

Άρθρο Σύνταξης

Από την Ισχαιμική Προετοιμασία στην Μετισχαιμική Προστασία του Μυοκαρδίου: Νέες Παρεμβάσεις στο Οπλοστάσιο της Διάσωσης του Ισχαιμικού Μυοκαρδίου

ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ Κ. ΗΛΙΟΔΡΟΜΙΤΗΣ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Θ. ΚΡΕΜΑΣΤΙΝΟΣ

2η Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αττικό Γενικό Νοσοκομείο

Λέξεις ευρετηρίου:

**Ισχαιμία
μυοκαρδίου,
ισχαιμική
προετοιμασία,
μετισχαιμική
προστασία.**

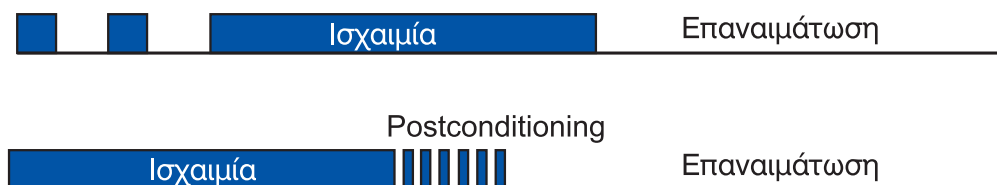
Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Ευστάθιος Κ.
Ηλιοδρομίτης

2η Πανεπιστημιακή
Καρδιολογική
Κλινική
Πανεπιστημίου
Αθηνών, Αττικό
Γενικό Νοσοκομείο
Ρίμινι 1
124 62 Αθήνα,
e-mail:
iliodromitis@yahoo.gr

Η πλήρης απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας χωρίς προηγούμενη ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας οδηγεί σε νέκρωση του μυοκαρδίου από το υπενδοκάρδιο προς το υπεπικάρδιο. Η ταχεία αποκατάσταση της κυκλοφορίας με φαρμακευτικές ή επεμβατικές μεθόδους διακόπτει το κύμα νέκρωσης και διασώζει το ευρισκόμενο σε κίνδυνο μυοκάρδιο, γεγονός το οποίο επιδιώκεται κατά την θεραπεία του οξέως έμφραγματος του μυοκαρδίου. Προ εικοσαετίας πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι πέραν των εξωτερικών παρεμβάσεων, η καρδιά διαθέτει ένα ενδογενή μηχανισμό προστασίας της που ονομάστηκε ισχαιμική προετοιμασία (preconditioning) και που ενεργοποιείται με την εφαρμογή βραχέων επεισοδίων ισχαιμίας και επαναιματώσεως, συγκεκριμένης διάρκειας, πριν από την τελική παρατεταμένη ισχαιμία.¹ Η παρουσία της ισχαιμικής προετοιμασίας, υπό την έννοια της ελάττωσης της εκτάσεως του εμφράγματος του μυοκαρδίου έχει διαπιστωθεί σε όλες τις πειραματικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα και είναι ανεξάρτητη από την ύπαρξη παράπλευρης κυκλοφορίας. Παρότι η εφαρμογή του preconditioning στην κλινική πράξη είναι πιο δύσκολη λόγω των συνθηκών εφαρμογής του αλλά

και του άγνωστου χρόνου εμφάνισης της παρατεταμένης ισχαιμίας, πολλές ερευνητικές μελέτες στον άνθρωπο απέδειξαν την ύπαρξη του ως προς την μείωση της εκτάσεως του εμφράγματος.² Παράλληλα έχει αποδειχθεί η προστασία την οποία παρέχει σχετικά με τις θανατηφόρες αρρυθμίες, την μείωση του σθηθαγχικού πόνου, την μικρότερη ανάσπαση του ST διαστήματος στο ΗΚΓ και την καλύτερη απόδοση της αριστεράς κοιλίας μετά από παρατεταμένη ισχαιμία.²⁻⁷ Πρόσφατες πειραματικές μελέτες σε σκύλους, ανέδειξαν την ύπαρξη ενός νέου προστατευτικού μηχανισμού ο οποίος ονομάζεται μετισχαιμικός μηχανισμός ενδογενούς προστασίας (postconditioning) και ο οποίος ενεργοποιείται με την εφαρμογή ιδιαίτερα βραχέων επεισοδίων ισχαιμίας επαναιματώσεως αμέσως μετά την διακοπή της παρατεταμένης ισχαιμίας.⁵ Συγκεκριμένα κατά τα πρώτα δευτερόλεπτα της επαναιματώσεως η πραγματοποίηση ισχαιμίας και επαναιματώσεως διάρκειας 10 έως 60 δευτερολέπτων προκαλεί μείωση της εκτάσεως του εμφράγματος του μυοκαρδίου το οποίο προκαλείται από την προηγούμενη παρατεταμένη ισχαιμία. Οι δύο μηχανισμοί απεικονίζονται στο σχήμα 1. Το παράδοξο της προστασίας του μυοκαρδίου με παρέμβαση που γίνεται μετά

Preconditioning



Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση του preconditioning και του postconditioning, με βραχεία επεισόδια ισχαιμίας και επαναιμάτωσης πριν και μετά την παρατεταμένη ισχαιμία αντίστοιχα.

το τέλος της παρατεταμένης ισχαιμίας εξηγείται από το γεγονός ότι το postconditioning αποτελεί παρέμβαση που μειώνει την βλάβη από την επαναιμάτωση. Όπως είναι γνωστό η επαναιμάτωση διακόπτει μεν την νέκρωση αλλά παράλληλα προκαλεί και η ίδια βλάβες οι οποίες ονομάζονται βλάβες επαναιματώσεως.^{6,7} Σε αυτές περιλαμβάνονται η επέκταση της νέκρωσης παρά την αποκατάσταση της ροής, η μετασχαιμική μηχανική δυσλειτουργία, δηλαδή το απόπληκτο μυοκάρδιο, οι αρρυθμίες επαναιματώσεως και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.⁶⁻⁸ Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και η αυξημένη συγκέντρωση του ασβεστίου θεωρείται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση των βλαβών επαναιματώσεως.⁶⁻⁹ Η νέκρωση του μυοκαρδίου λόγω της επαναιματώσεως οφείλεται στο ότι ανοίγουν οι πόροι των μιτοχονδρίων με αποτέλεσμα την μη αναστρέψιμη καταστροφή τους και την επέκταση της προκαλούμενης νέκρωσης του μυοκαρδίου.¹⁰ Το postconditioning παρεμποδίζει αυτή την διαδικασία διότι ενεργοποιεί ορισμένες κινάσες οι οποίες φέρονται στην βιβλιογραφία με την ονομασία RISK¹¹ από τα αρχικά των λέξεων reperfusion injury salvage kinases και οι οποίες παρεμποδίζουν την καταστροφή του μιτοχονδρίου. Οι κινάσες αυτές είναι οι PI3 και οι ERKs.¹¹⁻¹² Η καταστροφή του μιτοχονδρίου κατά την επαναιμάτωση γίνεται μέσα στο πρώτο λεπτό από την αποκατάσταση της κυκλοφορίας. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο το postconditioning πρέπει να εφαρμοσθεί κατά το πρώτο λεπτό της επαναιματώσεως προκειμένου να είναι αποτελεσματικό.¹²⁻¹⁴ Καθυστερημένη παρέμβαση μετά το πρώτο λεπτό της επαναιματώσεως είναι άνευ αποτελέσματος. Τα επίπεδα των κινασών αυτών πρέπει να παραμένουν σε υψηλά επίπεδα για 30 περίπου λεπτά διότι κατά το χρονικό αυτό διάστημα υπάρχει ο κίνδυνος το μιτοχόνδριο και κατά συνέπεια το μυοκαρδιακό κύτταρο να υποστεί μη αναστρέψιμες βλάβες και να καταστραφεί.

Η ενεργοποίηση του postconditioning συγκριτικά με το preconditioning φαίνεται ότι είναι ευκολό-

τερη στην κλινική πράξη.⁸ Αυτό οφείλεται στο ότι η παρέμβαση γίνεται αμέσως μετά την διάνοιξη του αποφραγμένου αγγείου και όχι πριν από την εμφάνιση της παρατεταμένης ισχαιμίας η οποία δυνατόν να παρουσιασθεί σε άγνωστο χρόνο μετά την ενεργοποίηση και να έχει ποικίλη διάρκεια δηλαδή να δημιουργούνται συνθήκες που καθιστούν την προηγηθείσα ενεργοποίηση της προστασίας αναποτελεσματική. Ήδη η εφαρμογή του postconditioning σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου έδειξε μείωση της νέκρωσης όπως αυτή εκφράζεται με την μείωση της απελευθέρωσης στην κυκλοφορία των καρδιακών ενζύμων¹⁵ ενώ η εφαρμογή του σε ελεγχόμενη ισχαιμία του άνω άκρου έδειξε καλύτερη απάντηση του ενδοθηλίου μετά το πέρας της ισχαιμίας.¹⁶ Υπάρχουν συνεπώς οι πρώτες αποδείξεις της κλινικής αξίας του φαινομένου. Οι ομοιότητες και οι διαφορές των δύο ενδογενών προστατευτικών μηχανισμών του preconditioning και του postconditioning θα αναδειχθούν σύντομα από σειρά μελετών που βρίσκονται σε εξέλιξη. Οι πρώτες συγκρίσεις σε επίπεδο έκφρασης της προστασίας αναδεικνύουν κάποιες διαφορές στον τρόπο ενεργοποίησης και στον βαθμό της παρεχόμενης προστασίας σε παρόμοιες καταστάσεις.¹⁷⁻²¹ Είναι πάντως ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι οι δύο μηχανισμοί έχουν αρκετούς κοινούς ενδοκυττάριους μεταβιβαστές όπως είναι οι προαναφερθείσες κινάσες, το οξειδίο του αζώτου (NO), το c-GMP και οι εξαρτώμενοι εκ του ATP μιτοχονδριακοί διάλυτοι καλίου.^{8,11,13,14,22} Η παρουσία κοινών ενδοκυττάριων παραγόντων ευνοεί πιθανή φαρμακευτική ενεργοποίησή τους με σκοπό την προστασία τόσο του ισχαιμικού όσο και του μετασχαιμικού μυοκαρδίου. Το postconditioning παρέχει περισσότερο ελεγχόμενη και βαθμιαία αποκατάσταση της κυκλοφορίας μετά την διάνοιξη του αγγείου δηλαδή προσφέρει στην πράξη αυτό που τεχνητά επιζητείται από παλαιότερες πειραματικές μελέτες.^{8,11,23} Φαίνεται δηλαδή ότι είναι ένα παλαιό κρυσί που έχει επιβιωθεί σε ένα καινούργιο μπουκάλι.²³ Ο ενθουσιασμός από τα πειραματικά

δεδομένα είναι παγκοσμίως υπαρκτός όμως είναι βέβαιο ότι θα υπάρξουν και περιορισμοί κατά την κλινική εφαρμογή, γεγονός το οποίο παρατηρείται σχεδόν πάντα στην καθημερινή κλινική εφαρμογή. Η μεταφορά των πειραματικών δεδομένων στην κλινική πράξη οφείλει να γίνεται με σύνεση και χωρίς σπουδή. Πάντως ο πιο εύκολος και πιο πρακτικός τρόπος ενεργοποίησης της προστασίας προσφέρει το αισιόδοξο μήνυμα ότι είναι δυνατός ο περιορισμός της εκτάσεως του εμφράγματος μυοκαρδίου των ασθενών. Με τα σημερινά πειραματικά δεδομένα φαίνεται ότι το postconditioning θα αποτελέσει ένα σημαντικό όπλο για την αντιμετώπιση του εν εξελίξει εμφράγματος.

Βιβλιογραφία

- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-1136.
- Przyklenk K, Kloner R: Ischemic preconditioning: exploring the paradox. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 40: 517-547.
- Kyriakides ZS, Psychari S, Iliodromitis EK, et al: Hyperlipidemia prevents the expected reduction of myocardial ischemia on repeated balloon inflations during angioplasty. *Chest* 2002; 121: 1211-1215.
- Yellon DM, Downey JM: Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 2003; 83: 1113-1151.
- Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al: Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol* 2003; 285: H579-H588.
- Kloner RA, Jennings RB: Consequences of brief ischemia: Stunning, preconditioning and their clinical implications (Part I). *Circulation* 2001; 104: 2981-2989.
- Przyklenk K, Kloner RA: Calcium antagonists and the stunned myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl 10): S93-S101.
- Vinten-Johansen J, Yellon DM, Opie LH: Postconditioning: a simple, clinically applicable procedure to improve revascularization in acute myocardial infarction. *Circulation* 2005; 112: 2085-2088.
- Paraskevaïdis IA, Iliodromitis EK, Kremastinos DT, et al: Deferoxamine infusion during coronary artery bypass grafting ameliorates lipid peroxidation and protects myocardium against reperfusion injury: immediate and long term results. *Eur Heart J* 2005; 26: 263-270.
- Argaud L, Gateau-Roesch O, Raïsky O, et al: Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation* 2005; 111: 194-197.
- Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, et al: Postconditioning: a form of "modified reperfusion" protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway. *Circ Res* 2004; 95: 230-232.
- Yang XM, Philipp S, Downey JM, et al: 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.
- Yang XM, Proctor JB, Cui L, et al: Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signalling pathways. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1103-1110.
- Philipp S, Downey JM, Cohen M: Postconditioning must be initiated in less than 1 minute following reperfusion and is dependent on adenosine receptors and PI3-kinase [Abstract]. *Circulation* 2004; 110(Suppl III): 111-168.
- Staat P, Rioufol G, Piot C, et al: Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005; 112: 2143-2148.
- Loukogeorgakis SP, Panagiotidou AT, Yellon DM, et al: Postconditioning protects against endothelial ischemia-reperfusion injury in the human forearm. *Circulation* 2006; 113: 1015-1019.
- Cohen MV, Yang X-M, Downey JM: Conscious rabbits become tolerant to multiple episodes of ischemic preconditioning. *Circ Res* 1994; 74: 998-1004.
- Iliodromitis EK, Kremastinos DT, Katrītis DG, et al: Multiple cycles of preconditioning cause loss of protection in open-chest rabbits. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 915-920.
- Iliodromitis EK, Zoga A, Vrettou A, et al: The effectiveness of postconditioning and preconditioning on infarct size in hypercholesterolemic and normal anesthetized rabbits. *Atherosclerosis* 2006; 188: 356-362.
- Schwartz LM, Lagranha CJ: Ischemic postconditioning during reperfusion activates Akt and ERK without protecting against lethal myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H1011-H1018.
- Iliodromitis EK, Georgiadiis M, Cohen MV, et al: Protection from postconditioning depends on the number of short ischemic insults in anesthetized pigs. *Basic Res Cardiol* 2006; 101: 502-507.
- Iliodromitis EK, Papadopoulos CC, Markianos M, et al: Alterations in circulating c-GMP during short and long ischemia in preconditioning. *Basic Res Cardiol* 1996; 91: 234-239.
- Heusch G: Postconditioning. Old wine in a new bottle? *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1111-1112.