicu čini arterija ili vena koja se uzima s drugog dijela tijela i postavlja tako da zaobilazi začepljeno mjesto tvoreći novi put kojim se dovodi oksigenirana krv do srčanog mišića. Uzima se dio unutarnje grudne arterije (lat. *arteria thoracica interna*) ili potkožne vene nogu (lat. *vena saphena magna*). Zahvat se vrši sa ili bez sustava izvantjelesne cirkulacije te nema značajnijih razlika između tehnika. Ishod operacije je povoljan – većina bolesnika nema srčanih simptoma i do 15 godina nakon operacije (6).

### **3.3. ANESTEZIOLOŠKI PRISTUP OPERACIJAMA NA SRCU**

Unatoč tome što postoje različite operacije koje se mogu vršiti na srcu, anesteziološke tehnike koje se primjenjuju dijele zajednička načela. Prije operacije, potreban je anesteziološki pregled kojim se utvrđuje ne samo srčana funkcija bolesnika, nego i njegovo opće stanje i ostali zdravstveni problemi kako bi se utvrdili rizici koji mogu nastati tijekom zahvata. Potrebno je donijeti plan postupaka te educirati bolesnika i smanjiti moguću tjeskobu (7).

Kao sastavni dio zahvata, ponajprije kako bi se smanjila anksioznost, postigla analgezija za bolne zahvate poput uvođenja vaskularnih kanila te ostvario određeni stupanj amnezije, neposredno prije operacije primjenjuje se premedikacija. Benzodiazepini djeluju anksiolitički i amnestički, a od lijekova se najčešće intravenski daje Midazolam u dozi od 1 do 2 mg. Osim što ima dobar učinak na anterogradnu amneziju, u malim sedacijskim dozama kakve su i

potrebne u premedikaciji, ima minimalne učinke na hemodinamiku, zasićenost krvi kisikom te ventilacijske funkcije. Primjenjuju se i opioidi, najčešće fentanil u dozi od 25 do 100 mcg u svrhu analgezije, ali također i zbog važnog sinergističnog učinka s propofolom kao indukcijskim anestetikom. Dokazano je kako fentanil može smanjiti potrebnu dozu propofola za čak 40 – 70% (8). Postavlja se monitoring, odnosno uspostavljanje praćenja vitalnih funkcija i stanja bolesnika tijekom zahvata, a postoje dvije vrste: invazivni i neinvazivni. Standardni neinvazivni monitoring obuhvaća: pulsnu oksimetriju, elektrokardiografiju (EKG), neinvazivno mjerenje krvnog tlaka te kapnometriju (praćenje koncentracija ugljičnog dioksida tijekom disanja). Invazivni hemodinamski monitoring podrazumijeva invazivno mjerenje krvnog tlaka postavljanjem kanile u arteriju (najčešće *a. radialis*), praćenje centralnog venskog tlaka i plućnog arterijskog tlaka. Postavljanje kanile osim nadzora navedenih vrijednosti omogućuje i uzimanje arterijske krvi za kontrolu plinova tijekom operacije, acido – bazičnog statusa te vrijednosti elektrolita i mogućih koagulopatija. Također se vrši monitoring pomoću transezofagealne ehokardiografije (TEE) u svrhu evaluacije funkcije lijevog i desnog ventrikula. Za nadzor moždanih funkcija koristi se elektroencefalografija (EEG) i cerebralna oksimetrija. Za indukciju, odnosno za uvođenje u anesteziju najčešće se koristi balansirana tehnika koja podrazumijeva primjenu malih doza sedativnih hipnotika, malih doza opioida i volatilnih anestetika. Najčešće se zajedno u kombinaciji daju propofol, fentanil i neuromuskularni blokatori. Ovaj postupak zahtijeva opreznu titraciju doza anestetika kako bi se smanjila potreba miokarda za kisikom te kako bi se spriječio nastanak ishemije srčanog mišića. U fazi održavanja mogu se primjenjivati isključivo volatilni, isključivo intravenski (TIVA) te kombinacije obje vrste navedenih anestetika (7).

### **3.4. INTRAVENSKI ANESTETICI U OPERACIJAMA NA SRCU**

#### **3.4.1. FARMAKODINAMIKA I FARMAKOKINETIKA INTRAVENSKIH ANESTETIKA**

Intravenski anestetici imaju potentnije učinke na gubitak svijesti nego na mišićnu relaksaciju i analgeziju te se zbog toga koriste u fazi indukcije. Učinke postižu djelovanjem na GABA<sub>A</sub> (gama - aminomaslačna kiselina) receptore koji su većinom smješteni postsinaptički i sastoje se od pet podjedinica smještenih oko centralnog ionskog kanala. Kad se endogena GABA veže za receptor, uzrokuje konformacijsku promjenu kojom otvara centralni kanal i dopušta prolaz kloridnim ionima niz elektrokemijski gradijent. Ovo dovodi do hiperpolarizacije membrane ili otežane depolarizacije i stvaranja novih akcijskih potencijala. Vezanjem za receptor, anestetici produžuju ulaz klorida i suprimiraju ekscitaciju što dovodi do gubitka svijesti. Ketamin uzrokuje značajnu analgeziju, ali djelovanje na svijest i relaksaciju je slabo te se može koristiti u fazi održavanja anestezije. Djeluje na postsinaptički smještene NMDA receptore u leđnoj moždini čija je funkcija modulacija odgovora na bol. Vezanjem glutamata na receptore dolazi do ulaza kalcijevih iona što dalje aktivira signalne molekule i povećava bolni odgovor. Ketamin blokira NMDA receptore i time uzrokuje analgeziju, a također djeluje i na kalijeve kanale pojačavajući ulaz kalijevih iona u stanicu smanjujući ekscitaciju (9).

Razlog brzom nastupu djelovanja je izrazita lipofilnost intravenskih anestetika, što znači da imaju veliki afinitet za lipofilne organe poput mozga i leđne moždine u kojima se brzo nakupljaju. Prestanak njihovog djelovanja, koji obično kratko traje, ovisi o njihovoj brznoj preraspodjeli, odnosno poluvremenu distribucije ( $T_{1/2}$ ) u manje prokrvljena tkiva poput mišića i masnog tkiva iz kojih se sporije eliminiraju. Najčešće korišteni anestetici iz ove skupine su propofol, etomidat i ketamin (10). Tablica 1 prikazuje osnovne farmakološke značajke i razlike između pojedinih intravenskih anestetika gdje je vidljivo da propofol i etomidat imaju najkraće vrijeme djelovanja zbog brze redistribucije (2 – 4 minute) dok učinci ketamina i



midazolama traju nešto dulje (Tablica 1). Uvođenjem propofola, osim za indukciju, intravenski anestetici su se počeli koristiti i za održavanje anestezije. U današnje vrijeme obično se koriste u sklopu tehnike balansirane anestezije u svrhu smanjivanja nepoželjnih učinaka. Propofol se također koristi u kombinaciji s intravenskim opioidima i neuromuskularnim blokatorima čime se izbjegava korištenje inhalacijskih anestetika. Ova tehnika se naziva totalna intravenska anestezija (TIVA) (11). Propofol se metabolizira u jetri, otpadni produkti se izlučuju bubrezima, a poluvijeme eliminacije može potrajati i do 23 sata (Tablica 1). Etomidat je također jedan od često korištenih intravenskih anestetika, a značajan je zbog svojih minimalnih učinaka na frekvenciju srca i krvni tlak, uključujući oboljele od ishemične bolesti srca. Zbog malih utjecaja na hemodinamiku, pokazao se izuzetno pouzdanim u operacijama na srcu te kod bolesnika s oslabljenom srčanom funkcijom. Siguran je u primjeni većih doza, ponavljanih bolusa te u kontinuiranoj infuziji (12).

Tablica 1: Farmakološka svojstva intravenskih anestetika (13)

	Trajanje djelovanja (min)	T <sub>1/2</sub> distribucije (min)	Vežanje za proteine (%)	T <sub>1/2</sub> eliminacije (sati)
Etomidat	3 – 8	2 – 4	77	2.9 – 5.3
Ketamin	5 – 10	11 – 16	12	2 – 4
Midazolam	15 – 20	7 – 15	94	1.7 – 2.6
Propofol	3 – 8	2 – 4	97	4 – 23

### 3.4.2. PROPOFOL

Propofol je intravenski anestetik koji se često koristi zbog brzog nastupa djelovanja te brze eliminacije, mogućnosti precizne kontrole sedacije i u konačnici zato jer nema kumulativni učinak čak i nakon produljene primjene, a oporavak bolesnika je brz. Osim što se koristi za indukciju i održavanje anestezije, prigodan je i u poslijeoperacijskom periodu u svrhu sedacije. Osim sedacijskog djelovanja, posjeduje antiemetička, antipruritička i anzikonvulzijska svojstva. Zbog svoje farmakokinetike, široko je korišten u operacijama na

srcu. Iako propofol sam po sebi snižava sustavni krvni tlak, te time i srednji arterijski tlak, kliničke studije pokazuju kako je njegova primjena sigurna u kombinaciji s opioidima i nadomjesnim intravenskim tekućinama (14). Ostale nuspojave su: mogućnost pojave respiracijske depresije, apneje, te sindroma uvjetovanog infuzijskom primjenom propofola (PRIS – eng. *propofol infusion syndrome*). PRIS je ozbiljna, ali rijetka komplikacija karakterizirana metaboličkom acidozom, hepatomegalijom i rabdomiolizom te promjenama u EKG-u (bradikardija, blokovi grana). Na ovu komplikaciju treba misliti u srčanim operacijama visokog rizika, zbog egzogene primjene katekolamina koju bolesnici često zahtijevaju, a povezano je s nastankom ove komplikacije (15). Propofol se može koristiti kao dodatak kardioplegijskoj otopini zbog potencijalnih zaštitnih učinaka na srčani mišić, smanjujući ishemijsko – reperfuzijsku ozljedu. Potrebno je oprezno regulirati doze jer sustav izvantjelesne cirkulacije (bypass) uzrokuje hemodiluciju te može alterirati primjenjene doze anestetika (14).

Brojne studije istraživale su učinak propofola na srčani mišić. Dokazano je kako posjeduje negativni inotropni učinak kojeg postiže smanjujući kontraktilnost miokarda, vrijeme dijastole i sistole te srednji arterijski tlak, ali u dozama koje su veće od onih u kliničkoj primjeni. Propofol blago smanjuje kontraktilnost miokarda te djeluje povoljno na koronarne krvne žile potičući njihovu vazodilataciju (16). Zbog usporavanja srčane frekvencije i atrioventrikularnog provođenja, propofol je dobar anestetik izbora kod bolesnika s atrijskom fibrilacijom. U operacijama na srcu koje zahtijevaju primjenu izvantjelesne cirkulacije (u operacijama aortokoronarnog premoštenja), dolazi do složenog sustavnog upalnog odgovora što može biti odgovorno za brojne poslijeoperacijske komplikacije. Propofol posjeduje antioksidacijski učinak, smanjuje količinu neutrofila, citokina i slobodnih radikala te utječe povoljno na sprječavanje reperfuzijske ozljede. Postoje i dokazi da mijenja fluidnost membrane eritrocita i čini ih otpornijima na hemodinamički stres (14). Prema dosadašnjim

spoznajama, vjeruje se da kardioprotekcijski učinak propofola proizlazi iz nekoliko karakteristika. Propofol posjeduje antioksidacijska svojstva, smanjujući proizvodnju slobodnih radikala. Dokazano je i poslijeoperacijsko smanjenje koncentracije troponina I, glavnog markera koji ukazuje na oštećenje srčanih mišićnih stanica. U studiji koja je uspoređivala učinak propofola i sevoflurana na klinički ishod, zaključeno je kako propofol ima bolji učinak kod bolesnika s nestabilnom anginom ili prethodnim infarktom miokarda, te je povoljno djelovao na preživljenje u prvih mjesec dana nakon hitnih operacija aortokoronarnog premoštenja dok je sevofluran pokazao bolje rezultate kod bolesnika sa stabilnom anginom bez prethodnih pojava infarkta miokarda (17). Također, propofol ima važan poslijeoperacijski vazodilatacijski učinak na koronarne krve žile, poboljšavajući tako cirkulaciju kroz prenosnicu. Trenutne spoznaje temeljene su na dosad provedenim studijama, što znači kako još uvijek nije u potpunosti razjašnjen molekularni mehanizam djelovanja propofola te su potrebna daljnja istraživanja kako bi se precizirala njegova uloga u srčanim operacijama (18).

### **3.4.3. ETOMIDAT**

Etomidat je intravenski anestetik koji se koristi za indukciju anestezije kod visokorizičnih bolesnika koji su hemodinamski nestabilni. Etomidat je priznat kao anestetik s najmanjim učinkom na kardiovaskularni sustav. Obično se koristi kod oboljelih od kroničnog zatajivanja srca, kod bolesnika s oslabljenom ventrikularnom funkcijom i kod bolesnika sa značajnim prijeoperacijskim komorbiditetima. Iako po svojim svojstvima predstavlja najbolji izbor u operacijama na srcu, etomidat se ne koristi često zbog ozbiljne nuspojave, insuficijencije nadbubrežne žlijezde koja nastaje zbog reverzibilne inhibicije sinteze kortizola. Smanjena sinteza kortizola predstavlja veliku opasnost zbog poslijeoperacijskog sustavnog upalnog

odgovora uzrokovanog izvantjelesnom cirkulacijom. Jedna studija dokazala je kako je jedna doza etomidata dovoljna za nastanak insuficijencije nadbubrežne žlijezde, u periodu manjem od 48 sati poslije operacije (19). Druga studija proučavala je poslijeoperacijske učinke etomidata u velikoj kohorti. U ovom slučaju, etomidat nije bio povezan s jakom hipotenzijom, duljom potrebom za invazivnom ventilacijom, duljim boravkom u bolnici i poslijeoperacijskim mortalitetom što je upućivalo na povoljan učinak etomidata. Retrospektivne studije su ukazivale na povezanost primjene etomidata i povećanog mortaliteta nakon srčanih operacija (20,21), ali ni jedna prospektivna studija ne podupire ovu činjenicu. Također navodi se potreba za provođenjem velike prospektivne randomizirane studije kako bi se u potpunosti dokučio poslijeoperacijski učinak (22).

#### **3.4.4. KETAMIN**

Ketamin je intravenski anestetik koji osigurava analgeziju, sedaciju i amneziju s minimalnom kardiovaskularnom i respiracijskom depresijom. Zbog svojim simpatomimetičkih svojstava, pogodan je za bolesnike s oslabljenom ventrikularnom funkcijom, u tamponadi srca ili kod bolesnika sa smanjenom sistoličkom funkcijom. Stimulirajući učinci mogu se ublažiti kombinacijom ketamina s benzodiazepinima, opioidima ili inhalacijskim anestheticima. Nekoliko studija ispitivalo je učinke ketamina u srčanim operacijama. Iako ima zadovoljavajući hemodinamski odgovor prilikom indukcije, dovodi do tahikardije te može potencirati artimogeni potencijal adrenalina koji se često koristi kao hemodinamska potpora tijekom srčanih operacija. Postoje brojni poslijeoperacijski korisni učinci: tijekom boravka u jedinici intenzivne njege smanjila se potreba za primjenom opioida u svrhu analgezije, smanjena je pojava mučnine i povraćanja te općenito bolji oporavak i zadovoljstvo bolesnika. Također, ketamin posjeduje protuupalni učinak, smanjuje aktivaciju neutrofila te smanjuje incidenciju ozljede miokarda. Unatoč brojnim dobrim učincima, ketamin prate vrlo česte nuspojave koje ograničavaju njegovu primjenu u srčanim operacijama - poslijeoperacijski

delirij, noćne more i halucinacije, dok su se samo kod malog broja ljudi iznimno pojavili ugodni snovi. Iako ga smjernice ne preporučuju kao anestetik prvog izbora, studije sugeriraju da bi uz detaljnije istraživanje ketamin zbog svojih povoljnih kardiovaskularnih učinaka mogao imati veliki značaj u budućnosti anestezije u operacijama na srcu (23).

### **3.4.5. TOTALNA INTRAVENSKA ANESTEZIJA**

Totalna intravenska anestezija (TIVA) predstavlja anesteziološku tehniku koja se sastoji od primjene sedacijskog hipnotika (propofol) i analgetske komponente (opioid). Smjernice društva anesteziologa preporučuju primjenu ove tehnike anestezije u slučaju kad su inhalacijski anestetici kontraindicirani: kod maligne hipertermije ili izrazite poslijeoperacijske mučnine i povraćanja. Doze se moraju prilagoditi prema dobi i komorbiditetima te je potrebna pažljiva kontrola terapijskih koncentracija u krvi tijekom operacije. Ovo predstavlja i nedostatak tehnike zbog težeg praćenja i održavanja terapijskih doza naspram volatilnih anestetika. Dokazano je kako propofol uzrokuje blagu vazodilataciju i smanjuje potrošnju kisika tijekom hipotermijske izvantjelesne cirkulacije (32 – 34°C). Nasuprot volatilnim anestheticima – propofol ne suprimira kontraktilnost miokarda, ne djeluje aritmogeno, održava homeostazu kalcijevih iona te smanjuje reperfuzijsku ozljedu. Osim toga, posjeduje i povoljan antiemetički, bronhodilatacijski i antkonvulzijski učinak. Opioidi koji se primjenjuju u ovoj tehnici osiguravaju analgeziju, hemodinamsku stabilnost, smanjuju autonomni odgovor na bolni podražaj te suprimiraju refleks kašlja i nagon na povraćanje kod manipulacije u dišnom sustavu. Nedostaci su poticanje štetnih učinaka propofola: hipotenzija, bradikardija i respiracijska depresija. Od lijekova, najčešće se primjenjuju remifentanil i sufentanil te kratkodjelujući fentanil u obliku bolus doza tijekom održavanja anestezije u svrhu dodatne analgezije. Također se primjenjuju nedepolarizirajući neuromuskularni blokatori (rokuronij) tijekom faze održavanja. Mogućnost primjene svih navedenih anestetika u primjerenim dozama omogućuje infuzijska pumpa - ciljana kontrolirana infuzija (eng. TCI – *targeted*

*controlled infusion*) za ostvarivanje precizne titracije. Postoje velike prednosti primjene TIVA tehnike – osigurava dobru protekciju i perfuziju organa, djeluje neuroprotektivno uklanjajući hidroksilne radikale koji se oslobađaju tijekom rada sustava izvantjelesne cirkulacije, brži je oporavak bolesnika nakon srčanih operacija, pogotovo u kombinaciji propofola i remifentanila. Neka istraživanja su pokazala kako TIVA ima veliki potencijal povoljnog djelovanja na neurokognitivne funkcije nakon operacija na srcu, ali potonje još ostaje nedovoljno istraženo područje (24).

### **3.5. VOLATILNI ANESTETICI U OPERACIJAMA NA SRCU**

Dosadašnjim provedenim istraživanjima, sevofluran, desfluran i izofluran su pokazali značajne kardioprotekcijske učinke, smanjujući incidenciju ishemije miokarda tijekom operacija, ali i u poslijeoperacijskom razdoblju (25).

#### **3.5.1. FARMAKODINAMIKA I FARMAKOKINETIKA VOLATILNIH ANESTETIKA**

Mehanizam djelovanja temelji se na inhibiciji ekscitacijske postsinapičke aktivnosti posredovane neuronalnim nikotinskim, serotoninergičnim i glutamatnim receptorima, stimulirajući istovremeno inhibicijske postsinaptičke kanale ( $GABA_A$  i glicinske). Ovim kombiniranim utjecajem sprječavaju aferentnog prijenosa signala do supraspinalne razine te inhibicije spinalnog eferentnog puta, smanjuje se neuronalna i sinaptička transmisija te postiže gubitak svijesti, amnezija i analgezija. Volatilni anestetici su potentniji u postizanju mišićne relaksacije u usporedbi s intravenskim. Učinak nastupa tek kad je postignuta terapijska vrijednost u središnjem živčanom sustavu što ovisi o nekoliko čimbenika: prijenosu anestetika iz alveola u plućnu cirkulaciju koji je uvjetovan koncentracijom anestetika u udahnutom zraku, topljivosti anestetika, plućnoj ventilaciji te protoku krvi kroz

pluća. Kod veće koncentracije anestetika u udahnutom zraku, veće količine tvari prelaze u plazmu (26). Particijski koeficijent krv:plin izražava topljivost anestetika i definiran je kao omjer koncentracije anestetika u krvi i alveolama kad su parcijalni tlakovi u ravnoteži, odnosno opisuje kako će se anestetik podijeliti između dvije faze jednom kad je postignuta ravnoteža. Predstavlja važnu farmakokinetičku mjeru jer uvjetuje brzinu apsorpcije i eliminacije anestetika (27). Obično se izražava kao vrijednost pri temperaturi tijela od 37°C. Enfluran ima koeficijent koji iznosi 1.8 što znači da je anestetik u ravnoteži kad je koncentracija u krvi 1.8 puta veća od koncentracije u alveolama. Plin s većim koeficijentom zahtijeva apsorpciju većih količina anestetika što rezultira sporijom indukcijom. Tablica 2 prikazuje farmakološke razlike između najčešće korištenih anestetika ove skupine. Najniže vrijednosti particijskog koeficijenta krv:plin imaju desfluran i sevofluran (28). Alveolarna koncentracija anestetika je glavni čimbenik koji određuje brzinu indukcije i oporavka od anestezije i ovisi o topljivosti (liposolubilnosti) anestetika. Kod manje topljivih plinova, manji je particijski koeficijent što znači da se brže postižu zadovoljavajuće koncentracije u mozgu. Kod inhalacijskih anestetika, važno je pojam minimalne alveolarne koncentracije (MAK). MAK (eng. *MAC – minimal alveolar concentration*) je mjera koja odražava potentnost anestetika (Tablica 2). Definirana je kao minimalna alveolarna koncentracija udahnutog anestetika koja sprječava pokret kao odgovor na kirurški rez u 50% pojedinaca. Reflektira učinke inhalacijskih anestetika na reflekse regulirane leđnom moždinom prateći somatske odgovore. Vrijednost MAK-a istovjetna je vrijednosti ED50 (efektivne doze koja djeluje na 50% populacije) te osim odsustva pokreta, može se procijeniti svijest, otvaranje očiju, amnezija te autonomni odgovori. MAC – awake je koncentracija potrebna da spriječi odgovor na verbalnu naredbu u 50% pojedinaca i iznosi otprilike trećinu minimalne alveolarne koncentracije. Postoje još i MAC – awake te MAC – bar vrijednosti. Potonja je minimalna alveolarna koncentracija koja blokira autonomni odgovor kod kirurške stimulacije poput

širenja zjenica, otkucaja srca te krvnog tlaka. Određuje se mjerenjem razine katekolamina u venskoj krvi i iznosi otprilike 1.5 MAK-a (29).

Tablica 2. Farmakološka svojstva volatilnih anestetika (13)

	Particijski koeficijent krv:plin	Particijski koeficijent mozak:krv	MAK (%)	Metabolizam (%)
Desfluran	0.42	1.3	6 – 7	<0.05
Sevofluran	0.69	1.7	2.0	2 – 5
Izofluran	1.4	2.6	1.4	<2
Enfluran	1.8	1.4	1.7	8

### 3.5.2. PREKONDICIONIRANJE

Kako bi se shvatio mehanizam kojim volatilni anestetici ostvaruju svoje zaštitne učinke, potrebno je objasniti pojam ishemijskog prekondicioniranja. Ishemijska ozljeda je patološki proces koji nastaje okluzijom dotoka krvi u određeno područje, čime zahtjev za kisikom nadmašuje stvarnu opskrbu tkiva kisikom. U ishemiji, miokard nastavlja sa svojom funkcijom koristeći zalihe glikogena, ali ako ovaj proces traje dulje od 15 minuta – nastupa nekroza i nepovratno oštećenje tkiva. Prekondicioniranje je postupak kojim se namjerno nanosi određeni stupanj ozljede (ishemije) tkiva u svrhu pružanja zaštite kad nastupi veća ishemija ili oštećenje. Drugim riječima, predstavlja adaptivni mehanizam kojim se miokard izlaže kratkim, subletalnim ishemičnim epizodama, pružajući tako veću otpornost prema letalnim. Inducirajući kratko vrijeme ishemije, srčane mišićne stanice kontrahiraju se nekoliko sekundi do potpunog prestanka kontrakcija u prvih par minuta što dovodi do štednje energije i smanjivanja područja nekroze. Ovaj postupak može biti izuzetno opasan zbog mogućnosti pogoršavanja već oštećenog miokarda te je klinički teško primjenjiv. Zbog toga se koristi farmakološko prekondicioniranje volatilnim anestheticima jer je dokazano da imitiraju



mehanizam ishemijskog prekondicioniranja i smanjuju ishemijsko reperfuzijsku ozljedu. Prema vremenu nastupa učinka, postoji rano i kasno prekondicioniranje. Rano nastupa odmah i potiče značajnu zaštitu koja traje do dva sata. Kasno prekondicioniranje počinje tek 24 sata nakon inicijalnog podražaja, ima manju zaštitnu ulogu, ali učinak traje do 72 sata. Osim što se vremenski razlikuju, također djeluju i preko različitih signalnih puteva. Rano prekondicioniranje djeluje na kalijeve kanale osjetljive na adenozin trifosfat (ATP). Njihovom aktivacijom dolazi do početnog povećanja slobodnih kisikovih radikala koji zatim aktiviraju protein kinazu C i tirozin kinazu. Ovi enzimi dodatno stimuliraju kalijeve kanale smještene na mitohondrijima što rezultira smanjenom produkcijom radikala koji su se potaknuti ishemijom prvotno povisili. Ovim molekularnim mehanizmom dolazi do skraćivanja akcijskog potencijala i štednje energije, ali i oslobađanja dušikovog oksida (NO) koji pruža zaštitu endotelnim srčanim stanicama, smanjuje aktivaciju neutrofila i sprječava interakciju neutrofila i endotela. Kasno prekondicioniranje smanjuje aktivaciju nuklearnog faktora  $\kappa$ B, tumorskog faktora nekroze, interleukina te reducira hiperkontrakciju nakon reperfuzije i potiče aktivaciju antiapoptotičkih kinaza (25).

### **3.5.3. KARDIOPROTEKCIJSKI UČINAK VOLATILNIH ANESTETIKA**

Koncept prekondicioniranja prvi puta su predstavili Murry i suradnici 1986. na srcu životinja. Ovo je potaknulo brojne studije u svrhu istraživanja prethodno spomenutog obilježja u kliničkoj primjeni. Provedena istraživanja i meta - analize zaključuju kako volatilni anestetici doista pružaju zaštitu miokarda tijekom operacija na srcu, ali kako učinak kod pojedinih pripadnika ove skupine nije jednak; sevofluran i desfluran su pokazali kardioprotekcijski učinak, dok enfluran nije. Volatilni anestetici smanjuju kontraktilnost miokarda te time i potrošnju kisika čime se postiže bolja ravnoteža prilikom ishemijskih događaja. Smanjuju poslijeoperacijsku koncentraciju troponina I u krvi koji predstavlja glavni marker oštećenja miokarda, što rezultira boljim oporavkom bolesnika, kraćim boravkom u jedinici intenzivnog

liječenja, kraćom potrebom za invazivnom ventilacijom te smanjenom smrtnošću neposredno nakon operacije. Također, istraživanja su pokazala kako je primjena volatilnih anestetika smanjila smrtnost u prvoj godini nakon srčanih operacija što znači da imaju povoljan dugoročni učinak. Neke od nuspojava koje volatilni anestetici izazivaju u terapijskim koncentracijama i koje treba uzeti u obzir su: depresija miokarda, vazodilatacija i produljenje QT intervala. Depresija miokarda može doprinijeti kardioprotekcijskom učinku, ali može biti izuzetno štetna kod bolesnika koji pate od značajne srčane disfunkcije. Vazodilatacija može izazvati hemodinamsku nestabilnost dok produljenje QT intervala nosi rizik izazivanja potencijalno smrtonosnih aritmija poput ventrikularne fibrilacije. Poslijeoperacijski ishod zbog primjene volatilnih anestetika je značajno bolji u elektivnim srčanim operacijama. U ovom slučaju, rezultati su bili bolji kod primjene volatilnih anestetika tijekom cijele operacije (kontinuirano). Postoje dokazi razine Ia za protekciju miokarda od strane sevoflurana i desflurana za niskorizične bolesnike u operacijama aortokoronarnog premoštenja. Kod bolesnika s ozbiljnom ishemijom miokarda ili težom kardiovaskularnom nestabilnošću prije operacije, kao bolji izbor pokazali su se intravenski anestetici odnosno primjena totalne intravenske anestezije (30).

#### 4. RASPRAVA

Najveći broj provedenih istraživanja ispituje kardioprotekcijske učinke intravenskih i volatilnih anestetika u operacijama aortokoronarnog premoštenja zbog čestog provođenja ovog zahvata kojem se podvrgavaju srčani bolesnici diljem svijeta. Također, operacija je sama po sebi veoma rizična, praćena brojnim komplikacijama koje se mogu javiti tijekom operacije, ali i u duljem poslijeoperacijskom periodu. Upravo zbog ovih razloga, pokušalo se utvrditi povoljno djelovanje anestetika u svrhu smanjivanja potencijalnih komplikacija, ali i smrtnih ishoda. Veliki broj studija govori u prilog volatilnim anestheticima, ali postoje studije koje dokazuju kako intravenski anestetici ne zaostaju uvelike za njima u smislu adekvatne zaštite miokarda. Kardioprotekcija se evaluirala pomoću nekoliko parametara: poslijeoperacijskom razinom troponina u krvi, vrijednostima kretin kinaze specifične za srčani mišić (izoenzim CK – MB), praćenjem hemodinamike nakon primjene izvantjelesne cirkulacije te ranim poslijeoperacijskim ishodom (31).

Blaud i Lowenstein su 1976. prvi puta izvijestili o anti – ishemijskim učincima volatilnih anestetika, primjenivši halotan kod životinja. Nakon toga, 1997. se prvi puta spominje izraz anesteziološkog prekondicioniranja, te je pokazano kako primjena izoflurana prije dugotrajnije okluzije koronarne arterije smanjuje veličinu infarkta miokarda. Rezultati brojnih kliničkih studija i meta – analiza provedenih nakon toga podupiru hipotezu da volatilni anestetici smanjuju mortalitet, smanjuju veličinu nekroze srčanog mišića, čuvaju funkciju lijeve klijetke te osiguravaju bolji dugoročni ishod u usporedbi s primjenom totalne intravenske anestezije u operacijama na srcu (32). Osim što pružaju dobru sedaciju i zaštitu miokarda, djeluju zaštitno i na ostale organe osiguravajući njihovu adekvatnu perfuziju te smanjuju potrebu za ionotropnom terapijom. Volatilni anestetici štite kardiomiocite od hipoksije smanjujući ishemijsko – reperfuzijsku ozljedu koja je česta komplikacija operacije aortokoronarnog premoštenja. Dokazano je kako pružaju bolji učinak primjenom tijekom

čitavog trajanja zahvata te se najčešće primjenjuju prije priključivanja sustava izvantjelesne cirkulacije i zatim tijekom operacije pomoću isparivača integriranog u sustav (33). Iako su prethodno navedene karakteristike zajedničke svim volatilnim anestheticima, pokazano je kako ipak pojedini pripadnici ove skupine imaju prednost pred drugima. Najčešće se primjenjuju sevofluran i izofluran. Sevofluran je pokazao adekvatnu zaštitu miokarda u operacijama aortokoronarnog premoštenja s korištenjem izvantjelesne cirkulacije, skraćujući boravak u bolnici te perioperacijski i poslijeoperacijski mortalitet. Također, primjećeno je da sevofluran, u usporedbi s intravenskim anestheticima, smanjuje incidenciju pojave atrijske fibrilacije i ostalih kasnih srčanih događaja u prvoj godini nakon operacije (34). Izofluran također djeluje kardioprotekcijski, ali ne može se samostalno koristiti u indukciji anestezije nego je potrebna primjena benzodiazepina, najčešće midazolama (35).

Propofol je intravenski anestetik čiji su se učinci najviše istraživali zbog toga jer se najčešće koristi u kliničkoj praksi. Iako se volatilnim anestheticima davala velika prednost u operacijama na srcu, kasnije je dokazano kako i intravenski anestetici posjeduju kardioprotekcijske učinke. Ove dvije grupe se razlikuju po mehanizmu kojim se postiže zaštita miokarda. Volatilni anestetici djeluju na principu sličnom ishemijskom prekondicioniranju, a propofol smanjuje oksidacijski stres nakon ishemijsko – reperfuzijske ozljede (36). Također smanjuje lipidnu peroksidaciju, uklanja slobodne radikale, potiče aktivnost antiapoptotičkih puteva i održava membranski potencijal mitohondrija. Ovi učinci su korisni zbog upalnog odgovora kojeg potiče sustav izvantjelesne cirkulacije. U usporedbi s izofluranom, propofol značajnije smanjuje incidenciju poslijeoperacijskog sindroma malog minutnog volumena, što je posebice izraženo kod bolesnika koji imaju pridruženu šećernu bolest tipa 2. Zaštitni antioksidacijski mehanizam bi naročito bio dobar kod dijabetičara kod kojih je često povećan rizik od oštećenja miokarda zbog pridružene disfunkcije mitohondrija. Zbog mogućnosti slabljenja funkcije ventrikula, potreban je jaki tretman očuvanja

hemodinamike koji često može biti neuspješan, stoga treba razmišljati o pravodobnoj protekciji, u ovom slučaju pomoću povoljnih učinaka propofola (37).

Najnovije istraživanje s hipotezom da volatilni anestetici djeluju povoljnije nego intravenski u operaciji aortokoronarnog premoštenja proveli su Landoni i suradnici 2019. godine (38). Također su nastojali obuhvatiti sve dosadašnje spoznaje koje su naročito govorile u prilog volatilnim anesticima, ali u zaključku studije navodi se kako nije bilo velikih razlika između dvije grupe anestetika, kako po dobrim, tako ni po lošim učincima. Heterogeni rezultati u dosad provedenim istraživanjima dovode do zaključka kako je potrebno provesti prospektivnu randomiziranu kontroliranu studiju sa znatno većim uzorkom te ujednačenim kriterijima procjene parametara i kirurškim postupcima kako bi se u potpunosti utvrdila prednost sevoflurana ili propofola (39). Postoji velika razlika u rezultatima eksperimentalnih i kliničkih studija iz jednostavnog razloga jer je u praksi nemoguće ostvariti kontrolirane uvjete iz laboratorija. Eksperimentalne studije, u kojima je kardioprotekcijski učinak volatilnih anestetika sasvim jasan i dokazan, ne uzimaju u obzir stres koji nastaje usred operacije i primjene izvantjelesne cirkulacije. Također, u kliničkim uvjetima pojavljuju se brojni faktori koji djeluju kao rizični čimbenici: starija dob (poznato je da zaštitni učinci slabe sa starenjem), različiti komorbiditeti koji često prate srčane bolesnike (pretilost, šećerna bolest) te lijekovi koje bolesnici uzimaju u kroničnoj terapiji i koji isto mogu umanjiti povoljne učinke volatilnih anestetika (32). Unatoč tome, priznato je kako volatilni anestetici osiguravaju bolji operacijski ishod kod niskorizičnih bolesnika sa stabilnom anginom pectoris bez nedavnog infarkta miokarda i s e젝cijskom frakcijom većom od 55%, dok su intravenski anestetici bolji izbor kod visokorizičnih bolesnika s nestabilnom anginom, nedavnim infarktom i niskom e젝cijskom frakcijom (35).

## 5. ZAKLJUČCI

Volatilni i intravenski anestetici, iako posjeduju različiti mehanizam djelovanja, pružaju kardioprotekciju u operacijama na srcu. Nisu u potpunosti dokazane velike razlike u smanjivanju poslijeoperacijske smrtnosti, kraćeg boravka u bolnici, utjecajima na hemodinamiku te pojavi kasnih komplikacija (38). Kod odluke koji anestetik je primjereniji za pojedinog bolesnika, potrebno je utvrditi cjelokupno zdravstveno stanje, imajući na umu dokaze o boljem učinku volatilnih anestetika u niskorizičnim operacijama te boljem učinku intravenskih anestetika u viskorizičnim zahvatima. Važan je oprez zbog mogućeg nastanka maligne hipertermije koju često potenciraju volatilni anestetici.

U konačnici, učinci pojedinih anestezioloških postupaka, koji rezultiraju zaštitnim učincima miokarda ispitivanih na standardiziranim modelima su teško ponovljivi u raznolikim kliničkim uvjetima, stoga je važno koristiti kombinaciju kardioprotekcijskih metoda te na taj način poboljšati uvjete za postizanje adekvatne zaštite srčanog mišića (40).

## 6. SAŽETAK

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti i invaliditeta u svijetu te predstavljaju najvažniji razlog bolničkog liječenja. Mogu se uspješno kontrolirati farmakološkom terapijom, ali često mogu rezultirati potrebom za operacijom. Najčešća operacija srca u odrasloj dobi je operacija aortokoronarnog premoštenja. Cilj operacije je smanjivanje simptoma i rizika ponovnog nastanka infarkta te poboljšavanje preživljavanja bolesnika. Vrsta anestezije koja se koristi prilikom srčanih operacija je opća anestezija, a postiže se primjenom volatilnih i intravenskih anestetika – najčešće njihovom kombinacijom (balansirana anestezija). Propofol je intravenski anestetik koji se često koristi zbog brzog nastupa djelovanja te brze eliminacije, mogućnosti precizne kontrole sedacije te kardioprotekcije u operacijama na srcu. Osim što se koristi za indukciju i održavanje anestezije, prigodan je i u poslijeoperacijskom periodu u svrhu sedacije. Volatilni anestetici se najčešće koriste u fazi održavanja anestezije. Sevofluran, desfluran i izofluran su pokazali značajne kardioprotekcijske učinke, smanjujući incidenciju ishemije miokarda tijekom operacija, ali i u poslijeoperacijskom periodu. Ove dvije grupe se razlikuju po mehanizmu kojim se postiže zaštita miokarda, dok volatilni anestetici djeluju na principu sličnom ishemijskom prekondicioniranju, propofol smanjuje oksidacijski stres nakon ishemijsko – reperfuzijske ozljede. Nisu u potpunosti dokazane velike razlike u smanjivanju poslijeoperacijske smrtnosti, kraćeg boravka u bolnici, utjecajima na hemodinamiku te pojavi kasnih komplikacija, ali priznato je kako volatilni anestetici osiguravaju bolji operacijski ishod kod niskorizičnih bolesnika sa stabilnom anginom pectoris bez nedavnog infarkta miokarda i s ejekcijskom frakcijom većom od 55%, dok su intravenski anestetici bolji izbor kod visokorizičnih bolesnika s nestabilnom anginom, nedavnim infarktom i niskom ejekcijskom frakcijom.

Ključne riječi: inhalacijski anestetici, intravenski anestetici, operacije na srcu

## 7. SUMMARY

Cardiovascular diseases are the leading cause of death and disability in the world and are the most important reason for hospital treatment. They can be successfully controlled by pharmacological therapy, but can often result in the need for surgery. The most common heart surgery in adulthood is coronary artery bypass graft surgery. The goal of surgery is to reduce the symptoms and risk of recurrence of heart attack and improve patient survival. The type of anesthesia used in cardiac surgery is general anesthesia and is achieved by the use of volatile and intravenous anesthetics – most often a combination of them (balanced anesthesia). Propofol is an intravenous anesthetic that is often used for its rapid onset of action and rapid elimination, the ability to precisely control sedation and cardioprotection in heart surgery. In addition to being used for induction and maintenance of anesthesia, it is also suitable in the postoperative period for the purpose of sedation. Volatile anesthetics are most commonly used in the maintenance phase of anesthesia. Sevoflurane, desflurane and isoflurane showed significant cardioprotective effects, reducing the incidence of myocardial ischemia during surgery but also in the postoperative period. These two groups differ in the mechanism by which myocardial protection is achieved; while volatile anesthetics act on a principle similar to ischemic preconditioning, propofol reduces oxidative stress after ischemic – reperfusion injury. Significant differences in reduced postoperative mortality, shorter hospital stays, effects on hemodynamics and late complications have not been fully demonstrated, but volatile anesthetics have been recognized to provide better surgical outcome in low – risk patients with stable angina pectoris without recent myocardial infarction and ejection fraction larger than 55% while intravenous anesthetics are a better choice in high – risk patients with unstable angina, recent infarction and low ejection fraction.

Key words: heart surgery, inhalational anesthetics, intravenous anesthetics



## 8. LITERATURA

1. Melly L, Torregrossa G, Lee T, Jansens JL, Puskas JD. Fifty years of coronary artery bypass grafting. *J Thorac Dis* 2018; 10(3): 1960-7.
2. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 12. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016, str. 109-12.
3. Klabunde RE. *Cardiovascular physiology concepts*. 2. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012, str. 60-7.
4. StatPearls.com [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; c2020 [ažurirano 6.2.2020.; citirano 19.3.2020.] Dostupno na: <https://www.statpearls.com/kb/viewarticle/18904>
5. Kendall G, Shiu K, Johnston S. *Medicine and Surgery*. 1. izd. London: Blackwell Publishing; 2005, str. 29-31.
6. Harris R, Croce B, Tian DH. Coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg* 2013; 2(4): 579.
7. Barbeito A, JohnBull EA. Anesthesia for cardiac surgery: General principles. U: UpToDate, Mark JB ed. UpToDate [Internet]. Nussmeier NA: UpToDate; 2020 [citirano 4.4.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/anesthesia-for-cardiac-surgery-general-principles>
8. King A. Induction of general anesthesia: Overview. U: UpToDate, Joshi GP ed. UpToDate [Internet]. Nussmeier NA: UpToDate; 2020 [citirano 4.4.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/induction-of-general-anesthesia-overview>
9. Son Y. Molecular mechanisms of general anesthesia. *Korean J Anesthesio*. 2010; 59(1): 3-8.

10. Khan KS, Hayes I, Buggy DJ. Pharmacology of anaesthetic agents I: intravenous anaesthetic agents. *BJA Educ* 2014; 14(3): 100–5.
11. Trapani G, Altomare C, Liso G, Sanna E, Biggio G. Propofol in Anesthesia. Mechanism of Action, Structure-Activity Relationships, and Drug Delivery. *Curr Med Chem* 2000; 7(2): 249–71.
12. Forman SA. Clinical and Molecular Pharmacology of Etomidate. *Anesthesiology* 2011; 114(3): 695–707.
13. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. 14. izd. San Francisco: McGraw – Hill; 2018, str. 454-69.
14. Krzych LJ, Szurlej D, Bochenek A. Rationale for Propofol Use in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23(6): 878–85.
15. Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, Khan M, Ali AM. Propofol Infusion Syndrome in Adults: A Clinical Update. *Critical Care Research and Practice. Crit Care Res Pract* 2015; 1–10.
16. De Wit F, van Vliet AL, de Wilde RB i sur. The effect of propofol on haemodynamics: cardiac output, venous return, mean systemic filling pressure, and vascular resistances. *Br J Anaesth* 2016; 116(6): 784–9.
17. Jakobsen CJ, Berg H, Hindsholm KB, Faddy N, Sloth E. The Influence of Propofol Versus Sevoflurane Anesthesia on Outcome in 10,535 Cardiac Surgical Procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21(5): 664–71.
18. Hare GMT. Studying propofol-induced cardioprotection: from mechanism to clinical phenomenon and back again. *Can J Anaesth* 2016; 63(4): 392–6.

19. Morel J, Salard M, Castelain C i sur. Haemodynamic consequences of etomidate administration in elective cardiac surgery: a randomized double-blinded study, *Br J Anaesth* 2011; 107(4): 503–9.
20. Hohl CM, Kelly-Smith CH, Yeung TC, Sweet DD, Doyle-Waters MM, Schulzer M. The effect of a bolus dose of etomidate on cortisol levels, mortality, and health services utilization: a systematic review. *Ann Emerg Med* 2010; 56(2): 105-13.
21. Albert SG, Ariyan S, Rather A. The effect of etomidat on adrenal function in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med* 2011; 37(6): 901-10.
22. Wagner CE, Bick JS, Johnson D i sur. Etomidate Use and Postoperative Outcomes among Cardiac Surgery Patients. *Anesthesiology* 2014; 120(3): 579-89.
23. Mazzeffi M, Johnson K, Paciullo C. Ketamine in adult cardiac surgery and the cardiac surgery Intensive Care Unit: An evidence-based clinical review. *Ann Card Anaesth* 2015; 18(2): 202.
24. Schraag S. The Current Role of Total Intravenous Anesthesia in Cardiac Surgery: Total Intravenous Anesthesia and Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29: 27–30.
25. Van Allen NR, Krafft PR, Leitzke AS, Applegate RL, Tang J, Zhang JH. The role of Volatile Anesthetics in Cardioprotection: a systematic review. *Med Gas Res* 2012; 2(1): 22.
26. Khan KS, Hayes I, Buggy DJ. Pharmacology of anaesthetic agents II: inhalation anaesthetic agents. *BJA Educ* 2014; 14(3): 106–111.

27. Esper T, Wehner M, Meinecke CD, Rueffert H. Blood/Gas Partition Coefficients for Isoflurane, Sevoflurane, and Desflurane in a Clinically Relevant Patient Population. *Anesth Analg* 2015; 120(1): 45–50.
28. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J. *Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology*. 5. Izd. San Francisco: McGraw – Hill; 2013, str. 155-157.
29. Aranake A, Mashour GA, Avidan MS. Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility. *Anaesthesia* 2013; 68(5): 512–522.
30. Lin E, Symons JA. Volatile anaesthetic myocardial protection: a review of the current literature. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2010; 105-9.
31. 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; 25(1): 59–65.
32. Pagel PS. Myocardial Protection by Volatile Anesthetics in Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Critical Review of the Laboratory and Clinical Evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27(5): 972–82.
33. Freiermuth D, Mets B, Bolliger D i sur. Sevoflurane and Isoflurane: Pharmacokinetics, Hemodynamic Stability, and Cardioprotective Effects During Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016; 30(6): 1494-501.
34. Likhvantsev VV, Landoni G, Levikov DI, Grebenchikov OA, Skripkin YV, Cherpakov RA. Sevoflurane Versus Total Intravenous Anesthesia for Isolated Coronary Artery Bypass Surgery With Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016; 30(5): 1221-7.

35. Yildirim V, Doganci S, Aydin A, Bolcal C, Demirkilic U, Cosar A. Cardioprotective Effects of Sevoflurane, Isoflurane, and Propofol in Coronary Surgery Patients: A Randomized Controlled Study. *Heart Surg Forum* 2009; 12: 1-9.
36. Jakobse CJ, Berg H, Hindsholm KB, Faddy N, Sloth E. The Influence of Propofol Versus Sevoflurane Anesthesia on Outcome in 10,535 Cardiac Surgical Procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21(5): 664–71.
37. Hare GMT. Studying propofol-induced cardioprotection: from mechanism to clinical phenomenon and back again. *Can J Anaesth* 2015; 63(4): 392–6.
38. Landoni G, Lomivorotov VV, Nigro Neto C i sur. Volatile Anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2019; 380(13): 1214-25.
39. Li F, Yuan Y. Meta-analysis of the cardioprotective effect of sevoflurane versus propofol during cardiac surgery. *BMC Anesthesiol* 2015; 15(1).
40. Chiari P, Durand M, Desebbe O i sur. multimodal cardioprotective strategy in cardiac surgery (the ProCCard trial): Study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials* 2019; 20(1): 560.

## 9. ŽIVOTOPIS

Marta Šrajbek rođena je 25. 4. 1995. godine u Varaždinu. Godine 2009. završava osnovu školu "Ljudevit Gaj" Mihovljan nakon čega upisuje srednju medicinsku školu u Bedekovčini koju završava 2013. godine. Akademske godine 2013./2014. upisuje redovni stručni studij sestrinstva u Rijeci te se nakon završene godine ispisuje te u akademskoj godini 2014./2015. upisuje kao redovni student na studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Od stranih jezika koristi se engleskim i njemačkim jezikom.