

PRAKTICKÝ POHĽAD NA ZNÍŽENIE ROZSAHU ISCHEMICKO-REPERFÚZNEHO POŠKODENIA

A practical view on reducing the extent of ischemia reperfusion injury

Rastislav BURDA¹, Ildikó MOROCHOVIČOVÁ², Jana FELDINSZKÁ³, Miroslav KILIAN³

¹Klinika úrazovej chirurgie LF UPJŠ a UNLP, Košice, prednosta doc. MUDr. R. Burda, PhD.

²Klinika fyziatrie, balneológie a liečebnej rehabilitácie, UNLP, Košice, prednosta doc. MUDr. P. Takáč, PhD., mim. prof.

³Klinika úrazovej chirurgie SZU a UNB, NsP akad. L. Dédera, Bratislava, prednosta Dr.h.c. prof. MUDr. P. Šimko, PhD.

Abstrakt

Jednotlivé tkanivá sa líšia rezistenciou voči ischemicko-reperfúznemu poškodeniu. Dosiaľ bol jediným praktickým využitím ischemickej tolerancie preconditioning, ktorý bol využiteľný len u mladých ľudí v prípade vopred očakávateľnej ischémie. Na druhej strane, gerontopopulácia je rezistentná voči aktivácii ischemickej tolerancie v dôsledku komorbidít a komedikácie, preto jedinou súčasnou možnosťou je využitie vopred aktivovanej plazmy od mladých zdravých donorov, pretože aktivovaná plazma obsahuje efekторы ischemickej tolerancie, čím je priamo použiteľná vo všetkých vekových skupinách bez ohľadu na vek a komorbidít (lit. 62). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: ischemicko-reperfúzne poškodenie, preconditioning, postkondicioning, aktivovaná plazma, efekторы ischemickej tolerancie.

Lek Obz 2024, 73 (10): 356-362

Abstract

Individual tissues vary in their resistance to ischemia-reperfusion injury. To date, the only practical application of ischemic tolerance has been preconditioning, which is effective only in young individuals in case of predictable ischemia. However, the elderly population is resistant to the activation of ischemic tolerance due to comorbidities and co-medication. Therefore, the only current option is the use of previously double-activated plasma from young healthy donors, as this plasma contains effectors of ischemic tolerance, making it directly applicable to all age groups regardless of age and comorbidities (Ref. 62). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

KEY WORDS: ischemic reperfusion damage, preconditioning, postconditioning, activated plasma, effectors of ischemic tolerance.

Lek Obz 2024, 73 (10): 356-362

Úvod

Nielen ischemická choroba srdca, ischemická mozgová cievna príhoda, či náhla ischémia končatiny predstavujú stavy, kde sa v klinickej praxi stretávame s ischemicko-reperfúznym poškodením. Takisto niektoré úrazy môžu viesť k ischemickému poškodeniu tkanív, v prípade polytraumy sa u pacientov rozvíja letálna kombinácia hypotermie, acidózy a koagulopatie v kombinácii s ischémiou tkanív. Obdobné poškodenie sa však vyskytuje aj pri amputačných poraneniach, replantáciách, revaskularizáciách, či pri prolongovaných operáciách, alebo pri použití turniketu na končatine pre operácie v bezkrvnosti. Aj väčšina izolovaných poranení skeletu je sprevádzaná závažným poškodením mäkkých častí, kde je jednoznačne prítomné aj súbežné ischemické poškodenie.

Vývoj živých organizmov prebiehal v rýchlo sa meniacich a často nepriaznivých podmienkach, preto sa počas evolúcie museli živé organizmy prispôbiť týmto

meniacim sa podmienkam. To viedlo k vzniku silných vnútorných obranných mechanizmov.

Jedným z takýchto známych mechanizmov je fenomén ischemickej tolerancie. Fungovanie uvedeného fenoménu najlepšie vystihuje výrok nemeckého filozofa Friedricha Nietzscheho „Čo ťa nezabije, to ťa posilní“. Ischemická tolerancia je stav, kedy sú bunky rezistentné voči účinku letálnej ischémie, ktorá by za iných okolností viedla k bunkovej smrti (1, 2). Tento silný vnútorný obranný mechanizmus je prítomný vo všetkých študovaných tkanivách a orgánoch u všetkých živočíšnych druhov, vrátane človeka (3).

Celý rad rôznych stavov dokáže aktivovať prvý stupeň ochrany buniek, ale až ďalší kontakt s noxou vyvolá aktiváciu úplnej ochrany – plne aktivovanú ischemickú toleranciu (4). Ide napríklad o hypotermiu, hypertermiu, hypoxiu, ale aj rôzne chemické, alebo biologické látky, ako napr. kyselina kainová, noradrenalín, ale aj o viaceré iné fyzikálne procesy. Aktivácia ische-

mickej tolerancie je vždy dvojkrokový proces. Prvý stres (prvý kontakt s noxou) je nevyhnutný na spustenie prvého štádia tolerancie, ale na následnú aktiváciu úplnej ischemickej tolerancie je nevyhnutné pôsobenie druhej noxy. Tieto dva streasy nemusia byť rovnakého charakteru, pričom jeden druh podnetu je schopný navodiť rezistenciu voči iným druhom podnetu, tento jav sa označuje ako **krížová tolerancia**. K aktivácii ischemickej tolerancie dochádza aj vtedy, ak noxa pôsobí len na časť organizmu, či jeden jeho orgán, čo následne vyvolá aktiváciu tolerancie v celom organizme (tzv. **vzdialená tolerancia**). Úplne aktivovaná ischemická tolerancia dokáže zabrániť vzniku apoptotickej bunkovej smrti. Príkladom je 5-minútové prerušenie prietoku krvi mozgom u potkana, ktoré spôsobí za normálnych podmienok do siedmich dní smrť 40 % najcitlivejších nervových buniek vrstvy CA1 v hipokampe a 10 minút trvajúca ischemia vedie k smrti až 70 % týchto buniek. Ak sa však 10-minútová ischemia aplikuje v správnom čase po počiatkovej ischemii (prekondicionovanie), je výsledne poškodených menej ako 10 % neurónov (5). Podobný výsledok možno dosiahnuť aj opačným usporiadaním ischemických príhod, z ktorých prvá je inak za normálnych podmienok smrteľná. Z toho vyplýva, že na ochranu buniek je potrebná kombinácia dvoch podnetov. Tieto dva podnety fungujú na princípe „Klin sa klinom vyráža“. Bez pôsobenia druhého podnetu je každý samostatne pôsobiaci podnet len škodlivou udalosťou.

Aktiváciu ischemickej tolerancie možno dosiahnuť rôznymi spôsobmi v závislosti od postupnosti účinku subletálnej a letálnej ischemie (dvoch následne po sebe pôsobiacich nox):

- prekondicionovanie je stav, kedy subletálna ischemia (eventuálne iná noxa) pôsobí pred samotnou letálnou ischemiou,
- perkondicioning je stav, kedy subletálna a letálna ischemia pôsobia súčasne (v jednom čase),
- postkondicioning je stav, kedy po pôsobení letálnej ischemie nastupuje pôsobenie subletálnej ischemie.

Ischemické reperfúzne poškodenie

Ischemia s následnou reperfúziou vedie nielen k poškodeniu lokálnych tkanív, ale môže viesť až k dysfunkcii vzdialeného orgánu, či celého organizmu následkom spustenia širokého komplexu reaktívnych zmien zápalového charakteru.

S ischemicko-reperfúznym poškodením sa v chirurgickej praxi stretávame veľmi často, a to nielen pri akútnej artériových, alebo venózných uzáveroch (náhla ischemická cievna mozgová príhoda, infarkt myokardu alebo akútna ischemia končatín) s následnou reperfúziou, ktorá je súčasťou liečby ischemie (trombolytická liečba, angioplastika, revaskularizácia...). K tomuto poškodeniu dochádza aj v prípade transplantácie orgánov, pri prenose voľných lalokov a aj pri cievnych bypasoch (6, 7).

Klinický obraz ischemicko-reperfúzneho poškodenia je veľmi rôznorodý a môže sa prezentovať ako srdcové zlyhanie, srdcové arytmie, no-reflow fenomén, porucha

funkcie mozgu, dysfunkciu gastrointestinálnej bariéry, zlyhanie obličiek, systémová zápalová odpoveď (SIRS) alebo až ako multiorgánová dysfunkcia (MODS) (8, 9, 10). MODS je najnebezpečnejším následkom ischemicko-reperfúzneho poškodenia, pričom hlavnou príčinou mortality je rozvoj syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS), kedy dochádza k zvýšenej vaskulárnej permeabilite, ktorá je často prvým vzdialeným klinickým príznakom reperfúzneho poškodenia. Pri ARDS dochádza nielen k sekvestracii neutrofilov, ktorých počet je v pľúcach v porovnaní s normálnym stavom abnormálne zvýšený, ale aj k ich aktivácii v dôsledku pôsobenia metabolických produktov ischemického tkaniva (napríklad tromboxánu A₂, C5a, LTB₄) (11, 12). Okrem pľúc môže MODS postihovať aj ďalšie orgány, ako obličky, pečeň, myokard a mozog.

V súčasnosti existujú len výrazne obmedzené praktické klinické možnosti zníženia rozsahu ischemicko-reperfúzneho (IR) poškodenia. Vo všeobecnosti boj proti IR poškodeniu zahŕňa:

- skrátenie doby pôsobiacej ischemie,
- skorú úpravu metabolickej acidózy,
- prevencia rozvoja akútneho zlyhania obličiek a rozvoja SIRS.

Napriek tomu, že je opísaných veľa experimentálnych postupov na zníženie rozsahu ischemicko-reperfúzneho poškodenia (kortikosteroidy, zníženie hromadenia vápnika, génová expresia, preprogramovanie exozómov, regulácia ferroptózy, ischemická tolerancia a mnohé iné), žiaden z uvedených nebol doteraz v klinickej praxi dostatočne preukázaný ako dostatočne účinný (13 – 16).

Na základe uvedených skutočností sme sa rozhodli urobiť rozsiahly klinický prehľad možností využitia ischemickej tolerancie, ktorá sa v experimentálnych prácach javí ako veľmi sľubný nástroj v boji proti ischemicko-reperfúznemu poškodeniu.

Aktuálne aspekty klinického využitia ischemickej tolerancie

Na experimentálnom zvieracom modeli sa opakovane potvrdil ochranný účinok prekondicionovania a postkondicionovania proti rozvoju ischemicko-reperfúzneho poškodenia.

Na druhej strane je dosiaľ k dispozícii len obmedzený počet prác, ktoré sa venujú výlučne klinickému využitiu ischemickej tolerancie u ľudí. Výsledky týchto štúdií sú často navzájom protichodné, alebo jednoznačne nepotvrdzujú ochranný účinok ischemickej tolerancie.

Následne uvádzame prehľad súčasného klinického využitia ischemickej tolerancie v rôznych anatomických lokalitách pri rôznych patologických stavoch.

Srdce

U pacientov s anginou pectoris, ktorí podstúpili dva po sebe nasledujúce záťažové testy, pri druhom teste bol čas do vzniku klinických prejavov (anginózných bo-

lestí) výrazne dlhší a depresia ST-segmentu na ekg bola menej výrazná ako v prípade pacientov, ktorí podstúpili len jeden záťažový test. Toto „zahrievanie“ – prvý záťažový test je formou prekondicionovania, ktoré dokáže navodiť stav čiastočnej ochrany myokardu pred následným ischemickým poškodením (17).

Aplikácia ischemického prekondicionovania pri perkutánnych koronárnych intervenciách viedla v skupine pacientov s ischemickým prekondicionovaním k menšej elevácii troponínu, ale aj menšej elevácii ST-segmentu na ekg a aj k subjektívne menším anginóznym bolesťam (18).

Klinické experimenty s ischemickým prekondicionovaním v kardiochirurgii vyznievajú u ľudí kontroverzne. Reakcia pacientov na prekondicionovanie bola veľmi variabilná, výrazne ovplyvnená pohlavím a vekom. Ženy boli jednoznačne rezistentnejšie voči prekondicionovaniu ako muži (19).

V dvoch veľkých multicentrických štúdiách Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery (RIPHeart Study) a Effect of Remote Ischemic Preconditioning in Patients Undergoing Cardiac Surgery (ERICCA) neznižilo vzdialené ischemické prekondicionovanie počet závažných srdcových a cerebrálnych komplikácií pri kardiochirurgických výkonoch. Nebola preukázaná ani okamžitá dostatočná ochrana myokardu, pretože nedošlo k poklesu hladiny troponínu I (20, 21).

Postkondicionovanie v čase primárnej perkutánnej koronárnej intervencie pre infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu nepreukázalo žiadny skorý prínos postkondicionovania na veľkosť rozsahu infarktového ložiska, ani na funkciu ľavej komory v porovnaní s rutinným postkondicionovaním. Postkondicionovanie však bolo spojené so zlepšenou remodeláciou ľavej komory po roku sledovania pacientov (22).

Na základe inej metaanalýzy sa tiež preukázalo, že vzdialené ischemické postkondicionovanie znižuje sérovú hladinu troponínu I po operácii srdca, ale významne neznižuje akútne poškodenie obličiek, ani výskyt akútnych infarctov myokardu a úmrtnosti počas kardiochirurgických operácií. Tiež bolo preukázané, že vzdialené ischemické postkondicionovanie nemá žiadny vplyv na intraoperačnú dysfunkciu myokardu, neurokognitívnu funkciu a dlhodobý výsledok u kardiochirurgických pacientov podstupujúcich anestéziu propofolom (23).

Komorbidity, ako hypertenzia, hypertrofia ľavej komory, hyperlipidémia a pohlavie, môžu viesť k potlačeniu aktivácie ischemickej tolerancie (24). V prípade kardiochirurgického výkonu je potrebné zväziť používanú farmakoterapiu u pacientov. Napríklad dusičnany nemajú nežiaduci účinok na aktiváciu prekondicionovania, ako aj krátkodobo pôsobiace antidiabetiká, ako gliklazid alebo glimepirid. Naopak, dlhodobo pôsobiace antidiabetiká, ako tolbutamid a gli-benklamid, jednoznačne zabraňujú aktivácii ischemického prekondicionovania blokovaním aktivity K-ATP kanálov (25). Aspirín negatívne zasahuje do aktivačnej kaskády ischemického prekondicionovania (blokuje cyklooxygenázu 2). Z uvedených dôvodov je potrebné brať do úvahy medikáciu pacien-

tov, u ktorých sa snažíme aktivovať ischemickú toleranciu (26).

Mozog

Tranzitórny ischemický záchvat (TIA) môže mať neuroprotektívny účinok (prekondicionovanie), ak má krátke trvanie, alebo ak sa objavuje opakovane (t. j. aspoň 2- až 3-krát v relatívne krátkom časovom intervale), pričom jeho účinok pretrváva až týždeň po pôsobení posledného ischemického ataku (27).

Aj tranzitórne ischemické záchvaty na srdci aktivujú mozgovú toleranciu, ktorá pôsobí ako ochrana pred následnou mozgovou príhodou (28). V tomto prípade to funguje ako vzdialené kondicionovanie. Výskyt TIA na mozgu môže znížiť závažnosť následného ischemického poškodenia mozgu. Pacienti s TIA pred následnou fatálnou ischemiou mozgu majú menej počiatkových príznakov difúzneho ischemického poškodenia a následný výsledný menší rozsah veľkosti mozgového infarktu 12 hodín po nástupe cievej mozgovej príhody, ale naopak nebol zaznamenaný významný rozdiel v rozsahu a závažnosti samotnej hypoperfúzie mozgu (28 – 31).

Nie všetky publikované štúdie preukazujú pozitívny ochranný účinok TIA. V štúdiu na súbore 1000 pacientov sa nepreukázala žiadna korelácia medzi TIA a následnou ischemickou cievnou mozgovou príhodou, pričom v danom prípade rozsah neurologického poškodenia bol dokonca o niečo vyšší. Významná individuálna heterogenita medzi pacientmi sa musí študovať dôkladnejšie, môže byť výsledkom buď odlišného trvania TIA ako ischemického prekondicionovania, alebo dôsledkom komorbidity a súbežnej komedikácie týchto pacientov, pričom toto môže blokovať aktiváciu samotnej ischemickej tolerancie (32).

U pacientov, ktorí nedávno prekonali TIA alebo ischemickú cievnú mozgovú príhodu a súčasne majú intrakraniálnu vaskulárnu stenózu, vedie aplikácia ischemického opakovaného prekondicionovania dvakrát denne počas 300 dní k zníženému počtu TIA, rýchlejšej rekonvalescencii a zlepšeniu cerebrálnej perfúzie (33). Aj pri karotickej endarterektómii vedie prekondicionovanie na končatine k zníženiu rozsahu poškodenia mozgu (34).

Aj prekondicionovanie končatiny u pacientov s cervikálnou spondylotickou myelopatiou, ktorá sa rieši chirurgickou dekompresiou, vedie k výraznému zníženiu hladiny sérového S-100B a neurónovo-špecifickej enolázy, čo znamená, že má preukázateľný neuroprotektívny účinok ako adjuvantná terapia tohto chirurgického výkonu (35).

Vzdialené prekondicionovanie končatín má preukázateľný vplyv aj na zníženie rozsahu mozgovej ischemie vznikajúcej v dôsledku subarachnoidálneho krvácania, ktoré môže viesť k vazospazmom a vzniku lokálnej kortikálnej ischemie (36, 37).

Klinické observačné štúdie preukázali jednoznačnú koreláciu medzi pravidelnou fyzickou aktivitou a zníženým rizikom a menšou závažnosťou následnej ischemickej cievej mozgovej príhody. Mechanizmus, ktorým

pravidelná fyzická aktivita znižuje riziko cievnej mozgovej príhody, je dosiaľ nejasný (38).

Ďalší systematický prehľad ukázal, že vzdialené ischemické postkondicionovanie významne znižuje riziko recidívy cievnej mozgovej príhody alebo početnosť prechodných ischemických atakov u pacientov s ischemickou cievnu mozgovou príhodou, tiež u pacientov s rizikom ischemickej cievnej mozgovej príhody (39). Aj u pacientov s akútnymi ischemickými cievny mozgovými príhodami, ktorí podstupujú akútnu trombolýzu, opakované vzdialené ischemické postkondicionovanie výrazne zlepšuje obnovu nervových funkcií a zlepšuje celkovú klinickú prognózu (40).

Pľúca

Prekondicionovanie sevofluranom môže znížiť rozsah poškodenia spôsobeného oxidačným stresom vyvolaným ventiláciou jedného pľúcneho krídla a chrániť pľúcne tkanivo zvýšením expresie hemoxygenázy 1 (HO-1) v pľúcnom tkanive (41).

Vzdialené ischemické prekondicionovanie by mohlo znížiť rozsah poškodenia pľúc u pacientov podstupujúcich kardiovaskulárnu operáciu, transplantácie pľúc a pri operácii s jedнопľúcnou ventiláciou. Vzdialené ischemické prekondicionovanie výrazne skrátilo aj dĺžku pobytu na JIS a dobu umelej pľúcnej ventilácie.

Pečeň

Pri resekciách pečene poskytuje ischemické prekondicionovanie podobnú ochranu pečeneového tkaniva pred ischemiou ako intermitentné klemovanie vaskulárneho pedikulu v portálnej triáde. Ischemické prekondicionovanie je spojené s menšou stratou krvi a kratším operačným časom. Intermitentné klemovanie ciev možno považovať za prekondicionovanie, preto ide v podstate o porovnanie dvoch foriem kondicionovania (42, 43).

U pacientov podstupujúcich otvorenú resekciu pečene, s výnimkou pacientov s cirhózou, bol počet pacientov vyžadujúcich krvnú transfúziu nižší v skupine s ischemickým prekondicionovaním. Medzi týmito dvoma skupinami nebol žiadny rozdiel v strate krvi, hodnote bilirubínu alebo protrombínovej aktivite. Enzymové markery poranenia pečene boli nižšie v skupine s ischemickým prekondicionovaním ako v skupine s vaskulárnou oklúziou (44).

Pri transplantáciách pečene sa predpokladalo, že aplikácia ischemického prekondicionovania bude viesť k menšiemu poškodeniu transplantátu a zníženiu pooperačnej morbidity, v danom prípade ischemické prekondicionovanie pečene však nepreukázalo očakávaný efekt, nedošlo k výraznému zníženiu rozsahu ischemického poškodenia transplantovanej pečene. Pri aplikácii prekondicionovania sa nepreukázalo žiadne zníženie rozsahu IR poškodenia. V inej štúdií výsledky ukázali, že samotné prekondicionovanie nemá negatívny vplyv na transplantát (nedochádza k markantnému ischemickému poškodeniu), ani na prežívanie pacienta, navyše znižuje sérovú hladinu transamináz a zároveň zvyšuje rizi-

ko včasnej pooperačnej dysfunkcie štetu (45). Naopak, ďalšia štúdia nezistila žiadny prínos ischemického prekondicionovania pri transplantáciách pečene, nepotvrdila ani vplyv na zníženie mortality, skorej dysfunkcie pečene, riziko retransplantácie pečene, ale ani na dĺžku hospitalizácie (46). Na základe iného systematického prehľadu literatúry a metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných štúdií nebolo vonkoncom preukázané, že ischemické kondicionovanie má priaznivý (ochranný) účinok pri transplantáciách pečene, ale dlhodobé výsledky (jednoročná strata štetu, dlhodobá mortalita) v skupine s kondicionovaním sú lepšie ako v kontrolnej skupine (47).

Obličky

Na zvieracích experimentálnych modeloch sa rozsah ischemicko-reperfúzneho poškodenia obličkového štetu podarilo úspešne zmenšiť ischemickým prekondicionovaním. Výsledky štúdií na ľuďoch sú však nepresvedčivé (48).

Sľubné výsledky sa dosiahli použitím vzdialeného prekondicionovania na končatinách u žijúcich darcov obličiek. V tomto prípade ischemické prekondicionovanie zlepšilo funkciu obličiek po samotnej transplantácii, pokiaľ sa prekondicionovanie aplikovalo pred anestéziou (49). Zdá sa, že účinnosť prekondicionovania môže byť ovplyvnená skutočnosťou, či ide o transplantáciu od živého darcu alebo mŕtveho darcu.

Vzdialené ischemické prekondicionovanie príjemcu neskracuje čas do zotavenia štetu pri transplantácii obličky od mŕtvych darcov, čo nebolo preukázané ani v ďalšej práci (žiadne zlepšenie funkcie obličiek po transplantácii) (50, 51).

Ischemické vzdialené prekondicionovanie je bezpečnou metodikou pri transplantácii obličky od živého darcu. Účinok ischemického vzdialeného prekondicionovania na rýchlosť glomerulárnej filtrácie je nevýrazný.

Celá séria metaanalýz priniesla zmiešané výsledky, pričom zároveň poukázala na množstvo nedostatkov v publikovaných štúdiách (dĺžka samotného kondicionovania, spôsob kondicionovania, typ použitej anestézie...), ktoré nepriaznivo ovplyvňujú kvalitu dostupných údajov (50, 52).

Aplikácia vzdialeného ischemického prekondicionovania môže úspešne znížiť rozsah poškodenia obličiek pri podávaní kontrastnej látky (53).

U vysokorizikových pacientov podstupujúcich kardiochirurgický výkon použitie vzdialeného ischemického prekondicionovania v porovnaní so skupinou bez ischemického prekondicionovania významne znížilo mieru akútneho poškodenia obličiek a nevyhnutnosti použitia renálnej substitučnej terapie (54).

Laloky

Napriek tomu, že použitie lalokov v chirurgii pri rekonštrukcii defektov je bezpečnou a spoľahlivou klinickou metodikou, je riziko zlyhania lalokov až 25 % (55).

Vzdialené ischemické kondicionovanie nezlepšilo oksyličenie tkaniva u pacientov v prenesenom voľnom

laloku v oblasti hlavy pri rekonštrukcii defektov po operáciách karcinómov v danej lokalite, ale dialyzát plazmy od spomínaných pacientov so vzdialeným ischemickým kondicionovaním znížil rozsah srdcového infarktu u experimentálnych zvierat, čo potvrdzuje orgánovo ochranný efekt vzdialeného ischemického kondicionovania (56).

Ischemické kondicionovanie má jednoznačne pozitívny vplyv na perfúziu a saturáciu kyslíkom v celom voľnom adipozo-kutánnom perforátorovom laloku, pričom tento pozitívny účinok pretrváva až 4 hodiny po aplikácii kondicionovania (57). Podobné výsledky opísali aj iní autori, ktorí zaznamenali zvýšenie prietoku krvi vo voľných lalokoch pri vzdialenom ischemickom kondicionovaní dokonca aj po 12 dňoch po operácii u ľudí, v miestnych lalokoch zvýšenie prietoku krvi a saturácia tkaniva sa síce tiež zvýšili, ale nie signifikantne (55).

Diskusia a záver

Ischemická tolerancia je extrémne silný vnútorný obranný mechanizmus, ktorý je prekvapivo účinný v laboratórnych podmienkach, ale je veľmi ťažko preukázateľný v klinických testoch a praxi. Bolo dokázané, že účinnosť mechanizmu klesá s pribúdajúcim vekom pacientov, ich pridruženými ochoreniami (cukrovka, hypertenzia), ako aj s užívanou medikáciou (blokátory opiátových receptorov, aspirín, naloxon, antioxidanty...) (58, 59, 60).

S prihliadnutím na dômyselné komplexné vlastnosti fenoménu ischemickej tolerancie, teda krížovú a vzdialenú toleranciu, je množstvo podnetov, ktoré vedú k aktivácii tohto fenoménu, až zarážajúce (rôznorodé fyzikálne, chemické a biologické noxy). Použitie vzdialeného kondicionovania sa javí ako prakticky najvýhodnejšia forma kondicionovania, aplikovateľná ako turniket na nepostihnutú/neporanenú končatinu. Z praktického hľadiska použitie turniketu, nafúknuto na hodnoty o 50 mm Hg vyššie, ako je aktuálny systolický tlak krvi, naloženého nad kolenom na dolnú končatinu na dobu 20 minút, sa javí ako najoptimálnejšie (dostatočný stimul na aktiváciu ischemickej tolerancie) (58, 61, 62).

Súčasný stav poznania ischemickej tolerancie je výrazne odlišný v rôznych cieľových skupinách:

- v experimentálnych podmienkach, kde sa používajú mladé a zdravé zvieratá, je účinok ischemickej tolerancie plne preukázaný mnohými publikáciami,
- u mladých zdravých ľudí možno očakávať bezproblémové uplatnenie a využitie daného fenoménu v praxi,
- u starých ľudí, ktorí majú pridružené ochorenia a užívajú rôzne lieky, je účinnosť ischemickej tolerancie silne znížená, eventuálne jej aktivácia je nemožná.

Využitie prekondicionovania u mladých a zdravých ľudí je limitované predpokladom, že ho možno použiť len pri plánovaných operačných výkonoch (očakávaná ischemia počas operačného výkonu). Žiaľ, nedávne udalosti vo svete ponúkajú možnosť preventívneho prekondicionovania (trvalého prekondicionovania) u vojakov ako prevenciu možného následného veľkého ischemického poškodenia. U vojakov, ale celkovo u mladých

zdravých pacientov, možno využiť aj postkondicionovanie po traumatickom poškodení.

Hlavnou skupinou pacientov čakajúcich na praktické využitie fenoménu ischemickej tolerancie sú starí ľudia liečení na rôzne ochorenia, ktorí nemajú schopnosť produkovať „koncový efektor“ ischemickej tolerancie vlastným organizmom (blokáda liekmi, alebo inými ešte neznámymi faktormi). Tu sa ponúka možnosť využiť experimentálne poznatky získané počas štúdia vzdialeného kondicionovania. Je dokázané, že produkty kondicionovania sú prenášané po tele krvným obehom (58), pričom bola dokonca dokázaná možnosť medzidruhového účinku aktivovanej krvnej plazmy. Plazma obsahujúca „efektory tolerancie“ dokáže efektívne zabrániť závažnému poškodeniu kostrového svalstva aj po 3-hodinovej ischémii (62), ako aj zabrániť odumieraniu najcitlivejších neurónov v CA1 hipokampu po intoxikácii 3-metylcínom (61). Použitie aktivovanej krvnej plazmy z dvojnásobne kondicionovaných mladých zdravých darcov (plne aktivovaná ischemická tolerancia) by mohlo byť významným terapeutickým prístupom v liečbe ischemického poškodenia vo všetkých vekových skupinách. V budúcnosti sa predpokladá aplikácia aktivovanej krvnej plazmy (alebo jej „aktívnych“ frakcií) získanej od dvakrát kondicionovaných mladých zdravých darcov, ktorá by mala byť použiteľná okamžite pre každého pacienta.*

*Autori vyhlasujú, že všetky použité postupy boli v súlade s etickými normami príslušnej etickej komisie pre klinickú prácu s ľuďmi a práca bola realizovaná v súlade s Helsinskou deklaráciou.

Konflikt záujmov: Autori práce vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. ZEMKE D, SMITH JL, REEVES MJ, et al. Ischemia and ischemic tolerance in the brain: an overview. *Neurotoxicology* 2004, 25 (6): 895 – 904.
2. MURRY CE, JENNINGS RB, REIMER KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986, 74 (5): 1124 – 1136.
3. GIDDAY JM. Cerebral preconditioning and ischaemic tolerance. *Nat Rev Neurosci* 2006, 7 (6): 437 – 448.
4. BURDA J, DANIELISOVA V, NEMETHOVA M, et al. Delayed postconditioning initiates additive mechanism necessary for survival of selectively vulnerable neurons after transient ischemia in rat brain. *Cell Mol Neurobiol* 2006, 26 (7 – 8): 1141 – 1151.
5. BURDA J, MATIASOVA M, GOTTLIEB M, et al. Evidence for a role of second pathophysiological stress in prevention of delayed neuronal death in the hippocampal CA1 region. *Neurochem Res* 2005, 30 (11): 1397 – 1405.
6. DORWEILER B, PRUEFER D, ANDRASI TB, et al. Ischemia-Reperfusion Injury: Pathophysiology and Clinical Implications. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2007, 33 (6): 600 – 612.
7. BURDA R, BURDA J, MOROCHOVIC R. Ischemic Tolerance – A Way to Reduce the Extent of Ischemia-Reperfusion Damage. *Cells* 2023, 2 (6): 884.

8. COLLARD CD, GELMAN S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology* 2001, 94 (6): 1133 – 1138.
9. YANG T, SUN Y, MAO L, et al. Brain ischemic preconditioning protects against ischemic injury and preserves the blood-brain barrier via oxidative signaling and Nrf2 activation. *Redox Biol* 2018, 17: 323 – 337.
10. SANCHEZ-HERNANDEZ CD, TORRES-ALARCON LA, GONZALEZ-CORTES A, et al. Ischemia/Reperfusion Injury: Pathophysiology, Current Clinical Management, and Potential Preventive Approaches. *Mediators Inflamm* 2020, 2020 8405370.
11. SEAL JB, GEWERTZ BL. Vascular dysfunction in ischemia-reperfusion injury. *Ann Vasc Surg* 2005, 19 (4): 572 – 584.
12. KLAUSNER JM, PATERSON IS, MANNICK JA, et al. Reperfusion pulmonary edema. *JAMA* 1989, 261 (7): 1030 – 1035.
13. FILEP JG. Glucocorticoid protection against myocardial ischemia-reperfusion injury: central role for the PGD2-Nrf2 pathway. *Hypertension* 2014, 63 (1): 22 – 23.
14. LIU M, LI S, YIN M, et al. Pinacidil ameliorates cardiac microvascular ischemia-reperfusion injury by inhibiting chaperone-mediated autophagy of calreticulin. *Basic Res Cardiol* 2024, 119 (1): 113 – 131.
15. GUVEN B, TANOGLU A, OZCELIK F, et al. 4-phenyl butyric acid improves hepatic ischemia/reperfusion and affects gene expression of ABC transporter Abcc5 in rats. *Croat Med J* 2023, 64 (6): 391 – 403.
16. LIU S, XIAO X, ZHANG L, et al. Reprogramming Exosomes to Escape from Immune Surveillance for Mitochondrial Protection in Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury. *Theranostics* 2024, 14 (1): 116 – 132.
17. OKAZAKI Y, KODAMA K, SATO H, et al. Attenuation of increased regional myocardial oxygen consumption during exercise as a major cause of warm-up phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 1993, 21 (7): 1597 – 1604.
18. HOOLE SP, HECK PM, SHARPLES L, et al. Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP Stent) Study: a prospective, randomized control trial. *Circulation* 2009, 119 (6): 820 – 827.
19. CASOS K, FERRER-CURRIU G, SOLER-FERRER P, et al. Response of the human myocardium to ischemic injury and preconditioning: The role of cardiac and comorbid conditions, medical treatment, and basal redox status. *PLoS One* 2017, 12 (4): e0174588.
20. HAUSENLOY DJ, CANDILIO L, LAING C, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery (ERICCA): rationale and study design of a multi-centre randomized double-blinded controlled clinical trial. *Clin Res Cardiol* 2012, 101 (5): 339 – 348.
21. MEYBOHM P, BEIN B, BROSTEANU O, et al. A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery. *N Engl J Med* 2015, 373 (15): 1397 – 1407.
22. TRAVERSE JH, SWINGEN CM, HENRY TD, et al. NHLBI-Sponsored Randomized Trial of Postconditioning During Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Res* 2019, 124 (5): 769 – 778.
23. MEYBOHM P, KOHLHAAS M, STOPPE C, et al. RIPHeart (Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery) Study: Myocardial Dysfunction, Postoperative Neurocognitive Dysfunction, and 1 Year Follow-Up. *J Am Heart Assoc* 2018, 7 (7): e008077.
24. SCHWARTZ LONGACRE L, KLONER RA, ARAI AE, et al. New horizons in cardioprotection: recommendations from the 2010 National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. *Circulation* 2011, 124 (10): 1172 – 1179.
25. KOTTENBERG E, THIELMANN M, KLEINBONGARD P, et al. Myocardial protection by remote ischaemic pre-conditioning is abolished in sulphonylurea-treated diabetics undergoing coronary revascularisation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014, 58 (4): 453 – 462.
26. PRZYKLENK K, HEUSCH G. Late preconditioning against myocardial stunning. Does aspirin close the «second window» of endogenous cardioprotection? *J Am Coll Cardiol* 2003, 41 (7): 1195 – 1197.
27. DEZFULIAN C, GARRETT M, GONZALEZ NR. Clinical application of preconditioning and postconditioning to achieve neuroprotection. *Transl Stroke Res* 2013, 4 (1): 19 – 24.
28. FELGUEIRAS R, MAGALHAES R, SILVA MR, et al. Transient ischemic attack: Incidence and early risk of stroke in northern Portugal from 1998 – 2000 to 2009 – 2011. *Int J Stroke* 2020, 15 (3): 278 – 288.
29. WEIH M, KALLENBERG K, BERGK A, et al. Attenuated stroke severity after prodromal TIA: a role for ischemic tolerance in the brain? *Stroke* 1999, 30 (9): 1851 – 1854.
30. WEGENER S, GOTTSCHALK B, JOVANOVIC V, et al. Transient ischemic attacks before ischemic stroke: preconditioning the human brain? A multicenter magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2004, 35 (3): 616 – 621.
31. BEJOT Y, ABOA-EBOULE C, MARIE C, et al. [Neuroprotective effect of transient ischemic attack]. *Presse Med* 2011, 40 (2): 167 – 172.
32. JOHNSTON SC. Ischemic preconditioning from transient ischemic attacks? Data from the Northern California TIA Study. *Stroke* 2004, 35 (11 Suppl 1): 2680 – 2682.
33. MENG R, ASMARO K, MENG L, et al. Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis. *Neurology* 2012, 79 (18): 1853 – 1861.
34. WALSH SR, NOURAEI SA, TANG TY, et al. Remote ischemic preconditioning for cerebral and cardiac protection during carotid endarterectomy: results from a pilot randomized clinical trial. *Vasc Endovascular Surg* 2010, 44 (6): 434 – 439.
35. HU S, DONG HL, LI YZ, et al. Effects of remote ischemic preconditioning on biochemical markers and neurologic outcomes in patients undergoing elective cervical decompression surgery: a prospective randomized controlled trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010, 22 (1): 46 – 52.
36. VELLIMANA AK, MILNER E, AZAD TD, et al. Endothelial nitric oxide synthase mediates endogenous protection against subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Stroke* 2011, 42 (3): 776 – 782.
37. KOCH S, KATSNELSON M, DONG C, et al. Remote ischemic limb preconditioning after subarachnoid hemorrhage: a phase Ib study of safety and feasibility. *Stroke* 2011, 42 (5): 1387 – 1391.
38. HAFEZ S, EID Z, ALABASI S, et al. Mechanisms of Preconditioning Exercise-Induced Neurovascular Protection in Stroke. *J Stroke* 2021, 23 (3): 312 – 326.
39. ZHAO JJ, XIAO H, ZHAO WB, et al. Remote Ischemic Postconditioning for Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Chin Med J (Engl)* 2018, 131 (8): 956 – 965.
40. AN JQ, CHENG YW, GUO YC, et al. Safety and efficacy of remote ischemic postconditioning after thrombolysis in patients with stroke. *Neurology* 2020, 95 (24): e3355 – e3363.
41. FENG H, WANG GM, QIAO Y, et al. Effects of sevoflurane preconditioning on lung injury during one lung ventilation. *Int J Clin Exp Med* 2015, 8 (8): 13634 – 13638.

-
42. CLAVIEN PA, YADAV S, SINDRAM D, et al. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Ann Surg* 2000, 232 (2): 155 – 162.
 43. PETROWSKY H, MCCORMACK L, TRUJILLO M, et al. A prospective, randomized, controlled trial comparing intermittent portal triad clamping versus ischemic preconditioning with continuous clamping for major liver resection. *Ann Surg* 2006, 244 (6): 921 – 928; discussion 928 – 930.
 44. GURUSAMY KS, KUMAR Y, PAMECHA V, et al. Ischaemic preconditioning for elective liver resections performed under vascular occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, (1): CD007629.
 45. AZOULAY D, DEL GAUDIO M, ANDREANI P, et al. Effects of 10 minutes of ischemic preconditioning of the cadaveric liver on the graft's preservation and function: the ying and the yang. *Ann Surg* 2005, 242 (1): 133 – 139.
 46. ANDREANI P, HOTI E, DE LA SERNA S, et al. Ischaemic preconditioning of the graft in adult living related right lobe liver transplantation: impact on ischaemia-reperfusion injury and clinical relevance. *HPB (Oxford)* 2010, 12 (7): 439 – 446.
 47. KO E, KIM YH, SHIN HJ, et al. Short-Term and Long-Term Effects of Ischemic Conditioning on Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Transplant Proc* 2023, 55 (9): 2143 – 2158.
 48. CHEUNGPASITPORN W, KHOURY NJ, THONGPRAYOON C, et al. Is Remote Ischemic Conditioning of Benefit to Patients Undergoing Kidney Transplantation? *J Invest Surg* 2019, 32 (1): 72 – 74.
 49. VEIGHEY KV, NICHOLAS JM, CLAYTON T, et al. Early remote ischemic preconditioning leads to sustained improvement in allograft function after live donor kidney transplantation: long-term outcomes in the REal Protection Against Ischaemia-Reperfusion in transplantation (REPAIR) randomised trial. *Br J Anaesth* 2019, 123 (5): 584 – 591.
 50. KROGSTRUP NV, OLTEAN M, NIEUWENHUIJS-MOEKE GJ, et al. Remote Ischemic Conditioning on Recipients of Deceased Renal Transplants Does Not Improve Early Graft Function: A Multicenter Randomized, Controlled Clinical Trial. *Am J Transplant* 2017, 17 (4): 1042 – 1049.
 51. NICHOLSON ML, PATTENDEN CJ, BARLOW AD, et al. A Double Blind Randomized Clinical Trial of Remote Ischemic Conditioning in Live Donor Renal Transplantation. *Medicine (Baltimore)* 2015, 94 (31): e1316.
 52. GIANNOPOULOS G, VRACHATIS DA, PANAGOPOULOU V, et al. Remote Ischemic Conditioning and Renal Protection. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017, 22 (4): 321 – 329.
 53. WHITTAKER P, PRZYKLENK K. Remote-conditioning ischemia provides a potential approach to mitigate contrast medium-induced reduction in kidney function: a retrospective observational cohort study. *Cardiology* 2011, 119 (3): 145 – 150.
 54. ZARBOCK A, SCHMIDT C, VAN AKEN H, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015, 313 (21): 2133 – 2141.
 55. KOLBENSCHLAG J, SOGORSKI A, KAPALSCHINSKI N, et al. Remote Ischemic Conditioning Improves Blood Flow and Oxygen Saturation in Pedicled and Free Surgical Flaps. *Plast Reconstr Surg* 2016, 138 (5): 1089 – 1097.
 56. MIN SH, CHOE SH, KIM WS, et al. Effects of ischemic conditioning on head and neck free flap oxygenation: a randomized controlled trial. *Sci Rep* 2022, 12 (1): 8130.
 57. SOGORSKI A, DOSTIBEGIAN M, LEHNHARDT M, et al. Postoperative Remote Ischemic Conditioning (RIC) significantly improves entire flap microcirculation beyond 4 hours. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2022, 75 (11): 4003 – 4012.
 58. SHIMIZU M, TROPAK M, DIAZ RJ, et al. Transient limb ischaemia remotely preconditions through a humoral mechanism acting directly on the myocardium: evidence suggesting cross-species protection. *Clin Sci (Lond)* 2009, 117 (5): 191 – 200.
 59. DICKSON EW, BLEHAR DJ, CARRAWAY RE, et al. Naloxone blocks transferred preconditioning in isolated rabbit hearts. *J Mol Cell Cardiol* 2001, 33 (9): 1751 – 1756.
 60. PUISIEUX F, DEPLANQUE D, BULCKAEN H, et al. Brain ischemic preconditioning is abolished by antioxidant drugs but does not up-regulate superoxide dismutase and glutathion peroxidase. *Brain Res* 2004, 1027 (1 – 2): 30 – 37.
 61. BURDA R, DANIELISOVA V, GOTTLIEB M, et al. Delayed remote ischemic postconditioning protects against transient cerebral ischemia/reperfusion as well as kainate-induced injury in rats. *Acta Histochem* 2014, 116 (6): 1062 – 1067.
 62. BURDA R, MOROCHOVIČ R, NÉMETHOVÁ M, BURDA J. Remote ischemic postconditioning as well as blood plasma from double-conditioned donor ameliorate reperfusion syndrome in skeletal muscle. *J Plast Surg Hand Surg* 2020, 54: 159 – 165.

Do redakcie došlo 25. 7. 2024.

Adresa pre korešpondenciu:

Doc. MUDr. Rastislav Burda, PhD.

Klinika úrazovej chirurgie LF UPJŠ a UNLPL

Rastislavova 43

040 01 Košice

E-mail: rastislav.burda@upjs.sk