



# Анестетическое прекондиционирование в кардиохирургии

Герасименко О.Н.<sup>1</sup> • Гребенчиков О.А.<sup>1</sup> • Овезов А.М.<sup>1</sup> • Прокошев П.В.<sup>1</sup> • Лихванцев В.В.<sup>1</sup>

Проблема защиты миокарда в кардиохирургии актуальна в связи с возросшим числом вмешательств и тяжестью их осложнений, обусловленных состоянием пациента, патофизиологией искусственного кровообращения и применяемых методов протезирования жизненных функций. Окислительный стресс и образующиеся активные формы кислорода, будучи следствием указанных процессов, ведут к системным повреждениям: острой сердечной недостаточности, нарушению функции центральной нервной системы, острому почечному повреждению. Короткие эпизоды ишемии перед длительной гипоксией с последующей реперфузией уменьшают поврежденные кардиомиоциты. Этот феномен получил

название ишемического прекондиционирования. Схожий эффект вызывают ингаляционные анестетики. Экспериментальные и клинические данные, полученные при изучении анестетического прекондиционирования, дают основания рассматривать ингаляционную анестезию галогенсодержащими препаратами как способ защиты миокарда от повреждающего воздействия активных форм кислорода, образующихся при окислительном стрессе в кардиохирургии. Рассмотренные в обзоре исследования показали преимущества ингаляционных анестетиков перед тотальной внутривенной анестезией в эффективности кардиопротекции, а самое главное, в возможном уменьшении летальности у пациентов после

аортокоронарного шунтирования. Уровень доказательности влияния анестетического прекондиционирования на отдаленную смертность в данных исследованиях недостаточно высок, поэтому для подтверждения указанных результатов необходимо проведение большого многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования.

**Ключевые слова:** активные формы кислорода, ингаляционная анестезия, внутривенная анестезия, анестетическое прекондиционирование

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-3-172-180

**Е**жегодно в мире выполняется около 1 млн кардиохирургических операций [1]. При этом серьезной проблемой остаются осложнения, обусловленные недостаточной кардиопротекцией от ишемического и реперфузионного повреждения [2]. Операции на сердце в условиях искусственного кровообращения представляют крайнюю степень хирургической агрессии, к специфическим факторам которой относятся контакт крови с чужеродной поверхностью, неппульсирующий характер кровотока, гипотермия, ишемические и реперфузионные повреждения органов. Увеличение капиллярной проницаемости и нефизиологичный характер кровотока способствуют формированию отека внутренних органов, прежде всего сердца, легких, что ведет к увеличению летальности. По данным J.D. Birkmeyer, 30-дневная летальность составляет 4–5,4% при операциях реваскуляризации миокарда и 6,5–9,1% при операциях на клапанах сердца [3]. Длительная ишемия с последующей

реперфузией реализует риски неблагоприятных исходов путем токсического действия активных форм кислорода, продуцируемых митохондриями клеток. Белки клеток, подвергшихся избыточному окислительному стрессу, попадают в кровоток и могут быть идентифицированы как ранние биомаркеры начинающихся патологических процессов, приводящих к недостаточности функционирования отдельных органов и полиорганной недостаточности. Исследование S.L. Du показало, что сывороточная концентрация конечных продуктов окисления белков увеличивается у пациентов с острым почечным повреждением [4]. Анализ проб, полученных в результате лаважа трахеобронхиального дерева и исследования плазмы пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом после кардиохирургических операций, подтвердил наличие тяжелого окислительного стресса, проявляющегося высокими значениями хлортирозина, нитротирозина [5]. Использование аппарата искусственного



кровообращения и ишемия с последующей реперфузией миокарда во время хирургического вмешательства вызывают окислительный миокардиальный стресс, ведущий к накоплению провоспалительных медиаторов и активных форм кислорода, повреждающих белки, липиды и ДНК [6]. Применение антиоксидантов, таких как пропифол, L-аргинин и N-ацетилцистеин, во время искусственного кровообращения или их добавление в раствор для кардиоплегии может быть стратегией противодействия активным формам кислорода. Однако наиболее перспективным представляется использование анестетического прекондиционирования ингаляционными анестетиками.

«Преко́ндицио́нирование» – термин, употребляемый для описания феномена повышения толерантности клетки к воздействию повреждающего фактора в результате предварительного влияния на нее стрессорных стимулов. Изначально эффект преко́ндицио́нирования был описан для миокарда, поэтому основная масса исследований его механизмов проведена на кардиомиоцитах. Доказано, что короткие периоды ишемии защищают сердце от повреждения в период последующей длительной гипоксии [7]. Этот феномен и был назван ишемическим преко́ндицио́нированием [8]. Четыре коротких эпизода окклюзии коронарной артерии, перемежающиеся пятиминутными периодами реперфузии перед длительной (40 минут) окклюзией, на 70–80% уменьшали зону инфаркта. Значительный защитный эффект ишемического преко́ндицио́нирования был впоследствии продемонстрирован на многих вариантах экспериментальных моделей. Ишемическое преко́ндицио́нирование оказалось эффективным защитным механизмом для сердец всех протестированных млекопитающих [9]. Как известно, ишемия сопровождается снижением пула внутриклеточного аденозинтрифосфата (АТФ), высоким уровнем лактата и ионов водорода. «Преко́ндицио́нированная» ткань дольше сохраняет АТФ, в ней замедляются процессы, приводящие к осмотической перегрузке и развитию внутриклеточного ацидоза [10]. Согласно данным исследований, ишемическое преко́ндицио́нирование представляет собой сложный каскад внутриклеточных событий, начинающийся с активации рецепторов ишемическим стимулом, характеризующийся последовательным усилением сигнала и завершающийся влиянием на конечный эффекторный элемент, вполне вероятно – АТФ-зависимый калиевый канал (КАТР). Механизм ишемического

преко́ндицио́нирования запускается через множество вторичных биохимических «посредников» (мессенджеров) из нескольких сигнальных биохимических путей. К ишемическому преко́ндицио́нированию имеют отношение многие рецепторы и внутриклеточные компоненты, включая связанные с G-белком мембранные рецепторы (например, аденозин-А1 рецепторы, α-адренергические рецепторы, мускарин М2 и брадикинин В2) и внутриклеточные протеинкиназы (в частности, протеинкиназа С в виде ее ε-изоформы), а также другие компоненты, включая аденозин, опиоиды, сигнализацию через активные формы кислорода.

Исходя из описанных механизмов ишемического преко́ндицио́нирования, становится очевидной необходимость поиска фармакологических средств, способных имитировать сигнальные каскады преко́ндицио́нирования. Экспериментальные работы, развивающие данное направление, представляются весьма многообещающими. На предмет наличия эффекта преко́ндицио́нирования протестированы следующие вещества: аденозин, агонисты рецепторов аденозина, агонисты протеинкиназы С, а также препараты, открывающие КАТР-каналы, доноры оксида азота [11]. Однако прямой перенос полученных результатов в клинику часто невозможен, так как многие из этих веществ имеют выраженные гемодинамические эффекты. Так, диазоксид и аденозин, открывающие митохондриальные КАТР-каналы и имитирующие преко́ндицио́нирование со снижением числа гибнущих клеток в моделях на животных, у людей вызывают значительную гипотензию. Имеются и другие нежелательные побочные эффекты – аритмогенный (аденозин, вещества, открывающие КАТР-каналы) и канцерогенный (активаторы протеинкиназы).

Проявления действия ингаляционных анестетиков на миокард оказались удивительным образом схожи с феноменом ишемического преко́ндицио́нирования. Этот эффект был назван фармакологическим преко́ндицио́нированием ингаляционными анестетиками, или анестетическим преко́ндицио́нированием [12]. Впервые о фармакологическом преко́ндицио́нировании ингаляционными анестетиками стало известно в 1997 г. Две группы исследователей одновременно обнаружили, что ингаляция 1 минимальной альвеолярной концентрации (МАК) изофлурана в течение 30 минут перед часовой окклюзией коронарной артерии кролика с последующей трехчасовой реперфузией вызывает уменьшение зоны

**Герасименко Олег Николаевич** – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–15, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 05 91. E-mail: ol.gerasimencko2013@yandex.ru

**Гребенчиков Олег Александрович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения реанимации и интенсивной терапии<sup>1</sup>

**Овезов Алексей Мурадович** – д-р мед. наук, руководитель отделения анестезиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Прокошев Павел Владимирович** – канд. мед. наук, заведующий отделением анестезиологии<sup>1</sup>

**Лихванцев Валерий Владимирович** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения реанимации и интенсивной терапии<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

инфаркта на 50–60%. Дальнейшее изучение этого явления показало, насколько схожи молекулярные механизмы анестетического и ишемического preconditionирования [13]. В 1996 г. в экспериментах W. Schlack и соавт. впервые было продемонстрировано специфическое протективное действие галотана на изолированном сердце в отношении реперфузионного повреждения миокарда [14]. До этого времени защитные эффекты галотана на сердце связывали с его гемодинамическими эффектами. Впоследствии этот эффект был подтвержден и для других ингаляционных анестетиков, при этом он был значим даже в ситуациях, когда применялись и другие меры защиты против ишемии миокарда (кардиоплегия). Схожесть механизмов анестетического и ишемического preconditionирования подробно обсуждается в нескольких обзорных статьях [15].

Четкие клинические проявления протективного действия ингаляционных анестетиков на миокард при кардиохирургических вмешательствах обусловлены рядом биохимических процессов. Реперфузия ишемизированного миокарда связана с высвобождением больших количеств активных форм кислорода, которые нарушают внутриклеточный обмен  $Ca^{2+}$ , вызывают перекисное окисление липидов, повреждают клеточные мембраны, угнетают сократимость и вызывают обратимое и необратимое повреждение ткани [16]. Было показано, что изофлуран и ингаляционные анестетики предыдущего поколения ослабляют токсический эффект свободных кислородных радикалов на динамику давления в левом желудочке изолированного сердца. Изофлуран уменьшал выработку гидроксильных радикалов в ишемизированных сердцах крыс, а галотан оказывал сходное действие у собак. Защитные эффекты севофлурана сопряжены с уменьшением образования дитиозина, косвенного маркера активных форм кислорода и азота. Эти результаты подтверждают, что ингаляционные анестетики могут снижать выработку вредных количеств активных форм кислорода после окклюзии коронарной артерии и реперфузии.

В отличие от этих данных, указывающих на патологическую роль больших количеств активных форм кислорода, разнообразные preconditionирующие стимулы, включая кратковременную ишемию, применение агонистов митохондриальных  $K^+$ -АТФ-каналов, агонистов дельта-опиоидных рецепторов и ингаляционных анестетиков, стимулируют выработку сигнальных количеств активных форм кислорода, которые инициируют нисходящие протеинкиназные сигнальные

пути и вызывают защиту от последующего ишемического повреждения [17]. Предварительная обработка низкими концентрациями активных форм кислорода имитировала благоприятные эффекты ишемического preconditionирования. Поглотители (скавенджеры) свободных радикалов, используемые до или во время ишемии, ослабляют кардиопротекцию [18]. На основании этого можно заключить: preconditionирование опосредуется небольшими, сигнальными, количествами активных форм кислорода, высвобождаемыми во время preconditionирующих стимулов. Скавенджеры супероксид аниона и ингибиторы синтазы оксида азота (NOS) отменяли благоприятные действия севофлурана в отношении ишемического повреждения. Эти результаты указывают на то, что супероксид анион может выступать в качестве триггера анестетического preconditionирования, а также позволяют предположить, что оксид азота может поглощать супероксид анион при реперфузии, уменьшая повреждение. Скавенджеры активных форм кислорода ослабляют вызываемое севофлураном уменьшение размера инфаркта миокарда у кроликов и угнетают благотворные эффекты открытия митохондриальных  $K^+$ -АТФ-каналов. С помощью специальных методик показано, как изофлуран напрямую повышает образование супероксид аниона *in vivo*, независимо от ишемии и реперфузии [19]. Таким образом, ингаляционные анестетики способны индуцировать образование небольших количеств супероксид аниона, которые вызывают защитные эффекты во время последующей ишемии. Крайне важно, что во время серии кратковременных ишемических стимулов или воздействия ингаляционных анестетиков образование активных форм кислорода в небольших количествах носит не повреждающий, а «сигнальный» характер [20].

Важнейшая роль этих молекул в каскаде реакций preconditionирования подтверждается многочисленными исследованиями, в которых ишемическое preconditionирование не формировало защиты при предварительном применении скавенджеров активных форм кислорода (каталаза, супероксид дисмутаза) [21]. Во время реперфузии активные формы кислорода вырабатываются в интактных клетках в токсических количествах, способствуя открытию неспецифической митохондриальной поры и немедленному рассеиванию потенциала митохондриальной мембраны, что приводит к драматическим последствиям для митохондрии [22]. В современной литературе описан феномен «индуцированного



активными формами кислорода выброса активных форм кислорода» (в оригинале “ROS-induced ROS release”, RIRR), при котором чрезмерное повышение уровня «сигнальных» активных форм кислорода приводит к их лавинообразному выбросу из митохондрии и рассеиванию потенциала внутренней мембраны митохондрий. Деполяризация захватывает большую часть митохондрий одной клетки и может распространяться на соседние кардиомиоциты, вызывая нарушения возбудимости всего сердца, способствуя развитию опасных аритмий [23]. Ядерный транскрипционный фактор каппа-би (NF-κB), активируемый активными формами кислорода во время ишемии-реперфузии, вызывает воспалительный ответ, сопутствующий окислительному стрессу. В нормальных условиях регуляторный белок IκB-α поддерживает NF-κB в его неактивной форме, но активация IκB-α активными формами кислорода или воспалительными цитокинами во время ишемии отменяет пассивное угнетение NF-κB. Диссоциированный NF-κB транслоцируется к ядру, связывается с промотерными областями гена и запускает транскрипцию белков, ответственных за провоспалительный каскад. Ишемическое прекодиционирование снижает активность NF-κB и ослабляет выработку воспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии, способствуя таким образом уменьшению некроза миокарда. Важно отметить, что прекодиционирование севофлураном также ослабляло активацию NF-κB и снижало NF-κB-зависимую экспрессию воспалительных генов в изолированных сердцах крыс. Эти данные позволяют предположить, что угнетение NF-κB также опосредует анестетическое прекодиционирование. Роль активных форм кислорода в этом процессе в настоящее время активно изучается.

Ингибитор циклооксигеназы 2-го типа (целекоксиб), но не 1-го (аспирин) или 3-го (ацетаминофен), блокировал вызванную изофлураном кардиопротекцию у кроликов. Селективная модуляция метаболизма арахидоновой кислоты ингаляционными анестетиками может представлять другой потенциальный источник активных форм кислорода во время анестетического прекодиционирования [24]. Таким образом, по крайней мере три источника свободных радикалов кислорода и азота (электрон-транспортная цепь митохондрий, NOS и циклооксигеназа 2-го типа) были определены ответственными за анестетическое прекодиционирование на сегодняшний день, но вовлечены ли другие ферменты (например, никотинамидадениндинуклеотид

оксидаза, липоксигеназа, ксантиноксидаза, цитохром P450), способные вырабатывать активные формы кислорода, в молекулярные механизмы анестетического прекодиционирования, остается неизвестным.

В 1979 г. D.R. Hunter и R.A. Haworth наблюдали феномен чрезмерной проницаемости митохондриальной мембраны при повышенном содержании  $Ca^{2+}$  в матриксе и впервые высказали предположение о существовании поры, изменяющей проницаемость мембраны митохондрий (mitochondrial permeability transition pore – mPTP) [25]. В митохондриях вместе с падением потенциала внутренней мембраны происходят более глубокие процессы, связанные с изменением проницаемости мембран и выходом из межмембранного пространства различных, в том числе апоптогенных, факторов. Именно нарушение барьерной функции митохондриальных мембран оказалось ключевым звеном в развитии апоптоза. Этот процесс связан с образованием в митохондриальных мембранах мегаканалов – неспецифических пор (mPTP), открытие которых приводит к драматическим последствиям для митохондрии и всей клетки. Комплекс поры имеет весьма сложное строение и систему регуляции. Это обусловлено тем, что изменение проницаемости митохондриальных мембран представляет одно из центральных координационных явлений апоптоза. За последние десятилетия исследований была принята единая модель mPTP, по которой поря состоит из трех основных элементов: потенциалзависимого анионного канала на наружной мембране митохондрий, циклофилина D в митохондриальном матриксе и аденин-нуклеотид-трансферазы на внутренней мембране [26]. Подчеркнем: во время сублетальной ишемии mPTP остается в закрытом состоянии [22]. Сквозь открытую пору в митохондрию поступает вода, а также растворенные в ней вещества, что вызывает набухание матрикса и разрыв наружной мембраны. Из межмембранного пространства высвобождается цитохром C и запускает процесс апоптоза [27]. Выйдя в цитоплазму, цитохром C связывается с белком araf1, прокаспазой 9 и АТФ и инициирует каскад протеолитических ферментов семейства каспаз [28]. Araf1 считается каркасным белком, основная функция которого состоит в сближении остальных компонентов и формировании инициирующего комплекса. Инициация каскада происходит за счет того, что специальный домен araf1 связывает две молекулы прокаспазы 9, их активные центры сближаются и активируют друг друга. Каспазы, активируясь в каскаде реакций,



накапливаются в клетке и поражают свои многочисленные мишени, в результате происходит конденсация хроматина и деградация ДНК. Еще один митохондриальный апоптогенный белок, выходящий в цитоплазму, назван фактором инициации апоптоза (apoptosis inducing factor – AIF). Он обеспечивает другой путь апоптоза и, как показано, может сам по себе вызывать конденсацию хроматина, фрагментацию ДНК и падение потенциала в митохондриях.

Таким образом, можно сделать вывод о существовании двух независимых путей, связывающих митохондрию с ядерным апоптозом: AIF, действующий на ядро самостоятельно, и цитохром С, действующий через каспазный каскад. В 2009 г. были систематизированы все имеющиеся на тот момент знания относительно mPTP, ее связи с ферментом гликоген синтазой киназой 3-бета (ГСК-3β) и участии обеих в каскаде феномена прекодиционирования [29]. Активность ГСК-3β сопряжена с различными клеточными процессами – регуляцией большего числа факторов транскрипции, ядерного фактора NF-κB, эмбриогенеза, апоптоза и выживаемости клеток, клеточной миграции и других [30]. Ее также связывают с множеством заболеваний у человека, среди которых нейродегенеративные, нарушения сна и психики, инсульт, диабет, паренхиматозные заболевания почек и рак. В отличие от многих других киназ, ГСК-3β очень активна и оказывает угнетающее влияние на элементы своего нисходящего пути. В ответ на восходящие стимулы происходит ее фосфорилирование и инактивация.

Сегодня общепринято понимание ГСК-3β как критического медиатора ишемического, фармакологического пре- и посткодиционирования. В поддержку этого выступает формирование кардиопротекции при введении агонистов K<sup>+</sup>-АТФ-каналов митохондрий, агонистов дельта-опиоидных рецепторов, эритропоэтина, силденафила (ингибитора фосфодиэстеразы-5), изофлурана, брадикинина, агонистов рецепторов аденозина A1 и A2 через фосфорилирование ГСК-3β. Тем не менее в клинической практике до сих пор не получено однозначных результатов. Возможно, это связано с тем, что ишемия миокарда зачастую непредсказуема и невоспроизводима. А ведь для реализации защитного действия необходимо не только наличие эффекта прекодиционирования, но и последующая гипоксия. Так родилась идея изучения потенциальных кардиопротективных эффектов анестетиков в кардиохирургии, где эпизоды гипоксии детерминированы самой методикой выполнения операций.

Первый клинический протокол анестетического прекодиционирования был опубликован в 1999 г. D. Belhomme и соавт. [31]. В исследуемой группе (10 пациентов) 2,5 МАК изофлурана в течение 5 минут подавались в оксигенатор с последующим 10-минутным перерывом перед пережатием аорты. Контрольная группа (10 пациентов) изофлуран не получала. Исследовались сывороточные маркеры повреждения миокарда (креатинкиназа-МВ, тропонин I) и тканевой маркер активации протеинкиназы С (экто-5-нуклеотидаза). В исследуемой группе в биопсийных образцах из ушка предсердия отмечены более низкие (статистически незначимые) уровни креатинкиназы-МВ и тропонина I и значительное повышение (статистически значимое) экто-5-нуклеотидазной активности. Последнее позволяет говорить об активации протеинкиназы С и запуске механизмов прекодиционирования. Однако в исследованиях F. Toma и соавт., проведенных в том же году, не было получено разницы в отношении миокардиальной функции в группах больных, получавших и не получавших изофлуран, как и различий в сывороточном уровне тропонина I и креатинкиназы-МВ [32]. K. Julier и соавт. (2003) попытались оценить влияние прекодиционирования севофлураном на биохимические маркеры повреждения миокарда и активацию протеинкиназы С. В их исследовании 72 пациента, оперированных в условиях искусственного кровообращения по поводу аортокоронарного шунтирования, были разделены на 2 группы: в одной из них подавали 2 МАК севофлурана в первые 10 минут искусственного кровообращения, в другой (контроль) использовали только кислородно-воздушную смесь. У пациентов, которым применяли севофлуран, зарегистрирован более низкий послеоперационный уровень мозгового натрийуретического пептида по сравнению с контрольной группой. Здесь же отмечалась транслокация протеинкиназы С в ε-изоформу, что считается ключевым механизмом анестетического прекодиционирования. Однако не было найдено статистически значимой разницы между группами в уровнях тропонина T и креатинкиназы-МВ [33].

В дальнейших исследованиях ингаляционный анестетик стали использовать на протяжении всего анестезиологического пособия. S.G. De Hert и соавт. сравнили эффекты севофлурана и пропофола на функцию миокарда во время операции аортокоронарного шунтирования и после нее [34]. Если до начала искусственного кровообращения гемодинамические параметры



в обеих группах не различались, то после него у пациентов, получавших ингаляционный анестетик, отмечены предпочтительные значения ударного объема сердца и максимальная скорость нарастания артериального давления ( $dP/dT \max$ ). Кроме того, в исследуемой группе были ниже потребность в инотропной поддержке и плазменная концентрация сердечного тропонина I. По мнению авторов, эти данные свидетельствуют о том, что кардиопротективный эффект, замеченный при использовании ингаляционных анестетиков, не наблюдается при применении пропофола.

Эффективность галогенсодержащих ингаляционных анестетиков, по сравнению с внутривенной анестезией, для прекондиционирования миокарда при операциях аортокоронарного шунтирования доказана многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями [35]. С 2011 г. использование анестезии на основе ингаляционных анестетиков рекомендовано в руководстве Американского общества кардиологов (American College of Cardiology – ACC) и Американской ассоциации изучения заболеваний сердца (American Heart Association – АНА) при операциях аортокоронарного шунтирования для уменьшения риска периоперационного инфаркта миокарда (уровень доказательности А). В последнее время часто предметом дискуссий становился вопрос о значимости влияния кардиопротекции ингаляционными анестетиками на конечный результат оперативного лечения [2]. Оценка влияния ингаляционных анестетиков на послеоперационную смертность в кардиохирургии по сравнению с тотальной внутривенной анестезией пропофолом представлена в трех работах. В ретроспективном исследовании E. Vignani и соавт., проведенном в Италии на относительно небольших выборках по 50 пациентов, показана более низкая годовая летальность в группе с севофлураном по сравнению с пропофолом (2 и 4% соответственно) [36]. C.J. Jakobsen и соавт. провели ретроспективный анализ данных 10 535 пациентов из трех кардиоцентров, в котором также получена статистически незначимая разница по параметру 30-дневной смертности после анестезии севофлураном (2,84%) и пропофолом (3,3%) [37]. В метаанализе G. Landoni и соавт. показано статистически значимое снижение 30-дневной летальности в группах пациентов с ингаляционной анестезией [38].

В рандомизированном клиническом исследовании S. de Hert и соавт. впервые установили наличие значимой разницы в годовой летальности

после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения у 414 пациентов: в группе тотальной внутривенной анестезии этот показатель составил 12,3%, а в группе севофлурана – 3,3% [39]. В недавнем рандомизированном клиническом исследовании В.В. Лихванцева и соавт., проведенном с участием уже 868 пациентов с аортокоронарным шунтированием в условиях искусственного кровообращения, ингаляционная анестезия на основе севофлурана привела к сокращению длительности пребывания в стационаре и годовой летальности по сравнению с тотальной внутривенной анестезией на основе пропофола [40].

На первой международной согласительной конференции по снижению смертности в кардиоанестезиологии (“Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care”. Милан, 28 июня 2010 г.) было рекомендовано использование ингаляционных анестетиков наряду с применением инсулина, баллонной контрпульсации, бета-блокаторов, левосимендана и др. [41].

Результаты приведенных в обзоре исследований позволяют сделать вывод о бесспорном преимуществе ингаляционной анестезии в кардиохирургии за счет реализации эффекта анестетического прекондиционирования. Однако при детальном рассмотрении способов использования анестетиков обращает на себя внимание отсутствие единых и четких критериев оценки эффективности анестетического прекондиционирования, условий применения ингаляционных анестетиков (возможность сочетания с пропофолом на этапе индукции, применение во время искусственного кровообращения), а также небольшие выборки пациентов у ряда исследователей.

## Заключение

Рассмотренные исследования показали преимущества ингаляционных анестетиков перед тотальной внутривенной анестезией в эффективности кардиопротекции, а самое главное, в возможном снижении смертности у пациентов после аортокоронарного шунтирования. Несмотря на то что данные некоторых исследований говорят о сокращении госпитального периода и даже о снижении годовой послеоперационной сердечно-сосудистой заболеваемости, эта проблема остается в целом нерешенной. Уровень доказательности в отношении отдаленной смертности в этих исследованиях недостаточно высок. В этой связи существует необходимость в проведении большого многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования. ©



## Литература

- Herbertson M. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004;15 Suppl 1:S31–2.
- Landoni G, Rodseth RN, Santini F, Ponschab M, Ruggeri L, Székely A, Pasero D, Augoustides JG, Del Sarto PA, Krzych LJ, Corcione A, Slullitel A, Cabrini L, Le Manach Y, Almeida RM, Bignami E, Biondi-Zoccai G, Bove T, Caramelli F, Cariello C, Carpanese A, Clarizia L, Comis M, Conte M, Covello RD, De Santis V, Feltracco P, Giordano G, Pittarello D, Gottin L, Guarracino F, Morelli A, Musu M, Pala G, Pasin L, Pezzoli I, Paternoster G, Remedi R, Roasio A, Zucchetti M, Petrini F, Finco G, Ranieri M, Zangrillo A. Randomized evidence for reduction of perioperative mortality. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(5):764–72. doi: 10.1053/j.jvca.2012.04.018.
- Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2003;349(22):2117–27. doi: 10.1056/NEJMsa035205.
- Du SL, Zeng XZ, Tian JW, Ai J, Wan J, He JX. Advanced oxidation protein products in predicting acute kidney injury following cardiac surgery. *Biomarkers*. 2015;20(3):206–11. doi: 10.3109/1354750X.2015.1062917.
- Lamb NJ, Quinlan GJ, Westerman ST, Gutteridge JM, Evans TW. Nitration of proteins in bronchoalveolar lavage fluid from patients with acute respiratory distress syndrome receiving inhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):1031–4. doi: 10.1164/ajrccm.160.3.9810048.
- Zhang YH, Jin CZ, Jang JH, Wang Y. Molecular mechanisms of neuronal nitric oxide synthase in cardiac function and pathophysiology. *J Physiol*. 2014;592(15):3189–200. doi: 10.1113/jphysiol.2013.270306.
- Лихванцев ВВ, ред. Ингаляционная индукция и поддержание анестезии. М.: МИА; 2013. 320 с.
- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124–36. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.74.5.1124>.
- Kloner RA, Bolli R, Marban E, Reinlib L, Braunwald E. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop. *Circulation*. 1998;97(18):1848–67. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.18.1848>.
- Murry CE, Richard VJ, Reimer KA, Jennings RB. Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ Res*. 1990;66(4):913–31. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.66.4.913>.
- Cohen MV, Baines CP, Downey JM. Ischemic preconditioning: from adenosine receptor to KATP channel. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:79–109. doi: 10.1146/annurev.physiol.62.1.79.
- Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE, Hickey RF. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology*. 1997;87(5):1182–90.
- Weber NC, Preckel B, Schlack W. The effect of anaesthetics on the myocardium – new insights into myocardial protection. *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22(9):647–57.
- Schlack W, Hollmann M, Stunneke J, Thämer V. Effect of halothane on myocardial reoxygenation injury in the isolated rat heart. *Br J Anaesth*. 1996;76(6):860–7.
- De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg*. 2005;100(6):1584–93. doi: 10.1213/01.ANE.0000153483.61170.0C.
- Bolli R, Marbán E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev*. 1999;79(2):609–34.
- Лихванцев ВВ, Мороз ВВ, Гребенчиков ОА, Гороховатский ЮИ, Заржецкий ЮВ, Тимошин СС, Левиков ДИ, Шайбакова ВЛ. Ишемическое и фармакологическое прекондиционирование. *Общая реаниматология*. 2011;7(6):59–65. doi: 10.15360/1813-9779-2011-6-59.
- Tanaka K, Weihrauch D, Ludwig LM, Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC. Mitochondrial adenosine triphosphate-regulated potassium channel opening acts as a trigger for isoflurane-induced preconditioning by generating reactive oxygen species. *Anesthesiology*. 2003;98(4):935–43.
- Tanaka K, Weihrauch D, Kehl F, Ludwig LM, LaDisa JF Jr, Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC. Mechanism of preconditioning by isoflurane in rabbits: a direct role for reactive oxygen species. *Anesthesiology*. 2002;97(6):1485–90.
- Шевченко ЮЛ, Гороховатский ЮИ, Азизова ОА, Гудымович ВГ. Севофлюран в кардиохирургии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009;2(2):58–65.
- Chen W, Gabel S, Steenbergen C, Murphy E. A redox-based mechanism for cardioprotection induced by ischemic preconditioning in perfused rat heart. *Circ Res*. 1995;77(2):424–9. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.77.2.424>.
- Griffiths EJ, Halestrap AP. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion. *Biochem J*. 1995;307(Pt 1):93–8. doi: 10.1042/bj3070093.
- Zorov DB, Filburn CR, Klotz LO, Zweier JL, Sollott SJ. Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes. *J Exp Med*. 2000;192(7):1001–14.
- Stumpner J, Tischer-Zeit T, Frank A, Lotz C, Redel A, Lange M, Kehl F, Roewer N, Smul T. The role of cyclooxygenase-1 and -2 in sevoflurane-induced postconditioning against myocardial infarction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;18(3):272–80. doi: 10.1177/1089253214523683.
- Hunter DR, Haworth RA. The Ca<sup>2+</sup>-induced membrane transition in mitochondria. I. The protective mechanisms. *Arch Biochem Biophys*. 1979;195(2):453–9.
- Crompton M. Mitochondrial intermembrane junctional complexes and their role in cell death. *J Physiol*. 2000;529(Pt 1):11–21. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.00011.x.
- Kroemer G, Dallaporta B, Resche-Rigon M. The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis. *Annu Rev Physiol*. 1998;60:619–42. doi: 10.1146/annurev.physiol.60.1.619.
- Haunstetter A, Izumo S. Future perspectives and potential implications of cardiac myocyte apoptosis. *Cardiovasc Res*. 2000;45(3):795–801.
- Juhaszova M, Zorov DB, Yaniv Y, Nuss HB, Wang S, Sollott SJ. Role of glycogen synthase kinase-3beta in cardioprotection. *Circ Res*. 2009;104(11):1240–52. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.197996.
- Kockeritz L, Doble B, Patel S, Woodgett JR. Glycogen synthase kinase-3 – an overview of an over-achieving protein kinase. *Curr Drug Targets*. 2006;7(11):1377–88. doi: 10.2174/1389450110607011377.
- Belhomme D, Peynet J, Louzy M, Launay JM, Kitakaze M, Menasché P. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 1999;100(19 Suppl):II340–4. doi: [https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.suppl\\_2.II-340](https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.suppl_2.II-340).
- Tomai F, De Paulis R, Penta de Peppo A, Colagrande L, Caprara E, Polisca P, De Matteis G, Ghini AS, Forlani S, Colella D, Chiariello L. Beneficial impact of isoflurane during coronary bypass surgery on troponin I release. *G Ital Cardiol*. 1999;29(9):1007–14.
- Julier K, da Silva R, Garcia C, Bestmann L, Frascarolo P, Zollinger A, Chassot PG, Schmid ER, Turina MI, von Segesser LK, Pasch T, Spahn DR, Zaugg M. 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(6):1315–27.
- De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigo IE. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology*. 2002;97(1):42–9.
- 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):E1–9. doi: 10.1532/HSF98.20081137.



36. Bignami E, Biondi-Zoccai G, Landoni G, Fochi O, Testa V, Sheiban I, Giunta F, Zangrillo A. Volatile anesthetics reduce mortality in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(5): 594–9. doi: 10.1053/j.jvca.2009.01.022.
37. 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. doi: 10.1053/j.jvca.2007.03.002.
38. Landoni G, Greco T, Biondi-Zoccai G, Nigro Neto C, Febres D, Pintaudi M, Pasin L, Cabrini L, Finco G, Zangrillo A. Anaesthetic drugs and survival: a Bayesian network meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2013;111(6):886–96. doi: 10.1093/bja/aet231.
39. De Hert S, Vlasselaers D, Barbé R, Ory JP, Dekegel D, Donnadoni R, Demeere JL, Mulier J, Wouters P. A comparison of volatile and non-volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia.* 2009;64(9):953–60. doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.06008.x.
40. 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. doi: 10.1053/j.jvca.2016.02.030.
41. Landoni G, Augoustides JG, Guarracino F, Santini F, Ponschab M, Pasero D, Rodseth RN, Biondi-Zoccai G, Silvey G, Salvi L, Camporesi E, Comis M, Conte M, Bevilacqua S, Cabrini L, Cariello C, Caramelli F, De Santis V, Del Sarto P, Dini D, Forti A, Galdieri N, Giordano G, Gottin L, Greco M, Maglioni E, Mantovani L, Manzato A, Meli M, Paternoster G, Pittarello D, Rana NK, Ruggeri L, Salandin V, Sangalli F, Zambon M, Zucchetti M, Bignami E, Alfieri O, Zangrillo A. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2011;3(1): 9–19.
1. Herbertson M. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2004;15 Suppl 1:S31–2.
2. Landoni G, Rodseth RN, Santini F, Ponschab M, Ruggeri L, Székely A, Pasero D, Augoustides JG, Del Sarto PA, Krzych LJ, Corcione A, Slullitel A, Cabrini L, Le Manach Y, Almeida RM, Bignami E, Biondi-Zoccai G, Bove T, Caramelli F, Cariello C, Carpanese A, Clarizia L, Comis M, Conte M, Covello RD, De Santis V, Feltracco P, Giordano G, Pittarello D, Gottin L, Guarracino F, Morelli A, Musu M, Pala G, Pasin L, Pezzoli I, Paternoster G, Remedi R, Roasio A, Zucchetti M, Petrini F, Finco G, Ranieri M, Zangrillo A. Randomized evidence for reduction of perioperative mortality. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(5): 764–72. doi: 10.1053/j.jvca.2012.04.018.
3. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2117–27. doi: 10.1056/NEJMs035205.
4. Du SL, Zeng XZ, Tian JW, Ai J, Wan J, He JX. Advanced oxidation protein products in predicting acute kidney injury following cardiac surgery. *Biomarkers.* 2015;20(3):206–11. doi: 10.3109/1354750X.2015.1062917.
5. Lamb NJ, Quinlan GJ, Westerman ST, Gutteridge JM, Evans TW. Nitration of proteins in bronchoalveolar lavage fluid from patients with acute respiratory distress syndrome receiving inhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(3):1031–4. doi: 10.1164/ajrccm.160.3.9810048.
6. Zhang YH, Jin CZ, Jang JH, Wang Y. Molecular mechanisms of neuronal nitric oxide synthase in cardiac function and pathophysiology. *J Physiol.* 2014;592(15):3189–200. doi: 10.1113/jphysiol.2013.270306.
7. Likhvantsev VV, editor. Inhalation induction and maintenance of anesthesia. Moscow: MIA; 2013. 320 p. Russian.
8. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986;74(5):1124–36. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.74.5.1124.
9. Kloner RA, Bolli R, Marban E, Reinlib L, Braunwald E. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop. *Circulation.* 1998;97(18): 1848–67. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.18.1848.
10. Murry CE, Richard VJ, Reimer KA, Jennings RB. Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ Res.* 1990;66(4):913–31. doi: https://doi.org/10.1161/01.RES.66.4.913.
11. Cohen MV, Baines CP, Downey JM. Ischemic preconditioning: from adenosine receptor to KATP channel. *Annu Rev Physiol.* 2000;62:79–109. doi: 10.1146/annurev.physiol.62.1.79.
12. Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE, Hickey RF. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology.* 1997;87(5):1182–90.
13. Weber NC, Preckel B, Schlack W. The effect of anaesthetics on the myocardium – new insights into myocardial protection. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22(9):647–57.
14. Schlack W, Hollmann M, Stunneke J, Thämer V. Effect of halothane on myocardial reoxygenation injury in the isolated rat heart. *Br J Anaesth.* 1996;76(6):860–7.
15. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg.* 2005;100(6):1584–93. doi: 10.1213/01.ANE.0000153483.61170.0C.
16. Bolli R, Marbán E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev.* 1999;79(2):609–34.
17. Likhvantsev VV, Moroz VV, Grebenchikov OA, Gorokhovatsky YI, Zarzhetsky YV, Timoshin SS, Levikov DI, Shaibakova VL. Ischemic and pharmacological preconditioning. *General Reanimatology.* 2011;7(6):59–65. Russian. doi: 10.15360/1813-9779-2011-6-59.
18. Tanaka K, Weihsrauch D, Ludwig LM, Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC. Mitochondrial adenosine triphosphate-regulated potassium channel opening acts as a trigger for isoflurane-induced preconditioning by generating reactive oxygen species. *Anesthesiology.* 2003;98(4): 935–43.
19. Tanaka K, Weihsrauch D, Kehl F, Ludwig LM, LaDisa JF Jr, Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC. Mechanism of preconditioning by isoflurane in rabbits: a direct role for reactive oxygen species. *Anesthesiology.* 2002;97(6):1485–90.
20. Shevchenko IuL, Gorokhovatskii IuL, Azizova OA, Gudymovich VG. Sevoflurane in cardiac surgery. *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2009;2(2):58–65. Russian.
21. Chen W, Gabel S, Steenbergen C, Murphy E. A redox-based mechanism for cardioprotection induced by ischemic preconditioning in perfused rat heart. *Circ Res.* 1995;77(2):424–9. doi: https://doi.org/10.1161/01.RES.77.2.424.
22. Griffiths EJ, Halestrap AP. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion. *Biochem J.* 1995;307(Pt 1):93–8. doi: 10.1042/bj3070093.
23. Zorov DB, Filburn CR, Klotz LO, Zweier JL, SolloTT SJ. Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes. *J Exp Med.* 2000;192(7):1001–14.
24. Stumpner J, Tischer-Zeitz T, Frank A, Lotz C, Redel A, Lange M, Kehl F, Roewer N, Smul T. The role of cyclooxygenase-1 and -2 in sevoflurane-induced postconditioning against myocardial infarction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;18(3):272–80. doi: 10.1177/1089253214523683.
25. Hunter DR, Haworth RA. The Ca<sup>2+</sup>-induced membrane transition in mitochondria. I. The protective mechanisms. *Arch Biochem Biophys.* 1979;195(2):453–9.
26. Crompton M. Mitochondrial intermembrane junctional complexes and their role in cell





- death. *J Physiol.* 2000;529(Pt 1):11–21. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.00011.x.
27. Kroemer G, Dallaporta B, Resche-Rigon M. The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis. *Annu Rev Physiol.* 1998;60:619–42. doi: 10.1146/annurev.physiol.60.1.619.
28. Haunstetter A, Izumo S. Future perspectives and potential implications of cardiac myocyte apoptosis. *Cardiovasc Res.* 2000;45(3):795–801.
29. Juhaszova M, Zorov DB, Yaniv Y, Nuss HB, Wang S, Sollott SJ. Role of glycogen synthase kinase-3beta in cardioprotection. *Circ Res.* 2009;104(11):1240–52. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.197996.
30. Kockeritz L, Doble B, Patel S, Woodgett JR. Glycogen synthase kinase-3 – an overview of an over-achieving protein kinase. *Curr Drug Targets.* 2006;7(11):1377–88. doi: 10.2174/1389450110607011377.
31. Belhomme D, Peynet J, Louzy M, Launay JM, Kitakaze M, Menasché P. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 1999;100(19 Suppl):II340–4. doi: [https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.suppl\\_2.II-340](https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.suppl_2.II-340).
32. Tomai F, De Paulis R, Penta de Peppo A, Colagrande L, Caprara E, Polisca P, De Matteis G, Ghini AS, Forlani S, Colella D, Chiariello L. Beneficial impact of isoflurane during coronary bypass surgery on troponin I release. *G Ital Cardiol.* 1999;29(9):1007–14.
33. Julier K, da Silva R, Garcia C, Bestmann L, Frascarolo P, Zollinger A, Chassot PG, Schmid ER, Turina MI, von Segesser LK, Pasch T, Spahn DR, Zaugg M. 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(6):1315–27.
34. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology.* 2002;97(1):42–9.
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):E1–9. doi: 10.1532/HSF98.20081137.
36. Bignami E, Biondi-Zoccai G, Landoni G, Fochi O, Testa V, Sheiban I, Giunta F, Zangrillo A. Volatile anesthetics reduce mortality in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(5):594–9. doi: 10.1053/j.jvca.2009.01.022.
37. 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. doi: 10.1053/j.jvca.2007.03.002.
38. Landoni G, Greco T, Biondi-Zoccai G, Nigro Neto C, Febres D, Pintaudi M, Pasin L, Cabrini L, Finco G, Zangrillo A. Anaesthetic drugs and survival: a Bayesian network meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2013;111(6):886–96. doi: 10.1093/bja/aet231.
39. De Hert S, Vlasselaers D, Barbé R, Ory JP, Dekegel D, Donnadonni R, Demeere JL, Mulier J, Wouters P. A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia.* 2009;64(9):953–60. doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.06008.x.
40. 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. doi: 10.1053/j.jvca.2016.02.030.
41. Landoni G, Augoustides JG, Guarracino F, Santini F, Ponschab M, Pasero D, Rodseth RN, Biondi-Zoccai G, Silvey G, Salvi L, Camporesi E, Comis M, Conte M, Bevilacqua S, Cabrini L, Cariello C, Caramelli F, De Santis V, Del Sarto P, Dini D, Forti A, Galdieri N, Giordano G, Gottin L, Greco M, Maglioni E, Mantovani L, Manzato A, Meli M, Paternoster G, Pittarello D, Rana NK, Ruggeri L, Salandin V, Sangalli F, Zambon M, Zucchetti M, Bignami E, Alfieri O, Zangrillo A. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2011;3(1):9–19.

## Anesthetic preconditioning in cardiac surgery

Gerasimenko O.N.<sup>1</sup> • Grebenchikov O.A.<sup>1</sup> • Ovezov A.M.<sup>1</sup> • Prokoshev P.V.<sup>1</sup> • Likhvantsev V.V.<sup>1</sup>

The problem of myocardial protection in cardiac surgery is a challenge due to an increased number of interventions and severity of their complications related to the patient's status, pathophysiology of the artificial circulation and the used techniques for replacement of vital functions. Oxidative stress and formation of active oxygen species, as a consequence of the above mentioned processes, may result in systemic injury, such as acute heart failure, central nervous system dysfunction and acute renal injury. Short ischemic episodes before prolonged hypoxia with subsequent reperfusion can decrease cardiomyocyte injury. This phenomenon has been referred to as ischemic preconditioning. A similar effect is caused by inhalation anesthetics. Experimental and clinical data on anesthetic preconditioning suggest that inhalation anesthesia with halogen-containing agents may be used as

a method to protect the myocardium from damage by active oxygen species produced during the periods of oxidative stress in cardiac surgery. Studies analyzed in this review have shown benefits of inhalation anesthetics, compared to total intravenous anesthesia, such as effective cardiac protection and, what is most important, in potential reduction of mortality after coronary bypass grafting. The level of evidence for the effects of anesthetic preconditioning on long-term mortality in these studies was not high enough; therefore, a large multicenter randomized controlled trial is needed to confirm these results.

**Key words:** active oxygen species, inhalation anesthesia, intravenous anesthesia, anesthetic preconditioning

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-3-172-180

**Gerasimenko Oleg N.** – MD, Anesthesiologist,

Department of Anesthesia<sup>1</sup>

✉ 61/2–15 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 05 91.

E-mail: ol.gerasimencko2013@yandex.ru

**Grebenchikov Oleg A.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Intensive Care<sup>1</sup>

**Ovezov Aleksey M.** – MD, PhD, Head of Department of Anesthesiology, Head of the Chair of Anesthesiology and Intensive Care, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Prokoshev Pavel V.** – MD, PhD, Chief of Department of Anesthesiology<sup>1</sup>

**Likhvantsev Valery V.** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Intensive Care<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation