

ΟΨΙΜΗ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ Ή ΑΛΛΙΩΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΩΝΤΑΣ ΤΗ ΒΛΑΒΗ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ

Πέτρου Α, MD, PhD

ABSTRACT

Postconditioning or manipulating the re-perfusion injury

Petrou A

A lot of techniques have been tested for their potential to salvage myocardial tissue during an episode of acute ischaemia. Techniques that are applied before the onset of acute ischaemia, i.e. preconditioning techniques, have proved to be really protective, but scheduled ischaemia or at least high probability for the timing of it's occurrence, is a pre-requisite for their application. This disadvantage led to experimentation on techniques that can be applied immediately after the onset of acute ischaemia or at least on the time of reperfusion. The main target of the concept of the "first golden hour after an acute cardiac ischaemic episode" is early reperfusion. Unfortunately, reperfusion injury outweighs the deleterious effects of the primary ischaemic episode. Postconditioning, at its mechanical version, was invented experimentally and proved really protective. Soon, pharmaceutical substances that had already proved their efficacy in preconditioning turned out almost equally effective in postconditioning. Volatile anaesthetics, opioids and beta blockers, so delicately managed in anesthesia practice, offer important protective advantages in animal experimental investigations and very encouraging results in limited clinical trials in humans. Detailed methods of their clinical application and the delineation of possible interactions with other substances will presumably offer new terrain of clinical application of these anaesthetics that from the time of their discovery continue to surprise us with their exceptional properties.

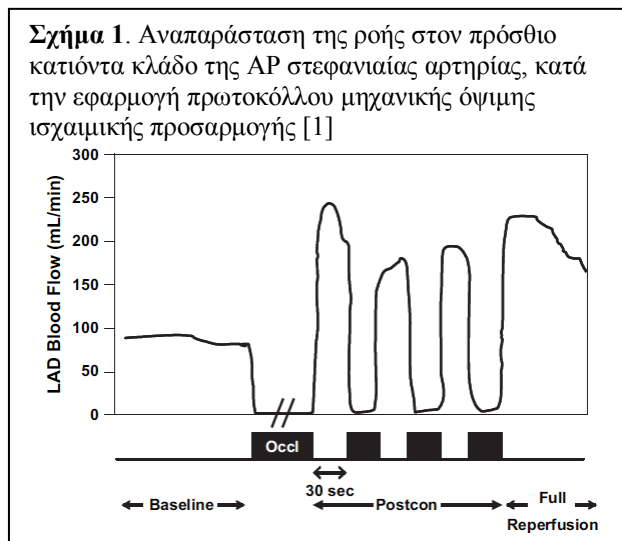
Η επαναιμάτωση ενός οργάνου, που έχει υποστεί οξεία ισχαιμία, μπορεί να προκαλέσει επιπλέον βλάβες που δεν είναι εμφανείς στο τέλος της περιόδου ισχαιμίας. Για το μυοκάρδιο, οι βλάβες αυτές περιλαμβάνουν διαταραχές της λειτουργίας του ενδοθηλίου και των μικρών αγγείων με τις παρεπόμενες διαταραχές της αιματικής ροής, διαταραχές του κυτταρικού μεταβολισμού, διαταραχή της συσταλτικότητάς του,

αρρυθμογένεση αλλά και νέκρωση των κυττάρων και απόπτωσή τους. Συνολικά, όλες αυτές οι διεργασίες αποκαλούνται βλάβη επαναιμάτωσης.

Είναι γνωστό ότι η επαναιμάτωση μετά από ισχαιμία προκαλεί μια πλειάδα διαταραχών που πραγματώνεται με πολλαπλούς διαφορετικούς μηχανισμούς. Άρα είναι αναμενόμενο, η αντιμετώπιση των επιπτώσεων της βλάβης επαναιμάτωσης να μην στοχεύει σε μία "μαγική" παρέμβαση, αλλά στη δημιουργία κατάλληλων συνθηκών, όπου η επαναιμάτωση θα προκαλέσει τα λιγότερα κατά το δυνατόν προβλήματα.

Επίκουρος Καθηγητής Ανασθησιολογίας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Στο κείμενο που ακολουθεί θα παρουσιαστούν οι μέχρι σήμερα γνώσεις για την διαδικασία του postconditiong, οι κυτταρικοί μηχανισμοί με τους οποίους εκδηλώνεται, οι αναισθησιολογικοί φαρμακευτικοί παράγοντες που φαίνεται να έχουν σημαντική προστατευτική δράση, καθώς και οι μελέτες που υποδεικνύουν την πιθανή μελλοντική τους χρήση σε κλινικό επίπεδο.



Προστασία του μυοκαρδίου με τη διαδικασία postconditiong.

Σαν postconditiong ορίζεται η μηχανική, παροδική, επαναλαμβανόμενη, βραχείας διάρκειας διακοπή της κυκλοφορίας κατά την πρώτη φάση της επαναιμάτωσης[1] (Σχήμα 1). Στα ελληνικά, ο όρος ίσως πρέπει να αποδοθεί σαν “όψιμη προστατευτική προσαρμογή” του μυοκαρδίου κατά αντιδιαστολή με την ischaemic preconditioning, που αποδίδεται με τον όρο “ισχαιμική προγύμναση”. Στην όψιμη προστατευτική προσαρμογή δεν επισυνάπτεται πλέον ο όρος “ισχαιμική”, καθώς δεν έχει διευκρινιστεί αν ο κύριος εκλυτικός παράγοντας της προστατευτικής δράσης είναι οι επαναλαμβανόμενες περίοδοι ισχαιμίας, οι περίοδοι επαναιμάτωσης ή ο συνδυασμός τους[2,3,4]. Η βέλτιστη διάρκεια αυτών των επαναλαμβανόμενων διακοπών της ροής φαίνεται ότι είναι περίπου 60” για τον άνθρωπο, ενώ είναι αρκετά συντομότερη για τα μικρότερα είδη[5]. Η πρώτη περιγραφή του προστατευτικού αυτού μηχανισμού έγινε από τους Zhao και συν[3], οι οποίοι διαπίστωσαν ότι με την επαναλαμβανόμενη διακοπή της ροής στα στεφανιαία αγγεία μετά από έναν αποκλεισμό διάρκειας 60 λεπτών της ώρας πέτυχαν μείωση της εμφραγματικής επιφάνειας κατά

44% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Μάλιστα αυτή η τεχνική είχε το ίδιο ποσοστιαίο αποτέλεσμα είτε συνδυάζονταν με ισχαιμική προγύμναση είτε όχι και το αποτέλεσμα ήταν απόλυτα συγκρίσιμο με εκείνο της μεμονωμένης ισχαιμικής προγύμνασης, που θεωρείται η προστατευτική τεχνική αναφοράς για την ισχαιμία του μυοκαρδίου. Άλλοι ερευνητές διαπίστωσαν αθροιστική δράση της ισχαιμικής προγύμνασης και της όψιμης προστατευτικής προσαρμογής[6].

Εύλογα ανέκυψε το ερώτημα, μήπως η όψιμη προστατευτική προσαρμογή απλά αναβάλλει προσωρινά την εμφάνιση των επιπτώσεων της επαναιμάτωσης. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι το προστατευτικό αποτέλεσμα της όψιμης προστατευτικής προσαρμογής διατηρείται επί μακρόν (72 ώρες). Άρα πρόκειται για πραγματική προστατευτική τροποποίηση και όχι για καθυστέρηση της αναπόφευκτης βλάβης επαναιμάτωσης[7].

Από τα μέχρι στιγμής δεδομένα γνωρίζουμε, ότι η όψιμη προστατευτική προσαρμογή αδρανοποιεί πολλές διαδικασίες της βλάβης επαναιμάτωσης, που αφορούν διάφορα κύτταρα του μυοκαρδίου. Πρωτίστως αναστέλλει την ενεργοποίηση και τελικά την δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου, που συνοδεύει τη βλάβη επαναιμάτωσης. Επιφέρει βελτίωση της αγγειοδιασταλτικής απάντησης του ενδοθηλίου στην ακετυλοχολίνη, μειώνει την επιφανειακή έκφραση της P-selectin (μιας ουσίας της φλεγμονής), καθώς και την προσκόλληση των ουδετερόφιλων στο ισχαιμικό αρτηριακό ενδοθήλιο και την συρροή τους στην επαπειλούμενη για νέκρωση περιοχή[3]. Βέβαια στο πεδίο αυτό η σχέση αιτίου - αιτιατού δεν είναι ακόμη ικανοποιητικά διευκρινισμένη καθώς η προστατευτική δράση εμφανίζεται και σε πειραματικά μοντέλα χωρίς την παρουσία ουδετερόφιλων [8,9]. Επιπλέον, δεν είναι καλά διευκρινισμένη η επίπτωση της όψιμης προστατευτικής προσαρμογής στον ρυθμό απόπτωσης των μυοκαρδιακών ινών.

Οι ερευνητές σύντομα απέδειξαν ότι η όψιμη προστατευτική προσαρμογή μπορεί να έχει θετικό αποτέλεσμα μόνον όταν εφαρμοστεί στα πρώτα δευτερόλεπτα της φάσης επαναιμάτωσης [3]. Όλες οι τεχνικές προστασίας του μυοκαρ-

δίου από οξεία ισχαιμία έχουν συγκεκριμένα χρονικά όρια μέσα στα οποία είναι αποτελεσματικές. Από την αρχική περιγραφή της ισχαιμικής προγύμνασης (preconditioning) από τους Murry και συν[10] είχε διαπιστωθεί, ότι η τεχνική μπορεί να είναι αποτελεσματική, όταν εφαρμοστεί σε συγκεκριμένες χρονικές φάσεις ή “παράθυρα” πριν την επικείμενη ισχαιμία. Το αποτέλεσμα εκλύεται μέσα σε λίγα λεπτά και έτσι η εγγύς ισχαιμική προγύμναση (early ischaemic preconditioning) μπορεί να εφαρμοστεί λίγο πριν την επικείμενη ισχαιμία και η δράση της διατηρείται για περίπου 1-2 ώρες. Στην αψώτερη ισχαιμική προγύμναση (late ischaemic preconditioning) το χρονικό παράθυρο στο οποίο μπορεί να εφαρμοστεί είναι 24 ώρες πριν το επικείμενο ισχαιμικό επεισόδιο και η δράση του διαρκεί 24-72 ώρες. Στη εγγύς ισχαιμική προγύμναση η διαδικασία προστασίας εκδηλώνεται με τροποποίηση των υπαρχουσών μυοκαρδιακών πρωτεϊνών, ενώ στην αψώτερη η προστασία οφείλεται στην παραγωγή νέων μορίων, που έτσι προλαβαίνουν να αποκτήσουν ικανοποιητικές πυκνότητες ώστε να ασκήσουν προστατευτική δράση. Ίσως αυτή είναι και η αιτία που η αψώτερη ισχαιμική προγύμναση, εκτός από τον περιορισμό της εμφραγματικής επιφάνειας (το επιτυγχάνει και η εγγύς ισχαιμική προγύμναση) προλαμβάνει και την εμφάνιση συστολικής δυσλειτουργίας και απόπληκτου μυοκαρδίου[11].

Αντίστοιχα και η όψιμη προστατευτική προσαρμογή είναι αποτελεσματική μόνον όταν εφαρμοστεί άμεσα κατά την έναρξη της επαναιμάτωσης και προς το παρόν δεν υπάρχουν στοιχεία για πιθανή ευεργετική της επίπτωση στο “απόπληκτο μυοκάρδιο” (stunning) μετά από εντοπισμένη σε συγκεκριμένη περιοχή ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Κυτταρικοί μηχανισμοί.

Φαίνεται ότι σχεδόν οι ίδιοι κυτταρικοί μηχανισμοί, που έχουν αναγνωριστεί ότι συμμετέχουν στην ισχαιμική προγύμναση του μυοκαρδίου, αναδύονται και στη διαδικασία της όψιμης προστατευτικής προσαρμογής. Το διαφορετικό περιβάλλον, που διαμορφώνεται κατά την επαναφορά της παροχής οξυγόνου, πιθανώς οδηγεί τους ενεργοποιητές (triggers), τους μεσάζοντες (mediators) και τους εκτελεστές

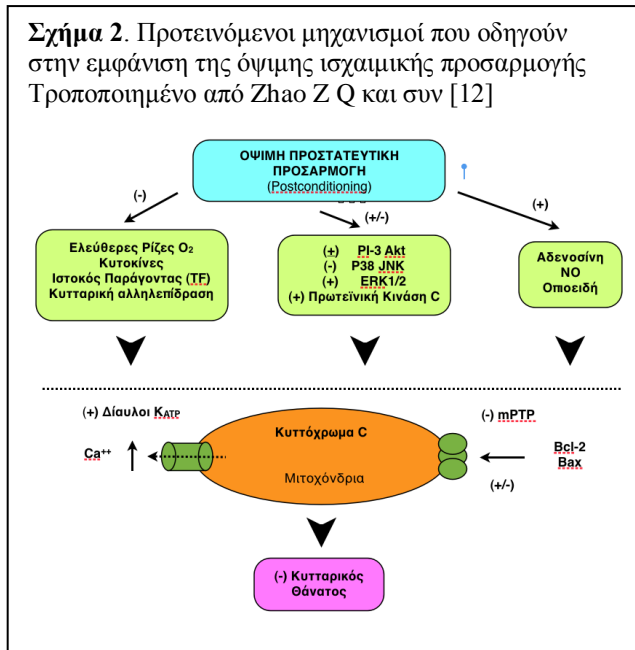
παράγοντες (effectors) σε τροποποιημένη προστατευτική συμπεριφορά.

Η αδενosίνη, τα οπιοειδή, η βραδυκινίνη, ο ιστικός παράγοντας και η γουανυλική κυκλάση αποτελούν τους κυριότερους ενεργοποιητές της διαδικασίας. Η αδενosίνη στην ισχαιμική προγύμναση επιφέρει το αποτέλεσμά της μέσω των υποδοχέων της A_1 και A_3 ενώ στην όψιμη προστατευτική προσαρμογή μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων A_{2A} και A_3 [12].

Η e-NOS (endothelial Nitric Oxide Synthase), τα υπεροξειδία, η πρωτεϊνική κινάση C η κινάση PI-3 Akt (phosphatidylinositol-3-kinase) και οι σαρκοπλασματικοί και μιτοχονδριακοί διάλυτοι K_{ATP} αποτελούν τους κυριότερους μεσάζοντες. Η e-NOS, που κατά την ισχαιμική προγύμναση κλείνει τους διαύλους mPTP, στη διαδικασία της όψιμης προστατευτικής προσαρμογής δρα μέσω διάνοιξης των διαύλων K_{ATP} και αναστολής της ενεργοποίησης του ενδοθηλίου και της συσσώρευσης των πολυμορφών λευκών αιμοσφαιρίων.

Οι mPTP (Mitochondrial Permeability Transition Pores) σαν κύριοι εκτελεστές της διαδικασίας της όψιμης προστατευτικής προσαρμογής, αυξάνουν την αντίσταση στην είσοδο του Ca^{++} στο κύτταρο και τα μιτοχόνδρια. Οι mPTP παραμένουν κλειστοί κατά την διάρκεια της ισχαιμίας. Κατά την επαναιμάτωση η διαβατότητά τους αυξάνει σαν απάντηση στην αυξημένη συγκέντρωση Ca^{++} , οξειδωτικού stress, ανόργανου φωσφόρου και ταυτόχρονης μείωσης του ATP[13]. Οι παράγοντες που ευοδώνουν την όψιμη προστατευτική προσαρμογή επάγουν την παραμονή των mPTP σε κλειστή θέση και έτσι αποτρέπουν τον καταρράκτη των αντιδράσεων, που συνοδεύουν την είσοδο του Ca^{++} στα κύτταρα κατά την επαναιμάτωση.

Στο Σχήμα 2 φαίνεται, πως η όψιμη προστατευτική προσαρμογή αναστέλλει την ανάπτυξη οξειδωτικού stress και των αποτελεσμάτων του και ταυτόχρονα διατηρεί και τη διαμεσολαβητική δράση τόσο των ελευθέρων ριζών όσο και του NO. Παράλληλα εμπλέκει τους ενδογενείς ενεργοποιητές (αδενosίνη, οπιοειδή), που όχι μόνο επιφέρουν το προστατευτικό τους αποτέλεσμα μέσω κινητοποίησης του μηχανισμού της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) αλλά



και μέσω των μηχανισμών που εξαρτώνται από τα μόρια του NO⁻. Ταυτόχρονα, διατηρώντας την ακεραιότητα του ενδοθηλίου, επάγει την ενεργοποίηση ενδογενών προστατευτικών μηχανισμών του μυοκαρδίου. Η διατήρηση των επιπέδων της αδενοσίνης, του NO⁻ και των οπιοειδών έχουν θετικό αποτέλεσμα στην όψιμη προστατευτική προσαρμογή και αποτελούν παράδειγμα ευοδωτικής δράσης με διεγερτικό χαρακτήρα στην αλυσίδα των αντιδράσεων κατά την επαναιμάτωση. Η αναστολή παραγωγής ελευθέρων ριζών, κυτοκινών, ιστικού παράγοντα και διαφόρων κυτταρικών αλληλεπιδράσεων ευνοεί την εμφάνιση της όψιμης προστατευτικής προσαρμογής και αποτελεί παράδειγμα ευοδωτικής δράσης με ανασταλτικό χαρακτήρα τροφοδότησης στο σύστημα. Τέλος οι πρωτεϊνικές κινάσες έχουν μικτή δράση, τόσο διεγερτική όσο και ανασταλτική σε διάφορους μηχανισμούς, που συνολικά οδηγούν στην έκφραση της όψιμης προστατευτικής προσαρμογής.

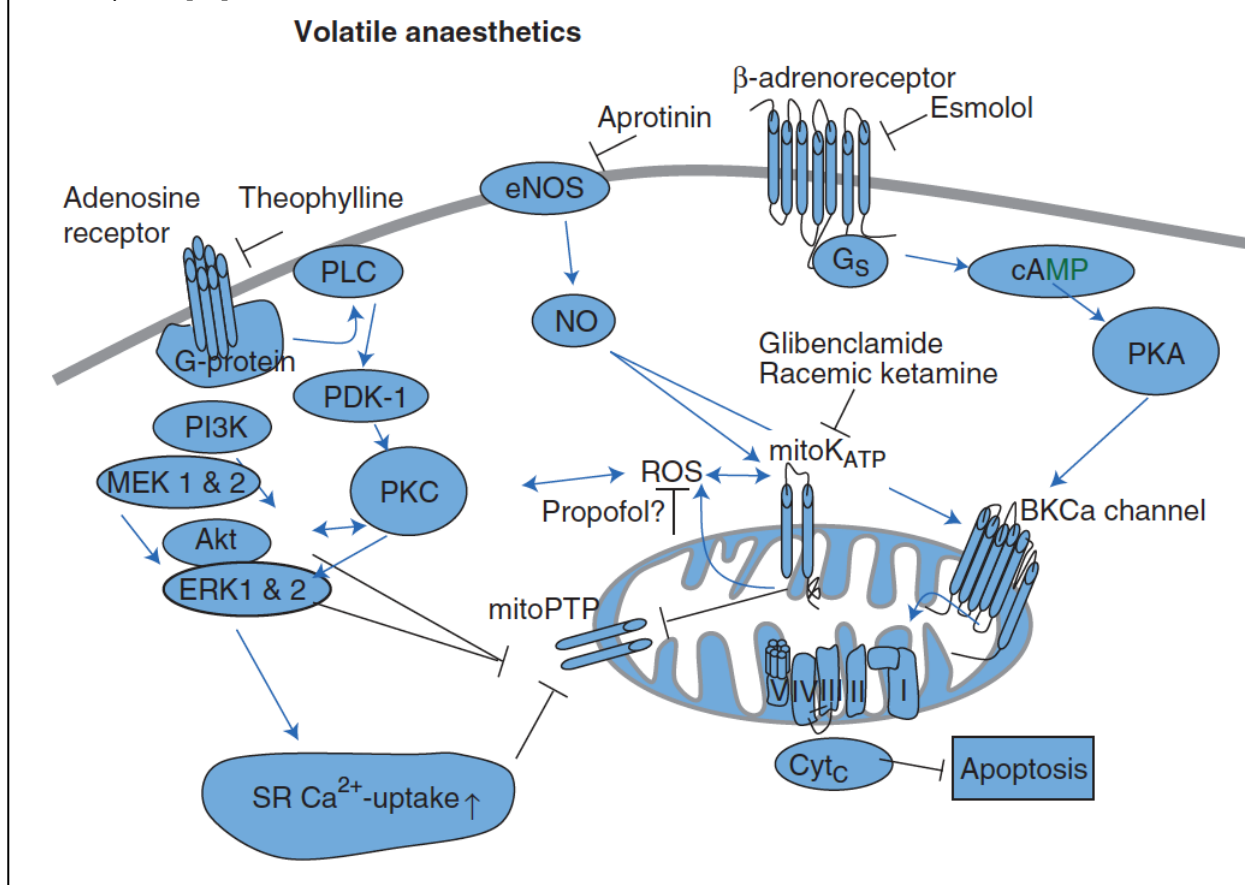
Σε μοριακό επίπεδο μια από τις σημαντικές επιπτώσεις της όψιμης προστατευτικής προσαρμογής είναι η επιβράδυνση της ομαλοποίησης του pH στον ισχαιμικό μυοκαρδιακό ιστό σε σχέση με την κλασική επαναιμάτωση. Σε εργαστηριακή μελέτη μάλιστα, διαπιστώθηκε σημαντική μείωση του ποσοστού νέκρωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων, όταν διατηρήθηκε τεχνητά παρατεταμένη υπερκαπνία στην στεφανιαία κυκλοφορία κατά την επαναιμάτωση μετά από ισχαιμική προσβολή[14]. Στη διαδικασία

επαναιμάτωσης, η συγκέντρωση των H⁺ κατά την ισχαιμία προκαλεί την άμεση κινητοποίηση της αντλίας Na⁺/H⁺ μόλις επανέλθει η παροχή O₂, ώστε να αποκατασταθεί το ενδοκυττάριο pH. Αυτό οδηγεί τα H⁺ έξω από τα κύτταρα και τα ανταλλάσσει με ιόντα Na⁺. Αυτή όμως η αυξημένη συγκέντρωση Na⁺ ενδοκυττάρια θέτει άμεσα σε λειτουργία την αντλία ανταλλαγής Na⁺/Ca⁺⁺ με τελικό αποτέλεσμα την γρήγορη αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του Ca⁺⁺. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε πρώιμη και παρατεταμένη σύσπαση της μυοκαρδιακής ίνας, μόλις αρχίσει η επαναιμάτωση. Έχει αποδειχθεί εργαστηριακά, ότι η άρδευση των στεφανιαίων με όξινο ή υπερκαπνικό διάλυμα μετά από ισχαιμία έχει το ίδιο προστατευτικό αποτέλεσμα με την όψιμη προστατευτική προσαρμογή. Δεν είναι όμως γνωστό πώς αυτή η παρατεταμένη οξέωση του μυοκαρδιακού κυττάρου επηρεάζει την ανταλλαγή H⁺/Na⁺, την αντιοξειδωτική δράση και τις άλλες κυτταρικές διαδικασίες (PI-3 AKt, ERK 1/2) της όψιμης προστατευτικής προσαρμογής [14,15].

Η παραγωγή ελευθέρων ριζών O₂ είναι συνυφασμένη με την διαδικασία επαναιμάτωσης. Η όψιμη προστατευτική προσαρμογή αναστέλλει τη διαδικασία παραγωγής τους[16,17]. Φαίνεται ότι η υψηλή συγκέντρωσή τους είναι σαφώς βλαπτική για τον ισχαιμικό ιστό. Η παρουσία τους όμως έστω και σε μικρές ποσότητες αποδεικνύεται απαραίτητη για την κινητοποίηση των ενδογενών προστατευτικών μηχανισμών [18]. Διαπιστώθηκε, ότι in vitro η ενδοκυττάρια και ενδομιτοχονδριακή συγκέντρωση Ca⁺⁺ μειώνονται σημαντικά κατά την όψιμη προστατευτική προσαρμογή. Αυτό υπονοεί ότι πράγματι η όλη διαδικασία επάγει την παραμονή των mPTP σε κλειστή θέση και αποτρέπει την νέκρωση των κυττάρων (όταν παρατηρείται πλήρης έλλειψη ATP) ή την απόπτωσή τους (όταν, έστω και αναερόβια, διατηρείται η παραγωγή ATP). Πράγματι η όψιμη προστατευτική προσαρμογή αναστέλλει και την απόπτωση των μυοκυττάρων και συμβάλλει έτσι σημαντικά στην μείωση της εμφραγματικής επιφάνειας [19,20,21].

Σήμερα πιστεύεται ότι εκτός από την νέκρωση και την απόπτωση των καρδιομυοκυττάρων, η

Σχήμα 3. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί, βάσει των οποίων ασκείται η όψιμη προστατευτική δράση των πτητικών αναισθητικών [28]



αυτόλυση (autophagy), ο τρίτος μηχανισμός κυτταρικού θανάτου, πιθανώς επάγεται σημαντικά κατά την επαναιμάτωση. Η σημασία του κατά την φυσιολογική οξυγόνωση είναι να διατηρεί την καλή λειτουργική κατάσταση των κυττάρων με τη διαδικασία της ανακύκλωσης των υποδοχέων, οργανυλίων κ.λπ. Ποια ακριβώς είναι η θέση του στην διαδικασία της όψιμης προστατευτικής προσαρμογής, δεν είναι γνωστό[21].

Η συμμετοχή της ενεργοποίησης και συσσώρευσης των πολυμορφοπύρηνων στη όψιμη προστατευτική προσαρμογή, είναι έντονα αμφισβητούμενη. Η διαπίστωση, ότι η όψιμη προστατευτική προσαρμογή αναστέλλει και τις δύο διαδικασίες, δεν μπορεί να διευκρινίσει αν η μείωση της εμφραγματικής επιφάνειας οφείλεται στην μη συσσώρευση και ενεργοποίηση των πολυμορφοπύρηνων ή αν η μη συσσώρευση και ενεργοποίησή τους είναι το αποτέλεσμα της μικρής ιστικής βλάβης, στην οποία έχει συνδράμει αποφασιστικά η όψιμη προστατευτική προσαρμογή[3,4,19].

Φαρμακολογική καρδιοπροστασία βασισμένη στη όψιμη προστατευτική προσαρμογή.

Οι διάφορες φαρμακολογικές παρεμβάσεις, που έχουν δοκιμαστεί, μπορεί είτε να έχουν άμεσο προστατευτικό αποτέλεσμα, είτε να ευοδώνουν το προστατευτικό αποτέλεσμα κάποιου άλλου φαρμακευτικού παράγοντα. Προφανώς το μηχανικό αποτέλεσμα της παλμικής ροής μετά την αποκατάσταση της άρδευσης δεν μπορεί να το μιμηθεί καμία φαρμακευτική παρέμβαση. Αυτό όμως δεν σημαίνει, ότι οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις δεν μπορούν να έχουν προστατευτικά αποτελέσματα ανάλογα με εκείνα της μηχανικής δράσης. Δεν μπορεί βέβαια να περιμένει κανείς από έναν παράγοντα να έχει δράση σε όλα τα πιθανά επίπεδα παρέμβασης[12].

Παράγοντες όπως η βραδυκινίνη, η κυκλοσπορίνη A, η ερυθροποιητίνη, το NO και οι δότες NO, το υδρόθειο και η αδενοσίνη έχουν αποδείξει την καρδιοπροστατευτική τους δράση, όταν χορηγηθούν κατά την επαναιμάτωση [13,22,23,24]. Η αδενοσίνη μάλιστα χορηγού-

μενη είτε ενδο-στεφανιαία είτε ενδοφλεβίως είτε άμεσα στον δεξιό κόλπο αναστέλλει την αλληλεπίδραση ενδοθηλίου-πολυμορφοπύρηνων [25,26].

Τα πτητικά αναισθητικά.

Στο πλαίσιο της όψιμης ισχαιμικής προγύμνασης, τα πτητικά αναισθητικά (Σχήμα 3), όπως το ισοφλουράνιο και το σεβοφλουράνιο, όταν χορηγηθούν αμέσως πριν την επαναιμάτωση, μειώνουν σημαντικά, περίπου κατά 50% την εμφραγματική επιφάνεια[27]. Η δράση τους αυτή αποκαλείται anaesthetic postconditioning [28]. Το **ισοφλουράνιο** φαίνεται να επιτυγχάνει το αποτέλεσμα αυτό με την αναστολή της διάνοιξης των mPTP και με μηχανισμό που εμπλέκει την κινάση 3β της συνθετάσης του γλυκογόνου (GSK-3β), τις ERK 1/2 (Extracellular signal-Regulated Kinase), p70s6K (70 kDa ribosomal protein S6 kinase) και εκείνους της PI-3 Akt και e-NOS[21,29,30,31,32]. Σε μία σειρά πειραμάτων σε ποντίκια, διαπιστώθηκε, ότι το ισοφλουράνιο σε συγκέντρωση ≥ 1 MAC επιτυγχάνει φαρμακολογική όψιμη προστατευτική προσαρμογή και μειώνει σημαντικά την εμφραγματική επιφάνεια[33,30]. Αυτή η δράση αποδίδεται σε αναστολή της διάνοιξης των mPTP μέσω της e-NOS[34,33]. Το παραγόμενο από το ενδοθήλιο NO (αλλά και από τα μυοκύτταρα) λειτουργεί τόσο σαν ενεργοποιητής όσο και σαν μεσάζοντας στην διαδικασία αναστολής των mPTP. Στα μιτοχόνδρια των ποντικών της ομάδας μελέτης χρειάστηκε σημαντικά μικρότερη ποσότητα Ca^{++} για να επιτευχθεί διάνοιξη των mPTP σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και αυτό προφανώς οφείλεται στην ανασταλτική δράση του ισοφλουρανίου.

Πιστεύεται ότι η καταστολή της ενεργοποίησης του πληθυσμού CD11b των λευκοκυττάρων συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση όψιμης προστατευτικής προσαρμογής από το **σεβοφλουράνιο**[35,36]. Το σεβοφλουράνιο ενεργοποιεί και τους διαύλους K_{ATP} [37], ενώ άλλοι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την δράση σε υποδοχείς που συνδέονται με G πρωτεΐνες, την ενεργοποίηση της PKC και τις κινάσες RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinases).

Στις διάφορες μελέτες, που αφορούν στην προστατευτική δράση των πτητικών αναισθητικών

στα πειραματόζωα, ανακύπτει πρόβλημα δοσολογίας. Αρκετές μελέτες δεν μπόρεσαν να διαπιστώσουν προστασία σε δόση <1 MAC [38,39], ενώ άλλες διαπιστώνουν προστασία μεταξύ 1 και 2 MAC και ανησυχητική αύξηση της P-selectin σε δόση >2 MAC[39,40]. Το πρόβλημα βέβαια δεν έχει απαντηθεί, εμφανίζονται όμως στοιχεία που συνηγορούν για προστασία σε δόσεις σημαντικά μικρότερες της 1 MAC[35].

Το **δεσφουράνιο** μάλλον δεν ακολουθεί τον κανόνα των υπολοίπων πτητικών αναισθητικών. Όταν χορηγείται σε δόση 1 MAC με την έναρξη της επαναιμάτωσης και για 30 λεπτά σε πειραματικά μοντέλα, αποδεικνύεται ότι μπορεί να επιφέρει φαρμακολογική όψιμη προστατευτική προσαρμογή, μειώνοντας την εμφραγματική επιφάνεια κατά 37% (από 57% στην ομάδα ελέγχου σε 36% στην ομάδα μελέτης) [41]. Η προστατευτική δράση του δεσφουρανίου φαίνεται να ευοδώνεται με διέγερση των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Είναι βέβαια γνωστή η συμπαθητική διέγερση που προκαλεί το δεσφλουράνιο[42,43]. Στη μελέτη των Lange και συν διαπιστώνεται, ότι ο ταυτόχρονος αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων με εσμολόλη, αίρει την προστατευτική δράση του δεσφλουρανίου. Πιο συγκεκριμένα διαπιστώνεται, ότι το δεσφλουράνιο πιθανώς δρα μέσω των β1 και β2 αδρενεργικών υποδοχέων, οι οποίοι κινητοποιούν την PI-3K, που με τη σειρά της ενεργοποιεί PKB/Akt και αναστέλλει την διάνοιξη των mPTP[41]. Άλλοι ερευνητές εντοπίζουν τους μηχανισμούς δράσης στην ενεργοποίηση των ERK1/2, PKC, p38 MAPK και την παρεπόμενη διάνοιξη των μιτοχονδριακών υποδοχέων K_{ATP} [44].

Τα οπιοειδή.

Σε πειραματόζωα, τα **ενδογενή** αλλά και τα **εξωγενώς χορηγούμενα οπιοειδή** ασκούν φαρμακολογική όψιμη προστατευτική προσαρμογή[45,46]. Η ευεργετική δράση ασκείται πιθανότατα μέσω των δ υποδοχέων των οπιοειδών, καθώς οι παραπάνω μελέτες διαπίστωσαν ότι η εκλεκτική αναστολή των δ υποδοχέων αποτρέπει την εμφάνιση της όψιμης προστατευτικής προσαρμογής. Ο μηχανισμός, που οδηγεί στην προστασία, περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των δ υποδοχέων με συνακόλουθη

παραγωγή NO, από το οποίο κινητοποιεί την c-GMP (κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη) (Σχήμα 4). Αυτή με τη σειρά της ενεργοποιεί την PKG (πρωτεϊνική κινάση ή κινάση G), που αναστέλλει τη διάνοιξη των mPTP και έτσι εμφανίζεται η καρδιοπροστατευτική δράση, όπως έχει ήδη περιγραφεί παραπάνω. Επιπλέον η **μορφίνη**, σαν ενεργοποιητής των δ υποδοχέων αποδεικνύεται ικανή να αναστείλει τη διάνοιξη των mPTP που πυροδοτείται από το οξειδωτικό stress[47]. Η συμμετοχή των υποδοχέων των οπιοειδών στην καρδιοπροστασία είναι εκτεταμένη. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η ενεργοποίηση των κ υποδοχέων των οπιοειδών έχει σημαντική δράση στη διαδικασία της ετερότοπης ισχαιμικής προγύμνασης[48].

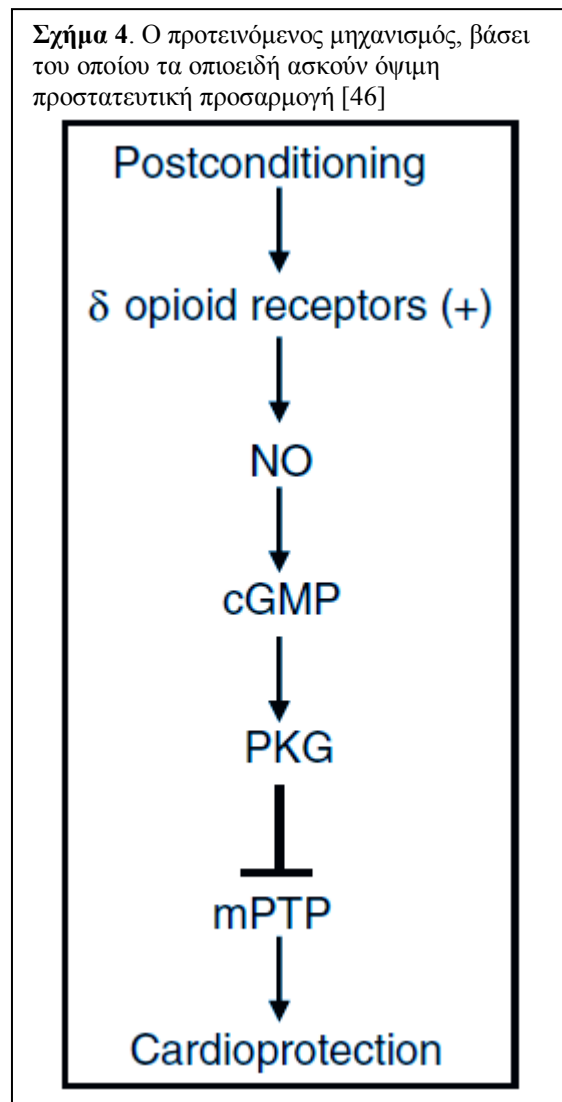
Συνυπάρχουσες νόσοι και άλλου τύπου δράσεις.

Σε πειραματικά μοντέλα επιβεβαιώνεται η αποτελεσματικότητα της όψιμης προστατευτικής προσαρμογής και σε **ηλικιωμένα** πειραματόζωα, αλλά απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να διαπιστωθεί, αν η ταυτόχρονη παρουσία **υπερχοληστεριναιμίας**, **σακχαρώδη διαβήτη** και **παχυσαρκίας** επιτρέπει την εμφάνιση των ίδιων προστατευτικών μηχανισμών[15].

Επιπλέον διαπιστώθηκε, ότι υπάρχει δυνατότητα **ετερότοπης όψιμης προστατευτικής προσαρμογής** (remote postconditioning) κατά αντιστοιχία με την ετερότοπη ισχαιμική προγύμναση - remote ischaemic preconditioning, RIPC). Πρόκειται για την περίπτωση, όπου ο επαναλαμβανόμενος αποκλεισμός ενός αγγείου σε άλλο απομακρυσμένο όργανο - ιστό (πχ νεφρική αρτηρία), μπορεί να επιφέρει μείωση της εμφραγματικής περιοχής του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της φάσης επαναιμάτωσης, μετά από οξύ ισχαιμικό επεισόδιο ενός στεφανιαίου αγγείου[49]. Η μέχρι τώρα εμπειρία αποδίδει τον μηχανισμό σε έκλυση σημαντικής ποσότητας αδενοσίνης από τον απομακρυσμένο ισχαιμούντα ιστό (νεφρό στην προκείμενη περίπτωση), που είτε μέσω νευρικών κυκλωμάτων είτε με την κυκλοφορία του αίματος μεταφέρεται στην στεφανιαία κυκλοφορία και ασκεί το παραπάνω περιγραφόμενο προστατευτικό αποτέλεσμα, μόλις αρχίσει η επαναιμάτωση. Πρόσφατη μετα-ανάλυση σχετικών κλινικών μελετών (4 προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου σε ασθενείς που υποβάλ-

ονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση) επιβεβαίωσε σημαντική μείωση των δεικτών ισχαιμίας στους ασθενείς, που εφαρμόστηκε η ετερότοπη ισχαιμική προγύμναση[50]. Καθώς όμως δεν είναι γνωστή ακόμη η κλινική χρησιμότητα της ετερότοπης όψιμης προστατευτικής προσαρμογής, γίνονται προτάσεις να εφαρμόζεται (με την έννοια της μηχανικής ανά 5λεπτα περιοδικής απόφραξης κάποιου μέλους - με τη βοήθεια του σφυγμομανόμετρου) στους ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα, μόλις εισαχθούν στο νοσοκομείο και μέχρι την οριστική επαναιμάτωση.

Σχήμα 4. Ο προτεινόμενος μηχανισμός, βάσει του οποίου τα οπιοειδή ασκούν όψιμη προστατευτική προσαρμογή [46]



Κλινικά παραδείγματα.

Οι πρώτες απόπειρες κλινικής εφαρμογής της τεχνικής της όψιμης προστατευτικής προσαρμογής επιχειρήθηκε στα αιμοδυναμικά εργαστήρια κατά την διαδικασία της **αγγειο-**

πλαστικής των στεφανιαίων αγγείων. Σε μια μελέτη των Laskey και συν δοκιμάστηκε η τεχνική του παροδικού αποκλεισμού των στεφανιαίων αγγείων στην φάση επαναιμάτωσης μετά από PCI[51]. Διαπιστώθηκε, ότι οι ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε η τεχνική (δύο κύκλοι με 90 δευτερόλεπτα διακοπή κυκλοφορίας και 90 δευτερόλεπτα άρδευση ο καθένας) παρουσίαζαν μικρότερες μεταβολές του διαστήματος ST και μάλιστα οι μεταβολές αυτές ομαλοποιήθηκαν νωρίτερα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Άλλη μελέτη των Staat και συν [5] με ανάλογο πρωτόκολλο (αποκλεισμό του στεφανιαίου αγγείου με μπαλόνι αγγειοπλαστικής σε 4 κύκλους με 1 λεπτό αποκλεισμό και 1 λεπτό άρδευση) διαπίστωσε μείωση της εμφραγματικής επιφάνειας κατά 36% (επιφάνεια κάτω από το ιστόγραμμα διακύμανσης της τιμής της CK) στην ομάδα μελέτης. Και άλλες μελέτες κατέληξαν σε ανάλογα συμπεράσματα, αν και όλες είχαν μικρό αριθμό ασθενών [52,53,54,55,56,57].

Σε άλλη μελέτη δοκιμάστηκε η δυνατότητα της **κυκλοσπορίνης Α** (ενός ισχυρού αναστολέα των διαύλων mPTP) να ασκεί όψιμη προστατευτική προσαρμογή. Σε ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε stenting των στεφανιαίων αγγείων χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη Α σε δόση 25 mg/kg τουλάχιστον 10 λεπτά πριν την τοποθέτηση του stent. Διαπιστώθηκε μείωση κατά 40% της έκλυσης κινάσης της κρεατίνης (CK) και μείωση κατά 20% της ισχαιμικής περιοχής, όπως προσδιορίζεται από MRI[58].

Ένα δεύτερο πεδίο εφαρμογής, προσφέρουν οι **επεμβάσεις παράκαμψης των στεφανιαίων αγγείων.** Ο επαναλαμβανόμενος αποκλεισμός της αορτής με πρωτόκολλο αντίστοιχο αυτών που εφαρμόζονται στην όψιμη προστατευτική προσαρμογή και κατά αντίστοιχο τρόπο μία διακοπόμενη παροχή αίματος κατά την έκπλυση της καρδιοπληγίας από τα στεφανιαία αγγεία μπορούν να μιμηθούν τους μηχανισμούς της[59,60]. Δύο κλινικές μελέτες από την ίδια ομάδα ερευνητών, με μικρό αριθμό ασθενών στις ομάδες μελέτης (μια σε 12 παιδιά με συγγενείς ανωμαλίες και η άλλη σε 25 ενήλικες με βαλβιδοπάθειες) διαπίστωσαν σημαντικά μειωμένα επίπεδα τροπονίνης I και CK η πρώτη και CK-MB η δεύτερη στην ομάδα μελέτης, σε

σχέση με τις ομάδες ελέγχου[61,62]. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, η χορήγηση ισοφλουρανίου 1.7% (end tidal) για τα πρώτα 15 λεπτά μετά την άρση του αποκλεισμού της αορτής, οδήγησε σε μείωση των αναγκών για ινóτροπη υποστήριξη και μείωση της απελευθέρωσης τροπονίνης I μετεγχειρητικά, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [27,63].

Άλλη μελέτη σε 50 ασθενείς διαπίστωσε μείωση της απελευθέρωσης τροπονίνης I, μόνον όταν το **ισοφλουράνιο** χορηγούνταν σε όλη την διάρκεια της επέμβασης, παρότι παρατηρήθηκε βελτίωση των δεικτών της απόδοσης της AP κοιλίας (dP/dt) κατά την χρήση του μόνον πριν την εξωσωματική κυκλοφορία, με την έναρξη της επαναιμάτωσης από την αναστόμωση του πρόσθιου κατιόντα κλάδου της AP στεφανιαίας αρτηρίας ή και με την χορήγησή του σε όλη τη διάρκεια της επέμβασης[64].

Η διαπίστωση ότι το **σεβοφλουράνιο** ασκεί προστατευτική δράση στο ενδοθήλιο εθελοντών κατά την φάση επαναιμάτωσης και μάλιστα σε δόσεις καταστολής (<1MAC, BIS:74±5), πιθανώς ανοίγει ένα νέο πεδίο μελέτης για πιθανή θετική συμβολή στην αντιμετώπιση της βλάβης επαναιμάτωσης διεγχειρητικά[35]. Παράλληλα διαπιστώνεται, ότι το σεβοφλουράνιο χορηγούμενο από την παρασκευή των μοσχευμάτων μέχρι και την ολοκλήρωση της επαναιμάτωσης, σε επεμβάσεις **αορτοστεφανιαίας παράκαμψης χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία** (Off Pump CABG) μειώνει τους δείκτες φλεγμονής (PAPP-A, pregnancy associated plasma protein-A) της αθηρωματικής πλάκας και τους βιοχημικούς δείκτες δυσλειτουργίας της AP κοιλίας (NT-proBNP και Tn T), χωρίς να επηρεάζει τους δείκτες της συστολικής και διαστολικής της λειτουργίας[65]. Συγκρινόμενο με την προποφόλη, διατηρεί ευνοϊκότερο μεταβολικό περιβάλλον στο μυοκαρδιακό κύτταρο (καταστέλλει την οξειδωση των ελευθέρων λιπαρών οξέων και προάγει την χρήση γλυκόζης έναντι των ελευθέρων λιπαρών οξέων κατά την επαναιμάτωση), διατηρώντας υψηλότερη απόδοση ATP ανά μόριο ενεργειακού υποστρώματος. Αντίστοιχα μεταβολικά αποτελέσματα παρατηρούνται και με το ισοφλουράνιο σε πειραματόζωα[66].

Τα δεδομένα σχετικά με τους **β αναστολείς** θέτουν πολύ ισχυρούς προβληματισμούς για την πιθανή αρνητική ή θετική αλληλεπίδραση της ταυτόχρονης χορήγησής τους με τα πτητικά αναισθητικά. Οι β αδρενεργικοί αναστολείς έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην προστασία του μυοκαρδίου από την ισχαιμία, τόσο πειραματικά όσο και κλινικά[67,68]. Ταυτόχρονα, η διέγερση των β1 αδρενεργικών υποδοχέων προσφέρει σημαντική προστασία με μηχανισμό ισχαιμικής προγύμνασης[69]. Η μελέτη των Lange και συν διαπιστώνει άρση του προστατευτικού αποτελέσματος του δεσφλουρανίου, όταν η εσμολόλη συγχωρηγείται (για 30 λεπτά) με το δεσφλουράνιο με την έναρξη της επαναιμάτωσης[41]. Η χορήγησή της όμως σε όλη τη διάρκεια της επαναιμάτωσης (180 λεπτά στο συγκεκριμένο πείραμα) μειώνει την εμφραγματική επιφάνεια κατά 26,3% (από 57% στο 42%) και δεν ασκεί συνεργική ή αθροιστική δράση με το δεσφλουράνιο.

Ενδοφλέβια αναισθητικά.

Ελάχιστα πράγματα είναι γνωστά για την δράση των ενδοφλέβιων αναισθητικών σε αυτό το επίπεδο. Η **προποφόλη**, παρότι θεωρείται αδρανοποιητής (scavenger) των ελευθέρων ριζών, δεν αποδείχθηκε να έχει προστατευτικό αποτέλεσμα στην βλάβη επαναιμάτωσης [64,70,71]. Μερικές όμως μελέτες, διαπίστωσαν in vivo δόσοεξαρτώμενη προστατευτική δράση της προποφόλης σε πειραματόζωα, αλλά σε δόσεις υπερ-κλινικές (10-20 mg/kg)[72,73].

Οπιοειδή.

Η **ρεμφεντανίλη** χορηγούμενη σε πρωτόκολλα όψιμης προστατευτικής προσαρμογής, σε κλινικές αλλά και υπερ-κλινικές δόσεις σε πειραματόζωα (1, 5, 10 και 20 μg/kg/min), προσφέρει φαρμακολογική προστασία ίδιας αποτελεσματικότητας με εκείνη της μηχανικής. Η δράση αυτή ασκείται μέσω των δ και κ υποδοχέων των οπιοειδών και όχι μέσω των μ υποδοχέων[74].

Η **μορφίνη**, συγχωρηγούμενη σε πρωτόκολλο ετερότοπης όψιμης προστατευτικής προσαρμογής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική επιφέρει σημαντικό περιορισμό στην έκλυση τροπονίνης και πληρέστερη και ταχύτερη αποδρομή των μεταβολών του ST σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν μορ-

φίνη ή εκείνους, όπου δεν εφαρμόστηκε το πρωτόκολλο[75].

Μετα-αναλύσεις.

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση προσπάθησε να συσχετίσει την συχνότητα περιεγχειρητικών εμφραγμάτων και την σχετιζόμενη με αυτά θνητότητα, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και τυχαίοποιημένα έλαβαν αναισθησία είτε με **πτητικά αναισθητικά** είτε με **προποφόλη**[76]. Περιέλαβε 1922 ασθενείς και διαπίστωσε στατιστικά σημαντικά μικρότερη συχνότητα εμφραγμάτων (2,4%) σε όσους έλαβαν αναισθησία με σεβοφλουράνιο ή δεσφλουράνιο σε σχέση με εκείνους, που έλαβαν αναισθησία με προποφόλη (5,1%). Αντίστοιχα σημαντικά μειωμένη ήταν και η θνητότητα (0,4% έναντι 1,6%). Μια δεύτερη μετα-ανάλυση με 2979 ασθενείς, δεν διαπίστωσε διαφορετική συχνότητα εμφραγμάτων και θνητότητας, αλλά βρήκε 20% υψηλότερο καρδιακό δείκτη μετεγχειρητικά, σημαντικά χαμηλότερη διακύμανση της τροπονίνης και σημαντικά μικρότερες ανάγκες για ινóτροπη υποστήριξη στους ασθενείς που έλαβαν αναισθησία με πτητικά αναισθητικά σε σχέση με εκείνους που έλαβαν προποφόλη[77]. Η τρίτη μετα-ανάλυση διαπίστωσε αυξημένη συχνότητα θνητότητας από κάθε αιτία σε όσους έλαβαν ενφλουράνιο και μειωμένη απελευθέρωση τροπονίνης I σε όσους έλαβαν σεβοφλουράνιο ή δεσφλουράνιο. Δεν κατάφερε όμως να δείξει βελτίωση κλινικών δεικτών της καρδιακής λειτουργίας[78].

Συμπερασματικά, τα μέχρι σήμερα δεδομένα δείχνουν, ότι υπάρχει δυνατότητα τροποποίησης της βλάβης επαναιμάτωσης. Τα πειραματικά δεδομένα είναι αρκετά και τα κλινικά δεδομένα ενθαρρυντικά. Η μηχανική όψιμη προστατευτική προσαρμογή, τα πτητικά αναισθητικά και τα οπιοειδή εμφανίζουν ενδείξεις σημαντικής κλινικής προστατευτικής δράσης. Επόμενες μελέτες σε μεγάλες ομάδες ασθενών, η προσαρμογή του προστατευτικού αποτελέσματος ανάλογα με σημαντικές συνυπάρχουσες νόσους και η διαλεύκανση των συνεργιών με άλλους προστατευτικούς συγχωρηγούμενους παράγοντες, όπως είναι οι β αναστολείς, θα

διαλευκάνουν ένα πεδίο δράσης, που υπόσχεται πολλά στην προστασία του μυοκαρδίου κατά τη οξεία ισχαιμία του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vinten-Johansen J, Jiang R, Reeves JG, Mykytenko J, Deneve J, Jobe LJ. Inflammation, proinflammatory mediators and myocardial ischemia-reperfusion Injury. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21:123-45.
2. Baxter GF, Yellon DM. Current trends and controversies in ischemia-reperfusion research-meeting report of the Hatter Institute 3rd International Workshop on Cardioprotection. *Basic Res Cardiol* 2003; 98:133-6.
3. Zhao Z, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang N, Guyton RA, Vinten-Johansen J. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285:H579-88.
4. Halkos ME, Kerendi F, Corvera JS, Wang N, Kin H, Payne CS, Sun H, Guyton RA, Vinten-Johansen J, Zhao Z. Myocardial protection with postconditioning is not enhanced by ischemic preconditioning. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:961-9; discussion 969.
5. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, Aupetit J, Bonnefoy E, Finet G, André-Fouët X, Ovize M. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005; 112:2143-8.
6. Yang X, Proctor JB, Cui L, Krieg T, Downey JM, Cohen MV. Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1103-10.
7. Argaud L, Gateau-Roesch O, Raisky O, Loufouat J, Robert D, Ovize M. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation* 2005; 111:194-7.
8. Darling CE, Jiang R, Maynard M, Whittaker P, Vinten-Johansen J, Przyklenk K. Postconditioning via stuttering reperfusion limits myocardial infarct size in rabbit hearts: role of ERK1/2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H1618-26.
9. Yang X, Philipp S, Downey JM, Cohen MV. Postconditioning's protection is not dependent on circulating blood factors or cells but involves adenosine receptors and requires PI3-kinase and guanylyl cyclase activation. *Basic Res Cardiol* 2005; 100:57-63.
10. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74:1124-36.
11. Bolli R, Li Q, Tang X, Guo Y, Xuan Y, Rokosh G, Dawn B. The late phase of preconditioning and its natural clinical application--gene therapy. *Heart Fail Rev* 2007; 12:189-99.
12. Zhao Z, Vinten-Johansen J. Postconditioning: reduction of reperfusion-induced injury. *Cardiovasc Res* 2006; 70:200-11.
13. Lim SY, Davidson SM, Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: the essential role of the mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovasc Res* 2007; 75:530-5.
14. Lavani R, Chang W, Anderson T, Shao Z, Wojcik KR, Li C, Pietrowski R, Beiser DG, Idris AH, Hamann KJ, Becker LB, Vanden Hoek TL. Altering CO₂ during reperfusion of ischemic cardiomyocytes modifies mitochondrial oxidant injury. *Crit Care Med* 2007; 35:1709-16.
15. Granfeldt A, Lefer DJ, Vinten-Johansen J. Protective ischaemia in patients: preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Res* 2009; 83:234-46.
16. Sun H, Wang N, Kerendi F, Halkos M, Kin H, Guyton RA, Vinten-Johansen J, Zhao Z. Hypoxic postconditioning reduces cardiomyocyte loss by inhibiting ROS generation and intracellular Ca²⁺ overload. *Am J*

- Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288:H1900-8.
17. Kin H, Zhao Z, Sun H, Wang N, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Guyton RA, Vinten-Johansen J. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. *Cardiovasc Res* 2004; 62:74-85.
 18. Penna C, Rastaldo R, Mancardi D, Raimondo S, Cappello S, Gattullo D, Losano G, Pagliaro P. Post-conditioning induced cardioprotection requires signaling through a redox-sensitive mechanism, mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channel and protein kinase C activation. *Basic Res Cardiol* 2006; 101:180-9.
 19. Kin H, Wang N, Mykytenko J, Reeves J, Deneve J, Jiang R, Zatta AJ, Guyton RA, Vinten-Johansen J, Zhao Z. Inhibition of myocardial apoptosis by postconditioning is associated with attenuation of oxidative stress-mediated nuclear factor-kappaB translocation and tnfa release. *Shock* 2008; 29:761-8
 20. Sun H, Wang N, Halkos M, Kerendi F, Kin H, Guyton RA, Vinten-Johansen J, Zhao Z. Postconditioning attenuates cardiomyocyte apoptosis via inhibition of JNK and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Apoptosis* 2006; 11:1583-93.
 21. Wagner C, Tillack D, Simonis G, Strasser RH, Weinbrenner C. Ischemic postconditioning reduces infarct size of the in vivo rat heart: role of PI3-K, mTOR, GSK-3beta, and apoptosis. *Mol Cell Biochem* 2010; 339:135-47
 22. Mudalagiri NR, Mocanu MM, Di Salvo C, Kolvekar S, Hayward M, Yap J, Keogh B, Yellon DM. Erythropoietin protects the human myocardium against hypoxia/reoxygenation injury via phosphatidylinositol-3 kinase and ERK1/2 activation. *Br J Pharmacol* 2008; 153:50-6.
 23. Lefer DJ. A new gaseous signaling molecule emerges: cardioprotective role of hydrogen sulfide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:17907-8.
 24. Huang C, Hsu C, Min-Shan T, Wang T, Chang W, Chen W. Cardioprotective effects of erythropoietin on postresuscitation myocardial dysfunction in appropriate therapeutic windows. *Crit Care Med* 2008; 36:S467-73.
 25. Budde JM, Velez DA, Zhao Z, Clark KL, Morris CD, Muraki S, Guyton RA, Vinten-Johansen J. Comparative study of AMP579 and adenosine in inhibition of neutrophil-mediated vascular and myocardial injury during 24 h of reperfusion. *Cardiovasc Res* 2000; 47:294-305.
 26. Todd J, Zhao ZQ, Williams MW, Sato H, Van Wylen DG, Vinten-Johansen J. Intravascular adenosine at reperfusion reduces infarct size and neutrophil adherence. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1364-72.
 27. Weber NC, Schlack W. *Inhalational Anaesthetics and Cardioprotection*. Vol. 182. Springer Berlin Heidelberg; 2008.
 28. Frässdorf J, De Hert S, Schlack W. *Anaesthesia and myocardial ischaemia/reperfusion injury*. *Br J Anaesth* 2009; 103:89-98.
 29. Lucchinetti E, da Silva R, Pasch T, Schaub MC, Zaugg M. Anaesthetic preconditioning but not postconditioning prevents early activation of the deleterious cardiac remodelling programme: evidence of opposing genomic responses in cardioprotection by pre- and postconditioning. *Br J Anaesth* 2005; 95:140-52.
 30. Feng J, Lucchinetti E, Ahuja P, Pasch T, Perriard J, Zaugg M. Isoflurane post-conditioning prevents opening of the mitochondrial permeability transition pore through inhibition of glycogen synthase kinase 3beta. *Anesthesiology* 2005; 103:987-95.
 31. Chiari PC, Bienengraeber MW, Pagel PS, Krolikowski JG, Kersten JR, Warltier DC. Isoflurane protects against myocardial infarction during early reperfusion by activation of phosphatidylinositol-3-kinase

- signal transduction: evidence for anesthetic-induced postconditioning in rabbits. *Anesthesiology* 2005; 102:102-9.
32. Krolikowski JG, Weihrauch D, Bienengraeber M, Kersten JR, Warltier DC, Pagel PS. Role of Erk1/2, p70s6K, and eNOS in isoflurane-induced cardioprotection during early reperfusion in vivo. *Can J Anaesth* 2006; 53:174-82.
33. Ge Z, Pravdic D, Bienengraeber M, Pratt PF Jr, Auchampach JA, Gross GJ, Kersten JR, Warltier DC. Isoflurane postconditioning protects against reperfusion injury by preventing mitochondrial permeability transition by an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. *Anesthesiology* 2010; 112:73-85.
34. Xuan Y, Guo Y, Zhu Y, Wang O, Rokosh G, Bolli R. Endothelial nitric oxide synthase plays an obligatory role in the late phase of ischemic preconditioning by activating the protein kinase C epsilon p44/42 mitogen-activated protein kinase pSer-signal transducers and activators of transcription1/3 pathway. *Circulation* 2007; 116:535-44.
35. Lucchinetti E, Ambrosio S, Aguirre J, Herrmann P, Härter L, Keel M, Meier T, Zaugg M. Sevoflurane inhalation at sedative concentrations provides endothelial protection against ischemia-reperfusion injury in humans. *Anesthesiology* 2007; 106:262-8.
36. de Rossi LW, Horn NA, Buhre W, Gass F, Hutschenreuter G, Rossaint R. The effect of isoflurane on neutrophil selectin and beta(2)-integrin activation in vitro. *Anesth Analg* 2002; 95:583-7.
37. Obal D, Dettwiler S, Favoccia C, Scharbatke H, Preckel B, Schlack W. The influence of mitochondrial KATP-channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat in vivo. *Anesth Analg* 2005; 101:1252-60.
38. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, Pasch T, Schaub MC. Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K(ATP) channels via multiple signaling pathways. *Anesthesiology* 2002; 97:4-14.
39. Obal D, Preckel B, Scharbatke H, Müllenheim J, Höterkes F, Thämer V, Schlack W. One MAC of sevoflurane provides protection against reperfusion injury in the rat heart in vivo. *Br J Anaesth* 2001; 87:905-11.
40. Morisaki H, Suematsu M, Wakabayashi Y, Moro-oka S, Fukushima K, Ishimura Y, Takeda J. Leukocyte-endothelium interaction in the rat mesenteric microcirculation during halothane or sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87:591-8.
41. Lange M, Redel A, Lotz C, Smul TM, Blomeyer C, Frank A, Stumpner J, Roewer N, Kehl F. Desflurane-induced postconditioning is mediated by beta-adrenergic signaling: role of beta 1- and beta 2-adrenergic receptors, protein kinase A, and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II. *Anesthesiology* 2009; 110:516-28.
42. Ebert TJ, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology* 1993; 79:444-53.
43. Eger EI, Weiskopf RB. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 80:482-3.
44. Lemoine S, Beauchef G, Zhu L, Renard E, Lepage O, Massetti M, Khayat A, Galera P, Gérard J, Hanouz J. Signaling pathways involved in desflurane-induced postconditioning in human atrial myocardium in vitro. *Anesthesiology* 2008; 109:1036-44.
45. Gross ER, Hsu AK, Gross GJ. Opioid-induced cardioprotection occurs via glycolgen synthase kinase beta inhibition during reperfusion in intact rat hearts. *Circ Res* 2004; 94:960-6.
46. Jang Y, Xi J, Wang H, Mueller RA, Norfleet EA, Xu Z. Postconditioning prevents reperfusion injury by activating delta-

- opioid receptors. *Anesthesiology* 2008; 108:243-50.
47. Tsutsumi YM, Yokoyama T, Horikawa Y, Roth DM, Patel HH. Reactive oxygen species trigger ischemic and pharmacological preconditioning: in vivo and in vitro characterization. *Life Sci* 2007; 81:1223-7.
48. Zhang S, Wang N, Xu J, Gao Q, Lin G, Bruce IC, Xia Q. Kappa-opioid receptors mediate cardioprotection by remote preconditioning. *Anesthesiology* 2006; 105:550-6.
49. Kerendi F, Kin H, Halkos ME, Jiang R, Zatta AJ, Zhao Z, Guyton RA, Vinten-Johansen J. Remote preconditioning. Brief renal ischemia and reperfusion applied before coronary artery reperfusion reduces myocardial infarct size via endogenous activation of adenosine receptors. *Basic Res Cardiol* 2005; 100:404-12.
50. Takagi H, Manabe H, Kawai N, Goto S, Umemoto T. Review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials of remote ischemic preconditioning in cardiovascular surgery. *Am J Cardiol* 2008; 102:1487-8.
51. Laskey WK. Brief repetitive balloon occlusions enhance reperfusion during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a pilot study. *Catheter Cardiovas Interv* 2005; 65:361-367.
52. Ma X, Zhang X, Li C, Luo M. Effect of preconditioning on coronary blood flow velocity and endothelial function in patients with acute myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J* 2006; 40:327-33.
53. Yang X, Liu Y, Wang L, Cui L, Wang T, Ge Y, Wang H, Li W, Xu L, Ni Z, Liu S, Zhang L, Jia H, Vinten-Johansen J, Zhao Z. Reduction in myocardial infarct size by preconditioning in patients after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2007; 19:424-30.
54. Thibault H, Piot C, Ovize M. Postconditioning in man. *Heart Fail Rev* 2007; 12:245-8.
55. Laskey WK, Yoon S, Calzada N, Ricciardi MJ. Concordant improvements in coronary flow reserve and ST-segment resolution during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a benefit of postconditioning. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72:212-20.
56. Darling CE, Solari PB, Smith CS, Furman MI, Przyklenk K. 'Postconditioning' the human heart: multiple balloon inflations during primary angioplasty may confer cardioprotection. *Basic Res Cardiol* 2007; 102:274-8.
57. Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Aupetit J, Finet G, André-Fouët X, Macia JC, Raczka F, Rossi R, Itti R, Kirkorian G, Derumeaux G, Ovize M. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation* 2008; 117:1037-44.
58. Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, Elbelghiti R, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Macia C, Raczka F, Sportouch C, Gahide G, Finet G, André-Fouët X, Revel D, Kirkorian G, Monassier J, Derumeaux G, Ovize M. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 359:473-81.
59. Caputo M, Dihmis WC, Bryan AJ, Suleiman MS, Angelini GD. Warm blood hyperkalaemic reperfusion ('hot shot') prevents myocardial substrate derangement in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13:559-64.
60. Vinten-Johansen J. Controlled coronary hydrodynamics at the time of reperfusion reduces postischemic injury. *Cor Art Dis* 1992; 3:1081-93.
61. Luo W, Li B, Lin G, Huang R. Postconditioning in cardiac surgery for tetra-

- logy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133:1373-4.
62. Luo W, Li B, Chen R, Huang R, Lin G. Effect of ischemic postconditioning in adult valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33:203-8.
63. Buhre W. Cardioprotective and anti-inflammatory action of isoflurane during coronary artery bypass surgery. Habilitationsschrift RWTH Aachen. 2001.
64. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, ten Broecke PW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 2004; 101:299-310.
65. Lucchinetti E, Hofer C, Bestmann L, Hersberger M, Feng J, Zhu M, Furrer L, Schaub MC, Tavakoli R, Genoni M, Zollinger A, Zaugg M. Gene regulatory control of myocardial energy metabolism predicts postoperative cardiac function in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery: inhalational versus intravenous anesthetics. *Anesthesiology* 2007; 106:444-57.
66. da Silva R, Lucchinetti E, Pasch T, Schaub MC, Zaugg M. Ischemic but not pharmacological preconditioning elicits a gene expression profile similar to unprotected myocardium. *Physiol Genomics* 2004; 20:117-30.
67. Feuerstein G, Liu GL, Yue TL, Cheng HY, Hieble JP, Arch JR, Ruffolo RR Jr, Ma XL. Comparison of metoprolol and carvedilol pharmacology and cardioprotection in rabbit ischemia and reperfusion model. *Eur J Pharmacol* 1998; 351:341-50.
68. Galcerá-Tomás J, Castillo-Soria FJ, Villegas-García MM, Florenciano-Sánchez R, Sánchez-Villanueva JG, de La Rosa JA, Martínez-Caballero A, Valentí-Aldeguer JA, Jara-Pérez P, Párraga-Ramírez M, López-Martínez I, Iñigo-García L, Picó-Aracil F. Effects of early use of atenolol or captopril on infarct size and ventricular volume: A double-blind comparison in patients with anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103:813-9.
69. Frances C, Nazeyrollas P, Prevost A, Moreau F, Pisani J, Davani S, Kantelip J, Millart H. Role of beta 1- and beta 2-adrenoceptor subtypes in preconditioning against myocardial dysfunction after ischemia and reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41:396-405.
70. Ebel D, Schlack W, Comfère T, Preckel B, Thämer V. Effect of propofol on reperfusion injury after regional ischaemia in the isolated rat heart. *Br J Anaesth* 1999; 83:903-8.
71. Ross S, Muñoz H, Piriou V, Ryder WA, Foëx P. A comparison of the effects of fentanyl and propofol on left ventricular contractility during myocardial stunning. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:23-31.
72. Kobayashi I, Kokita N, Namiki A. Propofol attenuates ischaemia-reperfusion injury in the rat heart in vivo. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25:144-51.
73. Xia Z, Godin DV, Ansley DM. Application of high-dose propofol during ischemia improves postischemic function of rat hearts: effects on tissue antioxidant capacity. *Can J Physiol Pharmacol* 2004; 82:919-26.
74. Wong GTC, Li R, Jiang LL, Irwin MG. Remifentanyl post-conditioning attenuates cardiac ischemia-reperfusion injury via kappa or delta opioid receptor activation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54:510-8.
75. Rentoukas I, Giannopoulos G, Kaoukis A, Kossyvakis C, Raisakis K, Driva M, Panagopoulou V, Tsarouchas K, Vavetsi S, Pyrgakis V, Deftereos S. Cardioprotective role of remote ischemic preconditioning in primary percutaneous coronary intervention: enhancement by opioid action. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3:49-55.
76. Landoni G, Biondi-Zoccai GGL, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C,

- Calabrò MG, Fochi O, Guarracino F, Tritapepe L, De Hert S, Torri G. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21:502-11.
77. Symons JA, Myles PS. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2006; 97:127-36.
78. Yu CH, Beattie WS. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2006; 53:906-18.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ:

Πέτρου Αναστάσιος: Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας, Κλινική Αναισθησιολογίας και Μετεγχειρητικής Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων
τηλ. +302651099766

e-mail: apetrou3@gmail.com

Λέξεις κλειδιά: ισχαιμία, καρδιά, postconditioning, αναισθητικά, πειραματόζωα, άνθρωπος