

GAZ ANESTHÉSIQUE EFFET CARDIAQUE



Christian Ayoub
Résident IV
Département d'anesthésiologie



Mercredi 3 novembre 2004
Institut de cardiologie de Montréal

Effets Cardio-vasculaires

- Généralité
- Physiologie
 - TAM
 - Fréquence cardiaque
 - Débit Cardiaque et Volume d'éjection
 - Pression Oreillette Droite
 - Résistance vasculaire périphérique
 - Arythmie cardiaque et sensibilité à l'épinéphrine
 - Flot sanguin coronarien
- Cardio-protection

Généralités

- AAI = agents anesthésiques inhalés = gaz
- AAI produisent de façon « dose dépendante » et spécifique des effets cardio-vasculaires
- Halothane synthétisé en 1951 et commercialisé en 1956
 - Dérivé Alkane : ↑ effet dysrythmogénique à l'épinéphrine
 - Recherche de dérivé de la classe des éthers
 - Méthoxyflurane (haute solubilité dans sang et lipide prolonge induction et réveil et haute [F-] plasmatique ie néphrotoxique) lors du métabolisme
 - Enflurane Stimulation CNS/ [F-]
 - Isoflurane isomère de l'enflurane/ Ω au métabolisme
 - EXCLUSION de tous les halogénés sauf fluorure
 - Liquide ininflammable
 - Pauvre solubilité lipidique
 - Ω au métabolisme

Desflurane
Sevoflurane

Suite ...

- On retrouve les caractéristiques des vieux AAI a/n des effets circulaire pour le Des et Sevo
 - DES = ISO
 - SEVO = ISO et HALO
 - Effets circulatoires se manifestent par une variation
 - TA
 - Fréquence cardiaque
 - Débit cardiaque
 - Volume d'éjection
 - Pression de l'oreillette droite
 - Résistance vasculaire systémique
 - Perfusion coronarienne

Suite

- Effets circulatoires des AAI sont modulés par :
 - V contrôlée vs spontanée
 - Maladie cardiaque pré-existante
 - Rx qui jouent directement ou indirectement sur le ♥
- Effets circulatoires des AAI via :
 - Modification de la contractilité myocardique
 - Tonus musculaire lisse périphérique
 - Activité du système nerveux autonome
 - Bloc ganglion autonome périphérique
 - Activité ↓ réflexe sinus carotidien
 - ↓ formation AMPc
 - ↓ relargage de cathécolamine
 - ↓ influx de Ca++ via canaux lents

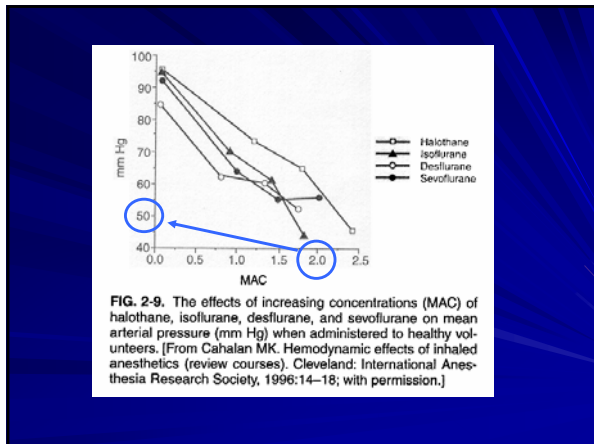
1- TA moyenne

- Contractilité myocardique D.C.

Isoflurane

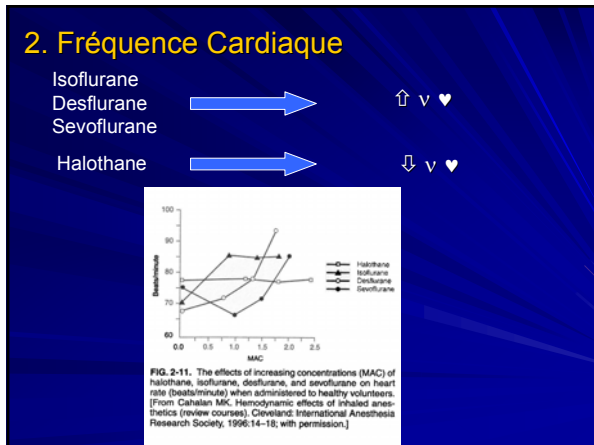
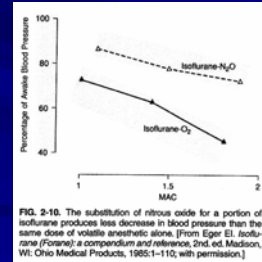
↓Ω Vasculaire périphérique

Sevoflurane
- } dose-dépendante et de façon similaire la TAM
(Volontaire sain)
- Degré de ↓ > celle occasionnée par stimulation chx
 - Chez pt avec TA + ↑ (appréhension/stress) magnifie l'effet réel pharmacologique de l'AAI
** ie (↓TA)



TAM suite ...

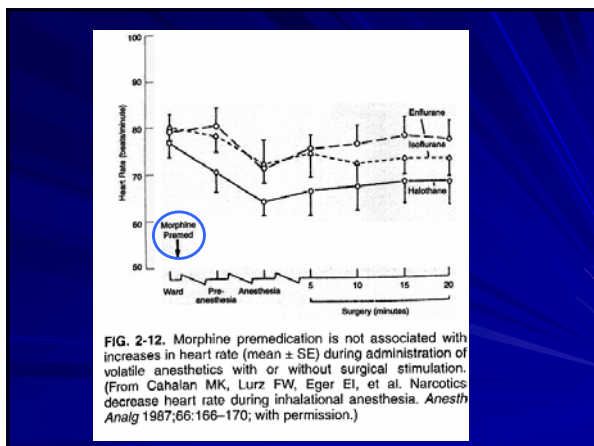
- N₂O a un effet sur TA ↔ ou ↑
- Substitution de l'O₂ pour N₂O ↓ chute de la TA pour un MAC identique



Suite...

- Sevo : ↑ ♥ > 1.5 MAC
- Iso et Des : MAC bcp plus bas
- FACTEURS CONFONDANTS en SOP

- Dose d'opioïde annule l'effet tachy♥ de l'iso
- ↑ activité SN Σ (appréhension/stress) fausse la tachy♥ causée par AAI
- Activité excessive du SN p Σ durant l'anesthésie peut entraîner une ↑ non prévue v ♥



Suite ...

- Halothane : ↓ TA avec ↓ OU ↔ v ♥
 - Résultat d'une dépression du réflexe médié par les baro-recepteurs a/n sinus carotidien
 - ↓ du taux de dépolarisation du Nœud Sinusal (supression du Nœud AV)
 - ↓ de la v de conduction des impulsions ♥ à travers le nœud AV et les fibres de Purkinje

Suite ...

- 0,5 MAC de Des entraîne une ↓ TAM idem à l'Iso sans entraîner une tachy♥.
- Par contre, à des niveau plus profond de MAC le Des entraîne une tachy♥.
- Tachy ♥ à l'iso secondaire à :
 - action a/n des baro-récepteurs
 - dépression du vague et de l'activité préganglionnaire Σ
 - Réponse absente chez les vieux
 - Accentuer chez les jeunes par la présence d'autre Rx
 - Atropine
 - Pancuronium
 } Effet Vagolytique
- N2O déprime aussi les sinus carotidiens

3- Débit cardiaque et Volume d'éjection

- Isoflurane → ⇐ D ♥
- Desflurane → ⇐ D ♥
- Sevoflurane → ⇐ D ♥
- Halothane → ↓ D ♥
- Enflurane → ↓ D ♥
- Sevo entraîne une ↓ DC mais récupère à 2,0 MAC
 - Sevo cause moins de ↓ D ♥ que Halo chez les enfants
 - ↓ D ♥ de 15 à 30 % pour tous les AAI
 - Tachy ♥ peut compenser pour la ↓ D ♥
 - N2O ↑ D ♥ modestement par son effet Σmimétique

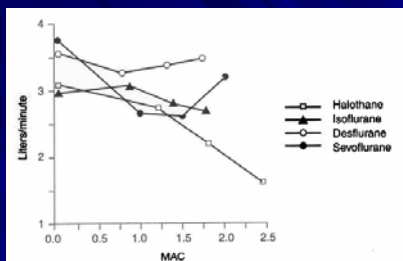


FIG. 2-13. The effects of increasing concentrations (MAC) of halothane, isoflurane, desflurane, and sevoflurane on cardiac index (liters/minute) when administered to healthy volunteers. [From Cahalan MK. Hemodynamic effects of inhaled anesthetics (review courses). Cleveland: International Anesthesia Research Society, 1996:14-18; with permission.]

Suite ...

- Isoflurane
 - en plus d'avoir un meilleur maintien de la v ♥
 - possède un effet dépressur minimal sur le DC par activation de mécanisme homéostatique (inhibition de l'effet dépressur de ce gaz)
 - Effet vasodilatateur ... joue sur la pré-charge
- EN GROS
 - Halothane = enflurane > Isoflurane = Des = Sevo
- Mécanisme : implique une altération de l'homéostasie du Ca⁺⁺ intracellulaire sur plusieurs cibles sous-cellulaires dans la cellule musculaire cardiaque

4- Pression Oreillette Droite

- Isoflurane → ↑ΔP dans l'OD (TVC)
- Desflurane → ↑ΔP dans l'OD (TVC)
- Halothane → dépression myocardique mais compensée par vasodilatation périphérique
- N₂O → N2O effet Σmimétique
- Sevoflurane → NON

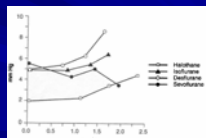


FIG. 2-14. The effects of increasing concentrations (MAC) of halothane, isoflurane, desflurane, and sevoflurane on central venous pressure (mm Hg) when administered to healthy volunteers. [From Cahalan MK. Hemodynamic effects of inhaled anesthetics (review courses). Cleveland: International Anesthesia Research Society, 1996:14-18; with permission.]

5- Résistance vasculaire systémique

- Isoflurane → ↓ Ω vasc sys.
- Desflurane → ↓ Ω vasc sys.
- Sevoflurane → ↓ Ω vasc sys.
- (iso ... petit effet β agoniste)

- Halothane → Vasoconstriction cutanée
- N₂O → Vasoconstriction cutanée
- NON → Effet global car vasodilatation cutanée et cérébrale
- NON → ↓ TA par dépression Myo♥

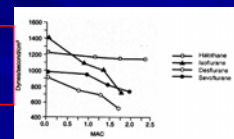


FIG. 2-15. The effects of increasing concentrations (MAC) of halothane, isoflurane, desflurane, and sevoflurane on systemic vascular resistance (dynes/cm²) when administered to healthy volunteers. [From Cahalan MK. Hemodynamic effects of inhaled anesthetics (review courses). Cleveland: International Anesthesia Research Society, 1996:14-18; with permission.]

Suite...

- ↑ flot sanguin dans les muscles squelettiques (4X)
- ↑ flot sanguin a/n cutané
- Perfusion excessive p/r au besoin en O2
- Perte de chaleur
- ↑ délivrance de médication (ex: BNM) à la jct neuromusculaire

6- Arythmie Cardiaque Sensibilité à l'épinephrine

- Tous les AAI sensibilisent le myocarde à l'épinephrine
- Halothane > Enflurane > Iso > Des
- Enfants moins prédisposés que les adultes
- Rx qui bloquent le reuptake de la NE ↑ l'arythmogénicité des AAI

- Kétamine
- Cocaine

- **MECANISME :** Halo et Iso ralentissent le taux de décharge du Nœud sino-auriculaire et prolonge les temps de conduction ce qui entraînerait des arythmies secondaire à un mécanisme de réentré

Alkane > Ether... inexistant

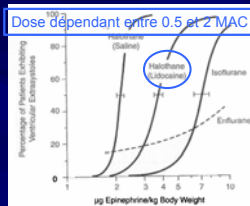


FIG. 2-19. Percentage of patients developing ventricular cardiac dysrhythmias (three or more premature ventricular contractions [PVCs]) with increasing doses of subcutaneous epinephrine injected during administration of 1.25 MAC concentrations of halothane, isoflurane, or enflurane. (From Johnston PR, Eger EI, Wilson C. A comparative interaction of epinephrine with sevoflurane, isoflurane, and halothane in man. *Anesth Analg* 1976;55:709-712, with permission.)

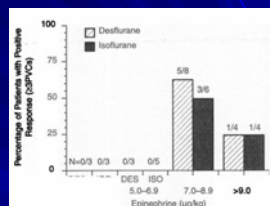


FIG. 2-20. Responses to subcutaneously injected epinephrine in patients receiving desflurane (DES) or isoflurane (ISO) anesthesia. (PVCs, premature ventricular contractions.) (From Moore MA, Weiskopf RB, Eger EI, et al. Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar during desflurane or isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1993;79:943-947, with permission.)

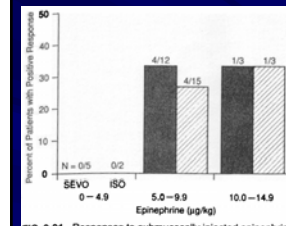


FIG. 2-21. Responses to subcutaneously injected epinephrine in patients receiving sevoflurane (SEVO) or isoflurane (ISO) anesthesia. (From Navarro R, Weiskopf RB, Moore MA, et al. Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiology* 1994;80:545-549, with permission.)

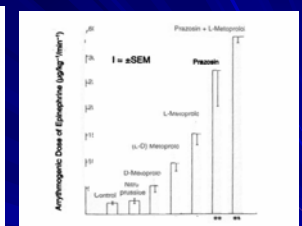


FIG. 2-22. Dysrhythmic dose of epinephrine during halothane anesthesia (1.2 MAC) in dogs after different treatments. (*P < .05; **P < .01.) (From Mazze M, Smith CM. Identification of receptor mechanism mediating epinephrine-induced arrhythmias during halothane anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 1983;59:322-326, with permission.)

7- Flot sanguin coronarien

- AAI entraîne une vasodilatation des vaisseaux entre 20 et 200 µm
- Adénosine agit sur les petites artéioles précapillaires
- Iso dilate les petites artères coronaires ... bcp + que les vaisseaux de plus gros calibre
 - Adénosine >>>> Iso > Halo > Enflu Ø Des et Sevo
- Responsable de la mauvaise distribution du flot sanguin des régions ischémiques vers les régions non ischémiques

STEAL CORONARIEN

- Études ont démontré que non pour Iso et Halo p/r à adénosine et qu'ils ne changent pas le flot sanguin dans les zones myocardiques ischémiques ou collatérale-dépendant lorsque les TAdiast sont maintenues.

Tableau résumé

Gaz	Isoflurane	Desflurane	Sevoflurane	Halothane
TA	↓↓	↓↓	↓	↓
FC	↑	↑	N/C	N/C à ↓
RVS	↓↓	↓↓	↓	N/C à ↓
CO*	N/C	N/C↓	↓	↓

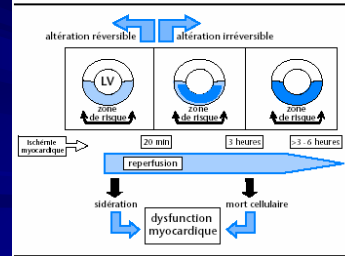
*ventilation contrôlée (acidose respiratoire ↑ retour veineux)

CARDIO-PROTECTION

■ Définition

- Ischémie de reperfusion
 - dommage cellulaire causé par une reperfusion d'un tissu préalablement hypoxique ou anoxique. Ce type de dommage peut en soi excéder le dommage causé par l'anoxie ou l'ischémie.
- Préconditionnement ischémique
 - Une ou plusieurs courtes épisodes ischémiques précédents une période d'ischémie prolongée afin de protéger le tissu d'une dysfonction et/ou nécrose.

FIGURE 1 : Évolution de l'ischémie myocardique vers la dysfonction myocardique. Lorsque la reperfusion commence assez tôt, les cellules survivent mais subissent une dysfonction transitoire (sidération). Si l'ischémie persiste, il se produit une altération irréversible et les cellules du myocarde meurent, entraînant un infarctus aigu du myocarde. La gravité de l'infarctus du myocarde dépend de la durée de l'ischémie.



Ischémie de reperfusion et problèmes cardiaques

- Arythmies
- Dysfonction de contractilité
- Oedème microvasculaire
- ↑ grosseur de l'infarctus

Préconditionnement ischémique

- Mécanisme contribuant à la protection contre les lésions dues à l'ischémie et à la reperfusion
- Augmente la tolérance cellulaire à l'égard des stress
- Réponse endogène adaptative à de brefs épisodes d'ischémie non mortels conduisant à une protection contre une ischémie ultérieure

Phase précoce

- Diminution de la surcharge en calcium
- Meilleure préservation des réserves d'énergie
- Prévention de l'activation des voies nécrotiques ou apoptotiques
- Influence sur le degré de stress oxydatif

Phase tardive

- Mémoire cellulaire liée à la synthèse ou à l'activation de protéines ayant un effet cytoprotecteur
- Protéines: enzymes antioxydantes ou synthèse de protéines de choc thermique stabilisant le cytosquelette

Préconditionnement des agents volatils

- Effet cardioprotecteur non-relé à l'apport O₂
- Plusieurs voies en commun avec le preconditionnement ischémique
- ↑ ERO (espèces réactives de l'oxygène) ⇒ libération de radicaux libres
- **Cible finale:** ouverture des canaux K-ATP mitochondriaux amenant une amélioration de la bio-énergétique mitochondriale

FIGURE 2 : Illustration schématique des hypothèses relatives aux voies participant au preconditionnement ischémique. Gi = protéine G inhibitrice, P = phospholipase, TK = tyrosine kinases, PKC = protéine kinase C, MAPK = kinases à activation mitogénique, ERO = espèces réactives d'oxygène

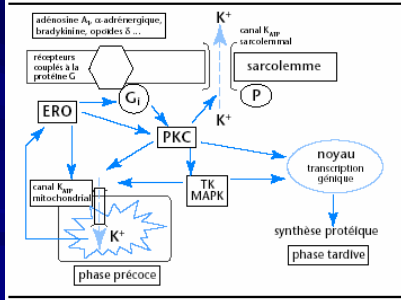
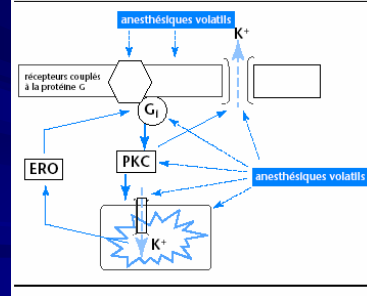


FIGURE 3 : Illustration schématique des hypothèses relatives aux voies participant au preconditionnement anesthésique



Autres effets ...

- Capacité de générer de l'oxyde nitrique et de moduler la vasodilatation sur le système vasculaire coronarien
- Assurer une protection contre les lésions associées à la reperfusion, seulement si administrés en début de période de reperfusion
- **Explication:** prévention de la contraction cellulaire consécutive à la réoxygénation vs une action au niveau des leucocytes et des ERO

Implications cliniques

- Plusieurs études sur les effets cardioprotecteurs; plusieurs résultats difficiles à interpréter
- Effets semblent plus importants si l'agent volatil était administré pendant toute la période opératoire

Étude récente

- Plus faible incidence de séjours prolongés aux soins intensifs dans le groupe sous agents volatils vs TIVA pour des PAC
- Variables individuelles responsables d'un séjour prolongé: FA, Troponin I élevés à plus de 4ng/ml et inotrope plus de 12 heures
- De Hert SG et al. Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. Anesthesiology. 2004;101:sous presse

■ QQ Études pour les intéressés :

- Belhomme et al , circulation 1999
- De Hert et al, Anesthesiology 2002
- Julier et al , Anesthesiology 2003
- Conzen et al , Anesthesiology 2003

■ Questions à répondre ???

- 1- Quelle quantité de gaz et durée de l'exposition pour maximiser la cardioprotection?
- 2- L'effet cardioprotecteur des différents gaz est-il comparable?

MERCI