

Ischemicko-reperfuzní poškození v cévní chirurgii – nesystematický přehledový článek

Lukeš M.^{1,2}, Růžek L.^{1,2,3}, Čundrle I.^{1,2,3}

¹Anesteziologicko-resuscitační klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

³Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Pacienti cévní chirurgie jsou vystaveni riziku tzv. sekundárního traumatu, které vzniká na podkladě patologických změn způsobených nejdříve ischemií a následně reperfuzí. Ischemicko-reperfuzní syndrom v důsledku oxidativního stresu a vystupňované buněčné smrti pak podstatnou měrou přispívá k vysoké perioperační morbiditě a mortalitě těchto pacientů. Ve snaze o snížení negativního dopadu těchto procesů, byla vyvinuta řada opatření, k nimž patří i koncept vzdálené ischemické prekondice. S ohledem na analogii mezi patofyziologií ischemické prekondice a poruch dýchání ve spánku můžeme usuzovat na menší dopad ischemicko-reperfuzních změn u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe.

Klíčová slova: ischemicko-reperfuzní poškození, vzdálená ischemická prekondice, cévní chirurgie.

Ischaemia-reperfusion injury in vascular surgery – narrative review

Vascular surgery patients are exposed to the risk of secondary trauma, which arises on the basis of pathological changes caused first by ischemia and then by reperfusion. Ischemia-reperfusion syndrome due to oxidative stress and increased cell death contributes significantly to the high perioperative morbidity and mortality of these patients. In an attempt to reduce the negative impact of these processes, a number of measures have been developed, including the concept of remote ischemic preconditioning. Based on the analogy between the pathophysiology of ischemic preconditioning and sleep disordered breathing, we can hypothesize a smaller impact of ischemia-reperfusion changes in patients with obstructive sleep apnea.

Key words: ischaemia-reperfusion injury, remote ischaemic preconditioning, vascular surgery.

Ischemie a reperfuze

Ischemicko-reperfuzní syndrom je závažný fenomén, který je charakterizován zdánlivě paradoxním zhoršením buněčné dysfunkce v důsledku obnovení krevního průtoku v oblastech přechodně ischemizovaných tkání. Ischemie, neboli místní nedokrevnost, je stav nedostatečné tkáňové perfuze se závažnou poruchou dodávky kyslíku. Restituce krevního zásobení je sice naprosto nezbytná z hlediska prevence ireverzibilního poškození buněk, sama reperfuze však disponuje nemalým potenciálem prohlubovat patologické procesy vyvolané ischemií a přispívat tak k další deterioraci stavu. Pro poškození původně životaschopných buněk v ischemizovaných orgánech a tkáních, ke kterému dochází až teprve na podkladě reperfuze, se vžilo označení ischemicko-reperfuzní poškození (ischaemia-reperfusion injury, IRI).

Patofyziologie

Základními patofyziologickými mechanismy IRI jsou oxidativní stres a vystupňovaná buněčná smrt. Pro tkáň s přerušným a znovuobnoveným krevním zásobováním je charakteristická mohutná lokální inflamace a nadprodukce kyslíkových radikálů [1]. V případě postižených buněk se můžeme setkat jak s programovanou buněčnou smrtí (apoptóza, autofagie), tak regulovanou buněčnou smrtí (nekroptóza) a v neposlední řadě také nekrózou. Zásadní je, že tyto závažné změny se netýkají pouze tkání přímo zasažených ischemií, ale mohou postihovat i orgány vzdálené, jako jsou např. ledviny, plíce nebo mozek [2].

Oxidační stres

Rychlé obnovení dodávky kyslíku, bez možnosti rozvinutí patřičných adaptačních mechanismů má vždy za následek nadprodukcí volných

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Marek Lukeš, marek.lukes@fnusa.cz

Článek přijat redakcí: 11. 10. 2022; Článek přijat k tisku: 13. 3. 2023

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2023;34(1):15-22

kyslíkových radikálů (reactive oxygen species, ROS) a rozvoj oxidativního stresu, který je obrazem nedostatečné antioxidační kapacity. V podmínkách anaerobního metabolismu totiž nedochází pouze k rapidnímu poklesu syntézy adenosintrifosfátu, ale také k signifikantnímu snížení hladiny antioxidačních látek [1]. Antioxidanty, jejichž činnost přirozeně chrání před vlivem volných radikálů, působí jednak preventivně, ale zároveň dokáží přerušit a ukončit již probíhající radikálové reakce. Těmito reakcemi jsou myšleny četné interakce mezi ROS s různými biomolekulami, které iniciují celý řetězec procesů vedoucích k poškození základních buněčných struktur a narušení jejich funkce [3]. V druhém sledu patologických procesů pak dochází k uvolňování intracelulárních struktur, které na různých úrovních aktivují imunitní systém, jehož odezva nabývá mnohdy přímého cytotoxického charakteru.

Endoteliální buňky jsou stimulovány ke zvýšené syntéze adhezivních molekul, převládá vazokonstrikce, mikrocirkulace a protrombotický stav. Rovněž dochází k poškození endoteliální glykokalyx v důsledku expozice adhezivních molekul pro leukocyty [4], což nepříznivě ovlivňuje mikrocirkulaci a dále oslabuje limitovanou perfuzi periferních tkání.

IRI ve vaskulární chirurgii

Poškození orgánů a jejich následná dysfunkce či selhání představuje jednu ze závažných komplikací v cévní chirurgii. Každý operační zákrok je sám o sobě nevyhnutelně spjatý s přímým poraněním tkání, pacienti cévní chirurgie jsou však kromě toho vystaveni riziku tzv. sekundárního traumatu, které vzniká na podkladě patologických změn způsobených nejprve ischemií a následně reperfuzí. IRI tak podstatnou měrou přispívá k vysoké perioperační morbiditě a mortalitě pacientů podstupujících vaskulární výkony, ať už jde o periferní cévní rekonstrukce, karotickou endarterektomii nebo otevřené či endovaskulární zákroky na abdominální aortě [5].

Ledviny

Akutní poškození ledvin (acute kidney injury, AKI) je častou komplikací otevřeného chirurgického řešení aneurysmat abdominální aorty (OAR) [6]. Příčinou může být jak omezení renální perfuze v důsledku časté alterace systémové hemodynamiky, tak přímé ovlivnění krevního průtoku ledvinami po supra nebo juxtarenálním nasazení cévních svorek. I v případě infrarenálního zaklemování aorty dochází k poklesu renálního průtoku až o 38 % se současným 75 % nárůstem lokální vaskulární rezistence [7]. Tento primární inzult je dále prohlubován působením nefrotoxických metabolitů, které jsou uvolňovány do systémové cirkulace po obnovení perfuze dolních končetin, respektive všech ischemizovaných oblastí těla [8]. Provedené studie se v definici pooperační renální dysfunkce odlišují. Např. práce autorů Johnstona et al. definuje arbitrární hranici jako vzestup kreatininu > 20 % z výchozí hladiny. Této hodnoty bylo dosaženo u 5,4 % pacientů podstupujících elektivní resekci ne-rupturujícího aneurysmatu abdominální aorty [9]. Další studie uvádějí potřebu akutní dialýzy v důsledku pooperačního selhání ledvin u 5,5 % nemocných se suprarenálním (včetně hrudní a thorakoabdominální aorty) a 0,6 % s infrarenálním aneurysmatem. Mortalita obou těchto skupin byla velmi vysoká, konkrétně 63 % u supra-, respektive 69 % u infrarenálních aneurysmat abdominální aorty (AAA) [10]. Navzdory

předpokladu, že endovaskulární intervence na abdominální aortě (EVAR) budou z hlediska pooperační incidence AKI výrazně šetrnější, dostupné důkazy jsou z hlediska podpory této teorie konfliktní [11]. Podobně jako u OAR je etiologie AKI u endovaskulárních výkonů multifaktoriální. Pro EVAR jsou navíc specifické určité rizikové faktory, jako je intraoperační aplikace velkého objemu kontrastní látky [12] nebo úplná či subtotální okluze renálních tepen při nesprávném umístění stentu. Bylo prokázáno, že tímto způsobem dojde k neúmyslné renální ischemii u 8,5 % případů EVAR [13]. Obecně lze říci, že elektivní výkony na abdominální aortě jsou bez ohledu na konkrétní metodu provedení zatíženy vysokým rizikem AKI a jeho incidence i v současnosti přesahuje 20 % [14–16].

Bez rizika nezůstávají ani periferní neboli infraingvinální revascularizace při ischemické chorobě dolních končetin. Podle recentně provedené analýzy více než 10 000 pacientů indikovaných k periferní vaskulární intervenci je pooperační incidence AKI 7,4 %, přičemž nemocniční mortalita těchto nemocných dosahuje 7,1 % [17]. Kromě řady dalších predisponujících faktorů, jako je např. hypertenze nebo diabetes, je se zvýšenou pravděpodobností renální dysfunkce asociována také akutní končetinová ischemie. Toto zjištění dále podporuje představu klíčového podílu rhabdomyolýzy a IRI na vzniku a rozvoji AKI.

Myokard

V rámci nekardiologické operativy jsou to právě pacienti podstupující vaskulární výkony, kteří jsou vystavováni největšímu riziku perioperačních kardiálních příhod, včetně pooperačního infarktu myokardu (postoperative myocardial infarction, POMI) [18]. Ačkoliv postižení jsou především nemocní po otevřené operaci AAA nebo infraingvinálním bypassu [19], není bez zajímavosti, že POMI má větší vliv na mortalitu po karotické endarterektomii, než perioperační iktus [20]. Etiologie POMI v cévní chirurgii je multifaktoriální a do značné míry souvisí s obecnou charakteristikou této specifické subpopulace pacientů. Ischemie myokardu se může rozvinout nejenom v důsledku ruptury aterosklerotického plátu nebo poklesu krevního průtoku koronárními arteriemi (typ 1), ale také při nadměrných nárocích srdečního svalu, které přesahují kompenzační schopnosti věčtých cév zajišťovat buňkám adekvátní zásobní kyslíkem (typ 2) [21]. Nárůst spotřeby kyslíku během operačního výkonu pramení z nadprodukce endogenních katecholaminů a následného hemodynamického stresu charakterizovaného tachykardií, zvýšenou kontraktilitou a povšechnou vazokonstrikcí. Pro velké vaskulární výkony jsou navíc typické epizody oběhové nestability vyplývající z přidružené krevní ztráty, používání cévních, především aortálních svorek, reperfuzí indukované vazodilatace a hyperinflamace [22]. Kromě POMI však nemocniční morbiditu a mortalitu ovlivňují také další formy kardiálního postižení, jako jsou závažné poruchy srdečního rytmu, typicky fibrilace síní, nebo městnavé srdeční selhání [22].

Plíce

Ischemicko-reperfuční postižení plic je známé především z kardiologie a transplantologie, kde se na jeho patogenezi podílí zejména omezená nebo úplně přerušovaná ventilace během fáze napojení pacienta na mimotělní oběh [23]. Existují však obecné patofyziologické mechanismy, které se uplatňují univerzálně, bez ohledu na konkrétní

klinický kontext. Ve fázi reperfuze jsou do systémové cirkulace vyplavovány proinflamační cytokiny a volné kyslíkové radikály. Dochází k aktivaci neutrofilů, destiček a NO-syntázy, a jejich následné interakci s endoteliálními buňkami pulmonálního cévního řečiště na úrovni makro- i mikrocirkulace. To je cesta vedoucí až vaskulární dysfunkci, která se manifestuje současným nárůstem permeability kapilár a zvýšením plicní vaskulární rezistence až na trojnásobek výchozí hodnoty [23, 24]. Rozvíjí se nekardiální plicní edém, který zodpovídá za poruchu výměny krevních plynů a zhoršení mechaniky ventilace. Ve vaskulární chirurgii se incidence závažných pooperačních plicních komplikací včetně respiračního selhání pohybuje mezi 3–5,4 % [25]. Tyto komplikace mají za následek nejenom dramatický nárůst nákladů na léčbu, ale především přispívají k podstatnému zvýšení morbidit a mortality. Podle některých zdrojů je nemocniční mortalita v souvislosti s pooperační pulmonální dysfunkcí až 3–18x vyšší [26].

Centrální nervová soustava

Ischemicko-reperfuční postižení mozku je známé především ze situací po obnovení krevního průtoku u pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou (CMP). Také zde hrají roli některé obecně platné patofyziologické mechanismy, které však v tomto případě vedou k velmi specifickým konsekvencím. Jedná se především o narušení integrity hematoencefalické bariéry s následným rizikem vzniku vazogenního mozkového edému a hemoragické transformace iktového ložiska [27]. Jedním z nejčastěji prováděných operačních výkonů v cévní chirurgii je karotická endarterektomie (CEA), která je v rámci primární či sekundární prevence ischemického iktu indikována jak u asymptomatických, tak symptomatických pacientů s hemodynamicky významnou stenózou arteria carotis interna. Samotné provedení CEA je spojeno s rizikem vzniku nové CMP nebo prohloubením již existujícího neurologického deficitu. Incidence perioperační CMP se pohybuje mezi 3,4 % v případě asymptomatických a 5,6 % u symptomatických osob [28], riziko spojené s akutní intervencí je pak obecně celkově vyšší než je tomu u výkonů elektivních [29]. Intraoperační CMP se rozvíjí buď na podkladě centrální embolizace, anebo častěji v důsledku hypoperfuze a ischemie CNS po naložení svorky na vnitřní krkavici u pacienta s insuficientním kolaterálním oběhem [30]. Hrozba vzniku či progresu neurologického postižení však s úspěšným provedením operačního zákroku nekončí, ale přetrvává i poměrně hluboko v pooperačním období. Relativně vzácným, ale o to závažnějším syndromem, který se může manifestovat až 30 dnů po nekomplikovaném provedení CEA je tzv. cerebrální hyperperfuze neboli reperfuční poškození mozku (cerebral reperfusion injury) [31]. Ačkoliv incidence tohoto syndromu je poměrně nízká, postiženo je pouze 1,9 % nemocných po CEA [32], jeho následky mohou být potencionálně fatální, a to zejména v případě intracerebrálního hematomu coby nejzávažnější formy. Patofyziologie tohoto fenoménu je komplexní a zahrnuje poruchu autoregulace mozkové cirkulace, dysfunkci baroreceptorů s nedostatečnou reflektorickou odpovědí na rychlé změny makrohemodynamiky a vliv oxidu dusnatého (NO) a volných kyslíkových radikálů [33]. Výsledkem jejich společného působení je vazodilatace mozkových cév, poškození endoteliálních buněk a povšechné zvýšení permeability kapilár vedoucí ke vzniku mozkového

edému. Kromě uvedeného poškození CNS v bezprostřední návaznosti na karotickou intervenci byla také opakovaně prokázána souvislost mezi rozsáhlými operačními výkony, zejména v kardiochirurgii, a rozvojem nebo prohloubením kognitivního deficitu či pooperačního deliria v důsledku neuroinflamačního procesu, coby přímého důsledku IRI [34]. Např. podle holandské studie provedené v roce 2016 byla incidence postintervenčního deliria mezi nemocnými s kritickou ischemií dolní končetiny 25 % [35].

Splanchnikus

Jednou z obávaných komplikací operací na břišní aortě je střevní ischemie. Zatímco po elektivních výkonech se její incidence pohybuje mezi 1–3,5 % u OAR, resp. 0,5–1 % u EVAR [36], při ruptuře AAA narůstají tato čísla až na trojnásobnou hodnotu [37]. Akutní intestinální ischemie se vždy řadí mezi abdominální katastrofy s mortalitou přesahující 50 % [38]. Na pooperační střevní ischemii ve vaskulární chirurgii se spolupodílí celá řada příčin zahrnujících jak některé komorbidit, tak délku operačního výkonu a operační techniku (např. výšku naložení aortální svorky nebo chirurgickou manipulaci s arteria mesenterica inferior) či trombembolické příhody včetně mikroembolizací [39]. Nelze opomenout ani významný podíl hypoperfuze splanchniku, která je výsledkem krevní ztráty a multifaktoriální hemodynamické instability [40]. Většina ischemických lézí je situována v oblasti sigmoidea, a proto také vypovídá o insuficientním kolaterálním zásobení cestou arteria mesenterica inferior a arteria iliaca interna. Skutečnost, že ischemická kolitida je v mnoha případech již od počátku doprovázena přidruženou (multi) orgánovou dysfunkcí, opět podporuje vnímání IRI jako klíčové komponenty pooperační morbidit a mortality v cévní chirurgii. Je ostatně dlouhou dobu známé z animálního modelu, že akutně navozená ischemie a reperfuze rezultuje v časnou elevaci laboratorních markerů (dusíkaté látky, transaminázy, laktát dehydrogenáza) svědčících pro viscerální inzult s následnou progresí do orgánového selhání [41].

Transplantologie

Další kapitulu představuje transplantační chirurgie, která má ale s ohledem na chirurgickou techniku k cévní problematice velmi blízko. Fenomén IRI je nevyhnutelnou součástí každého přenosu solidního orgánu a jako takový má zásadní vliv na výskyt pooperačních komplikací včetně přežití štěpu i jeho příjemce. Asi nejlépe prostudovaná je situace u transplantace ledviny, kde je však třeba odlišovat odběr od žijícího a nežijícího dárce. Pro osoby s mozkovou smrtí je typická fáze hemodynamické nestability, na které se podílí autonomní, metabolické a endokrinní poruchy asociované s postupujícím otokem mozku a vyhasínáním jeho základních funkcí [42]. Ještě v těle dárce mají detrimentalní efekt na funkci ledvin epizody renální hypoperfuze, mohutná systémová inflamace, enzymatické dysfunkce včetně koagulopatie a povšechná aktivace endotelu [43]. Během odběrové operace utrpí ledviny přechodnou, ale závažnou ischemii po uzavření renální tepny a další ischemické poškození způsobuje tzv. studená ischemie v průběhu skladování a transportu aloštěpu k příjemci [44]. Finálním inzultem je pak náhlá reperfuze orgánu po jeho transplantaci. Nejčastější komplikací IRI je tzv. opožděný nástup funkce štěpu (delayed graft function), ale příjemci jsou ohroženi také jeho primární afunkcí

(primary non-function) [45]. Studie prokázaly, že zatímco ischemie vede k nekróze buněk epitelu – proximálního tubulu se známkami mitochondriální edému, poškození endoteliální glykokalyx a narušení integrity membrán [46], pro reperfuzi je charakteristická přítomnost vystupňované apoptózy epitelálních buněk [47]. S postupujícím selháním respiračních komplexů v mitochondriích se začínají formovat volné kyslíkové radikály a na postupném významu začíná nabývat oxidační stres, který je umocněn současnou deaktivací enzymatických antioxidantů, jako je např. superoxid dismutáza [48]. Další popisovaný patologický mechanismus spočívá v uvolnění železa z mikrosomálního cytochromu P-450 [49]. Volné železo pak přispívá k urychlení peroxidace lipidů, které jsou přirozenou součástí fosfolipidů biologických membrán a plazmatických lipoproteinů. Ačkoliv přenos ledviny od žijícího dárce je také zatížen intraoperačním ischemickým intervalem, IRI nedosahuje takového rozsahu a jeho konsekvence jsou méně závažné než je tomu v případě kadaverózní transplantace [50].

Možnosti terapeutického ovlivnění IRI – ischemická prekondice

Není překvapením, že akutní orgánová dysfunkce se podstatnou měrou podílí na nepříznivém pooperačním průběhu. Je spojena s prodlouženým pobytem v intenzivní péči i celkovou hospitalizací, významně zvyšuje náklady na léčbu, zhoršuje celkovou morbiditu a negativně ovlivňuje jak krátkodobou mortalitu, tak dlouhodobé přežívání nemocných [9, 51]. Snaha o minimalizaci rizika jejího vzniku je proto logickým krokem na cestě za zlepšením prognózy vaskulárních pacientů ve vulnerabilním perioperačním období. Jedním z nabízejících se řešení je preventivní eliminace těch faktorů, které jsou přímo asociovány s poškozením životně důležitých orgánů. Z tohoto pohledu představuje cílená atenuace ischemicko-reperfučního poškození teoreticky velmi atraktivní a účinné opatření.

Počátky snahy o limitaci následků IRI sahají do poloviny 80. let 20. století. Již v roce 1986 byl poprvé popsán fenomén tzv. ischemické prekondice (ischemic preconditioning, IPC), který je založen na zjištění, že krátké epizody okluze koronární tepny a její následné uvolnění vedou k pomalejšímu nástupu ischemie myokardu a menšímu rozsahu infarktového ložiska [52]. Objev IPC zvednul obrovskou vlnu zájmu o tuto problematiku a v průběhu dalších 30 let umožnil vypracování klinických postupů implementovaných do běžné praxe, primárně za účelem endogenní cytoprotekce kardiomyocytů u pacientů s hrozícím nebo již probíhajícím akutním koronárním syndromem [53].

Mezi běžně uváděné varianty IPC patří technika ischemické postkondice, která je ovšem zatížena velmi vysokou mírou invazivity a de facto se hodí pouze pro intraoperační použití v kardio- nebo vaskulární chirurgii. Její provedení totiž spočívá v naložení cévní svorky na koronární tepnu v průběhu aortokoronárního bypassu nebo ilickou arterii v rámci abdominální cévní rekonstrukce [54]. Další, výrazně méně zatěžující alternativou, je tzv. vzdálené ischemické kondicionování (remote ischemic conditioning, RIC), které vychází z cílené, krátkodobé a opakované ischemizace tkání, obvykle kosterních svalů na končetinách. Podstatou je tedy preemptivní manipulace s tkáněmi, které se nachází v určité vzdálenosti od životně důležitých orgánů, jejichž ochrana před IRI je primárním cílem.

První zmínka o RIC je datována do roku 1993 [55], kdy byla popsána jako možná intervence s kardioprotektivním potenciálem, který byl následně potvrzen řadou studií [56, 57]. Netrvalo dlouho a technika RIC se z kardiologie začala rozšiřovat i do dalších medicínských oblastí. Její nespornou výhodou je především velmi snadné provedení, prakticky nulové finanční náklady a minimální zátěž se zanedbatelným rizikem iatrogenního poranění. Ischemie kosterního svalstva může být jednoduše navozena za pomoci turniketu nebo nafukovací manžety, která je insulována podobně jako při běžném měření krevního tlaku nad hodnotu systoly, a takto ponechána in situ po dobu 5 min. Následuje desuflace, reperfuze a zopakování celého postupu po 5 minutách, přičemž celý tento proces se obvykle provádí ve 3–5 po sobě jdoucích cyklech [58]. Z povahy RIC vyplývá, že ji lze teoreticky provádět u všech pacientů podstupujících jakýkoliv typ operace.

Samotný protektivní efekt RIC spočívá v uvolnění a systémovém působení molekul a mechanismů, které jsou indukovány přechodnou ischemií v periferní tkáni. Nástup účinku RIC se obvykle rozlišuje na časný a pozdní, přičemž ve světové literatuře se setkáváme s termíny tzv. prvního a druhého okna protekce [59]. Zatímco časný efekt se dostavuje prakticky okamžitě a přetrvává několik dalších hodin, druhé okno protekce nastává po 12–24 hodinách od provedení RIC a klinickou významnost si ponechává po dobu několika dnů [53]. V rámci prvního okna protekce se uplatňují 3 nezávislé mechanismy [58]:

- humorální dráha,
- neuronální dráha,
- imunologická dráha.

V cílových orgánech jsou vlivem aktivace aferentních nervových drah a uvolněných mediátorů, např. adenosinu nebo bradykininu, spuštěny specifické intracelulární pochody, jako jsou kaskády kináz, které mimo jiné dokáží mitigovat zvýšenou permeabilitu mitochondriálních membrán. Imunitně podmíněná protekce je založena na modulaci lokální i systémové inflamatorní reakce, a také inhibici buněčné apoptózy. Sekundární okno protekce je z hlediska mohutnosti účinku subtilnější, charakteristická je především zvýšená exprese a aktivita některých enzymů, např. inducibilní NO syntázy (iNOS) a cyklooxygenázy 2 (COX-2) [53, 60].

Ischemická prekondice v praxi

Animální studie přinesly mnoho nadějných výsledků a přehled in vivo experimentálních dat ukazuje na takřka univerzální benefit ischemické prekondice bez ohledu na konkrétní sledovaný orgán [59]. S představou, že se obdobný pozitivní efekt podaří prokázat také v humánní medicíně, bylo až doposud provedeno pozoruhodné množství klinických zkoumání, jejichž závěry jsou však mnohem méně konkluzivní a momentálně nedovolují formulovat jednoznačná doporučení [61]. Povzbudivé jsou klinické výsledky v kardiochirurgii, kde se RIC podílí na snížení rizika perioperačního infarktu myokardu, akutního renálního selhání nebo cévní mozkové příhody. Případný vliv na mortalitu se zatím nicméně prokázat nepodařilo [62]. Ischemická prekondice je po dlouhou dobu velkým tématem také v cévní chirurgii, kde je RIC dokonce jedním z nejčastěji zpracovávaných vědeckých témat. Ačkoliv

závěry některých jednotlivých studií byly poměrně příznivé, žádná z dosud zpracovaných metaanalýz nezjistila signifikantní rozdíl v mortalitě, morbiditě, orgánové dysfunkci nebo délce pobytu v nemocnici [63]. V současnosti dostupná evidence tedy nepodporuje zavedení ischemické prekondice do každodenní praxe ve vaskulární chirurgii.

Co tedy vysvětluje tuto nápadnou a dost možná i překvapivou inkoherenci mezi preklinickými a klinickými daty? Předně, animální model obvykle využívá mladé a zdravé jedince, zatímco studie prováděné v běžné populaci jsou zatíženy četnými komorbiditami a polymorbiditou zařazených osob. Je přitom známo, že některé běžné choroby, např. hypercholesterolemie nebo diabetes, mají na efekt prekondice prokazatelně negativní vliv [64]. Kromě zpochybňované kvality a velikosti provedených studií je objektivní slabinou jejich vysoká heterogenita, spočívající v zařazení všech kategorií cévních pacientů a širokého spektra operačních výkonů. Kupříkladu systémové změny, ke kterým dochází během rekonstrukce abdominální aorty, jsou neporovnatelně větší, než je tomu u karotické endarterektomie. V několika případech bylo navíc i v rámci jedné studie používáno několik různých protokolů IPC, což výslednou situaci činí dále nepřehlednou. Posledním otázkou zůstává samotná technika RIC. Objem tkáně, ve které dochází k indukci protektivních mechanismů při použití nafukovací manžety na horní či dolní končetinu, je ve srovnání s naložením svorky na ilickou tepnu dramaticky menší. Rozsah ischemií navozených změn tak vzhledem k zamýšlenému účelu nemusí být adekvátní, což se následně projeví absencí klinicky relevantního efektu.

Možnosti dalšího výzkumu

Jednou z hypotéz pro další výzkum je analogie mezi patofyziologií ischemické prekondice a obstrukční spánkové apnoe (OSA). Osoby trpící OSA zažívají opakované desaturace během spánku (v podstatě epizody IRI). Tyto opakující se epizody IRI by mohly představovat jakousi formu ischemické prekondice. Toto podporuje studie autorů Ludka et al., kde byl zaznamenán vyšší výskyt infarktu myokardu bez elevací ST úseku na elektrokardiografickém záznamu oproti infarktu myokardu se ST elevacemi u pacientů s těžkou OSA [65]. Jedním z vysvětlení pro toto pozorování je právě ischemická prekondice. Dá se tedy předpokládat, že tíže pooperačního IRI by mohla být nižší v populaci vaskulárních pacientů s OSA. V současné době probíhá na našem pracovišti na toto téma studie. Pokud by se tuto premisu podařilo potvrdit, znamenalo by to potřebu vytvoření agresivnějšího protokolu RIC, který by pak mohl přispět ke zlepšení péče a zvýšení bezpečnosti cévních pacientů v perioperačním období.

Farmakologická prekondice

Kromě uvedených metod, které jsou založeny na čistě mechanické intervenci, existují i další, především farmakologické nástroje, které mohou být využity ke zmírnění následků IRI. Podstatou tzv. farmakologické prekondice je nalezení a ovlivnění těch struktur, které mají klíčovou úlohu v základních biochemických procesech, jenž se uplatňují v rámci IRI. To je samozřejmě velmi komplikované, protože existuje téměř nepřeberné množství potencionálních cílů, v podobě mnoha různorodých molekul na rozličných úrovních jednotlivých

aktivačních nebo inhibičních signálních cest, jako je např. RISK (reperfusion injury salvage kinase), SAFE (survivor activating factor enhancement), tzv. janusovy kinázy (JAKs) nebo cGMP dependentní protein kinázy (cGMP/PKG) a řada dalších. Stejně tak jako se nabízí široká škála cílových molekul, bylo až doposud experimentálně i klinicky vyzkoušeno velké množství léků a látek, které tyto struktury ovlivňují [66].

Na prvním místě uvádíme volatilní anestetika, která svým zásahem do signálních drah IRI připomínají molekulární mechanismy ischemické prekondice, přestože byla popsána i přímá interakce těchto látek s některými buněčnými receptory, např. v kardiomyocytech. V animálních a preklinických studiích se podařilo opakovaně prokázat organoprotektivní vliv všech rutinně používaných inhalačních anestetik, tj., sevofluranu, isofluranu i desfluranu, případný klinický benefit v humánní medicíně však zůstává nejasný. Hlavním zdrojem informací je v tomto ohledu kardiochirurgie, kde sice již léta existují důkazy o intraoperační ochraně myokardu, vycházející z monitorace laboratorních a/nebo echokardiografických ukazatelů kardiálního poškození, evidence o pozitivním vlivu na outcome a mortalitu nemocných je přesto i nadále kontroverzní. Kromě srdečního svalu se v souvislosti s volatilními anestetiky uvádí také potencionálně nefro- a hepatoprotektivní účinek [67].

Z intravenózních anestetik byl široce zkoumán především propofol a dále dexmedetomidin coby selektivní α -2 adrenergní agonista. Dexmedetomidin vykazuje jak lokální, tak systémový účinek, který ve svém důsledku snižuje rozsah inflamace a IRI. Ve studii Wanga et al. byla totální intravenózní anestezie doplněná o dexmedetomidin spojena s nižším výskytem ischemického poškození střeva a rychlejším obnovením hepatálních funkcí u pacientů podstupujících jaterní resekci s přechodnou portální okluzí [68]. Zatímco důkazy nebo indicie pro případnou kardioprotekci chybí, dexmedetomidin je často dáván do souvislosti s nižší incidencí AKI, a také s možnou ochranou CNS po kardiochirurgické operaci. Na rozdíl od halogenovaných uhlovodíků nebo dexmedetomidinu je postavení propofolu spíše antagonistické, protože jeho kontinuální podávání v průběhu operačního výkonu bylo doprovázeno útlumem nebo úplnou eliminací kardioprotekce pre-emptivně navozené vzdáleným ischemickým nebo farmakologickým kondicionováním [69].

Levosimendan je kalciový senzitizer s pozitivně inotropním a vazodilatačním účinkem. Kromě zvýšení kontraktility myokardu a zlepšení makro- i mikrohemodynamických parametrů, vykazuje tato látka další specifické vlastnosti, pro které by mohla být s úspěchem používána také v indikaci orgánové protekce a prekondice. Levosimendan disponuje antiinflamatorním, antioxidačním a antiapoptotickým potenciálem, jehož podstata je do značné míry založena na schopnosti chránit mitochondrie před neúměrným přetížením kalciumem a přispívat tak k prezervaci jejich strukturální i funkční integrity. Lze předpokládat, že tímto mechanismem dokáže levosimendan přispívat ke snížení závažných následků ischemie a reperfuze, což podporují jak preklinická, tak klinická data, která dokladují jeho renoprotektivní efekt v kontextu elektivní kardiochirurgické operativy a akutního srdečního selhání, a také pozitivní vliv na hepatosplanchnickou cirkulaci, zejména perfuzi hepatálního arteriálního řečiště a portální vény [70, 71]. O možnostech

multipotentního využití levosimendanu svědčí nejenom jeho klasické uplatnění v kardiologii a kardiokirurgii, ale také výzkum u pacientů v těžké sepsi a septickém šoku. Bohužel, ani výsledky poslední metaanalýzy 10 randomizovaných studií publikované v roce 2018 neprokázaly, že by podávání levosimendanu signifikantně snižovalo mortalitu septických pacientů, přestože bylo spojeno se zlepšením kardiální performance a tkáňové perfuze [72]. Další charakteristickou vlastností levosimendanu, v rámci jeho unikátního pleiotropního profilu, je snadný průnik hematoencefalickou bariérou a zvýšení cerebrálního krevního průtoku (cerebral blood flow, CBF). Pro svůj zvažovaný neuroprotektivní potenciál byl proto podáván nemocným s ischemickou cévní mozkovou příhodou, subarachnoidálním krvácením, traumatickým poraněním mozku, a také jako prevence ischemického poškození míchy při torakoabdominálních rekonstrukcích aorty [70, 71]. Stávající evidence je poměrně optimistická, ačkoliv není dostatečně robustní a čeká na potvrzení dalšími studiemi.

V léčbě akutního srdečního selhání a kardiogenního šoku je primárně používán také milrinon, zástupce inotropik/vazodilancií ze skupiny inhibitorů fosfodiesterázy III (PDE3). Rovněž v jeho případě byl prokázán protektivní efekt vůči vlivu IRI na vzdálené orgány jako jsou plíce, ledviny, játra nebo mozek. Jedním z pravděpodobných mechanismů je optimalizace mikrocirkulace v důsledku vazodilatačního účinku milrinonu, a dále nárůst intracelulární koncentrace cyklického adenosin monofosfátu (cAMP), který je spřažen se zvýšením aktivity kalciových kanálů na mitochondriích, a také výrazným poklesem hladiny tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α) [73, 74].

Jako další z mnoha se nabízejících alternativ farmakologické prekondice uvádíme inhalaci molekulárního vodíku (H_2) nebo vzácných plynů jako je helium a xenon, nicméně úplný výčet všech možností je

mnohem širší a svým rozsahem přesahuje zaměření tohoto článku. Na závěr je nutné zdůraznit, že většina preklinických i klinických prací, které se zabývají farmakologickou prekondicí je zaměřena na problematiku protekce myokardu v populaci kardiologických a kardiokirurgických pacientů. Z perioperačního období jsou navíc k dispozici práce především z oblasti chirurgie jater, ale celkově jde o téma s velkým potenciálem pro další výzkum a v současnosti není možné vyvozovat ani formulovat žádná konkrétní doporučení pro každodenní klinickou praxi.

Závěr

Ischemicko-reperfuční poškození je závažná a obávaná komplikace, která u vysoce rizikových pacientů v cévní chirurgii podstatnou měrou přispívá k pooperační morbiditě a mortalitě. Přestože znalosti týkající se základních patofyziologických mechanismů v posledních letech a desetiletích značně pokročily, a navzdory tomu, že byla navržena celá řada preventivních i léčebných postupů, nemáme k dispozici žádnou spolehlivou intervenci, která by uvedené patologické procesy vedoucí k orgánové dysfunkci, selhání nebo smrti dokázala účinně potlačit nebo dokonce zvrátit. Jedinou skutečně ověřenou praxí tak i nadále zůstává péče o zachování homeostázy organismu, případně snaha o její časnou restituci. Tato strategie je založena především na zajištění adekvátní dodávky kyslíku do periferních tkání v průběhu celého perioperačního období. Je to podmínka, která nemůže být splněna bez pečlivé monitorace makrohemodynamiky, sledování dostupných laboratorních markerů buněčné hypoxie (laktát, $SV_{O_2}/ScvO_2$, $Pv-aCO_2$) a v indikovaných případech také rozšířených invazivních parametrů cirkulace v čele se srdečním výdejem.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. Autoři ML, LR a IČ se podíleli na tvorbě a finální úpravě článku. **Financování:** Podpořeno vnitřním grantem Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. **Poděkování:** NA. **Registrace v databázích:** NA. **Projednání etickou komisí:** NA.

LITERATURA

1. Wu M-Y, Yang G-T, Liao W-T, Tsai AP-Y, Cheng Y-L, Cheng P-W, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2018;46:1650-67. <https://doi.org/10.1159/000489241>.
2. Castillo RL, González-Candia A, Carrasco R. Editorial: Mechanisms of Ischemia-Reperfusion Injury in Animal Models and Clinical Conditions: Current Concepts of Pharmacological Strategies. *Front Physiol*. 2022;13:880543. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.880543>.
3. Sinning C, Westermann D, Clemmensen P. Oxidative stress in ischemia and reperfusion: current concepts, novel ideas and future perspectives. *Biomark Med*. 2017;11:11031-40. <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0110>.
4. Vollmar B, Glasz J, Menger MD, Messmer K. Leukocytes contribute to hepatic ischemia/reperfusion injury via intercellular adhesion molecule-1-mediated venular adherence. *Surgery*. 1995;117:195-200. [https://doi.org/10.1016/s0039-6060\(05\)80085-6](https://doi.org/10.1016/s0039-6060(05)80085-6).
5. Relander K, Hietanen M, Nuotio K, Ijäs P, Tikka I, Saimanen E, et al. Cognitive Dysfunction and Mortality After Carotid Endarterectomy. *Front Neurol*. 2021;11:593719. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.593719>.
6. Sakalihasan N, Michel J-B, Katsargyris A, Kuivaniemi H, Defraigne J-O, Nchimi A, et al. Abdominal aortic aneurysms. *Nat Rev Dis Primer*. 2018;4:34. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0030-7>.
7. Gamulin Z, Forster A, Morel D, Simonet F, Aymon E, Favre H. Effects of Infra-renal Aortic Cross-clamping on Renal Hemodynamics in Humans. *Anesthesiology*. 1984;61:394-9. <https://doi.org/10.1097/00000542-198410000-00006>.
8. Seal JB, Gewertz BL. Vascular dysfunction in ischemia-reperfusion injury. *Ann Vasc Surg*. 2005;19:572-84. <https://doi.org/10.1007/s10016-005-4616-7>.
9. Johnston KW. Multicenter prospective study of nonruptured abdominal aortic aneurysm. Part II. Variables predicting morbidity and mortality. *J Vasc Surg*. 1989;9:437-47. <http://ps://doi.org/10.1067/mva.1989.v9i5.0090437>.
10. Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth*. 2005;95:20-32. <https://doi.org/10.1093/bja/aei018>.
11. Urbanek T, Biolik G, Zelawski W, Hapeta B, Jusko M, Kuczmik W. The risk of renal function deterioration in abdominal aortic stent graft patients with and without previous kidney function failure – an analysis of risk factors. *Pol J Radiol*. 2020;85:e643-9. <https://doi.org/10.5114/pjr.2020.102194>.
12. Walsh SR, Tang TY, Boyle JR. Renal consequences of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec*. 2008;15:73-82. <https://doi.org/10.1583/07-2299.1>.
13. Böckler D, Krauss M, Mansmann U, Halawa M, Lange R, Probst T, et al. Incidence of renal infarctions after endovascular AAA repair: relationship to infrarenal versus supra-renal fixation. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec*. 2003;10:1054-60. <https://doi.org/10.1177/152660280301000605>.
14. Saratzis A, Joshi S, Benson RA, Bosanquet D, Dattani N, Batchelder A, et al. Editor's Choice - Acute Kidney Injury (AKI) in Aortic Intervention: Findings From the Midlands Aortic Renal Injury (MARI) Cohort Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2020;59:899-909. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.09.508>.
15. Saratzis A, Melas N, Mahmood A, Sarafidis P. Incidence of Acute Kidney Injury (AKI) after Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair (EVAR) and Impact on Outcome. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2015;49:534-40. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.01.002>.

16. Jhaveri KD, Saratzis AN, Wanchoo R, Sarafidis PA. Endovascular aneurysm repair (EVAR)- and transcatheter aortic valve replacement (TAVR)-associated acute kidney injury. *Kidney Int.* 2017;91:1312-23. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.030>.
17. Safley DM, Salisbury AC, Tsai TT, Secemsky EA, Kennedy KF, Rogers RK, et al. Acute Kidney Injury Following In-Patient Lower Extremity Vascular Intervention: From the National Cardiovascular Data Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:333-41. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.10.028>.
18. Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC, Holmes DR, Foster ED, Gersh BJ. Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. *Coronary Artery Surgery Study. Circulation.* 1997;96:1882-7. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.6.1882>.
19. Beaulieu RJ, Sutzko DC, Albright J, Jerusal E, Osborne NH, Henke PK. Association of High Mortality With Postoperative Myocardial Infarction After Major Vascular Surgery Despite Use of Evidence-Based Therapies. *JAMA Surg.* 2020;155:131-7. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.4908>.
20. Jones MR, Howard G, Roubin GS, Blackshear JL, Cohen DJ, Cutlip DE, et al. Periprocedural Stroke and Myocardial Infarction as Risks for Long-Term Mortality in CREST. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018;11:e004663. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004663>.
21. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Med Can.* 2005;173:627-34. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050011>.
22. Biccard BM, Scott DJA, Chan MTV, Archbold A, Wang C-Y, Sigamani A, et al. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery (MINS) in Vascular Surgical Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *Ann Surg.* 2018;268:357-63. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002290>.
23. den Hengst WA, Gielis JF, Lin JY, Van Schil PE, De Windt LJ, Moens AL. Lung ischemia-reperfusion injury: a molecular and clinical view on a complex pathophysiological process. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299:H1283-1299. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00251.2010>.
24. Jürmann MJ, Dammenhayn L, Schaefer HJ, Haverich A. Pulmonary reperfusion injury: evidence for oxygen-derived free radical mediated damage and effects of different free radical scavengers. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 1990;4:665-70. [https://doi.org/10.1016/1010-7940\(90\)90059-9](https://doi.org/10.1016/1010-7940(90)90059-9).
25. Genovese EA, Fish L, Chaer RA, Makaroun MS, Baril DT. Risk stratification for the development of respiratory adverse events following vascular surgery using the Society of Vascular Surgery's Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg.* 2017;65:459-70. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.07.119>.
26. Nafiu OO, Ramachandran SK, Ackwerh R, Tremper KK, Campbell DA, Stanley JC. Factors associated with and consequences of unplanned post-operative intubation in elderly vascular and general surgery patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28:220-4. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e328328342659c>.
27. L L, X W, Z Y. Ischemia-reperfusion Injury in the Brain: Mechanisms and Potential Therapeutic Strategies. *Biochem Pharmacol Open Access.* 2016;5:213. <https://doi.org/10.4172/2167-0501.1000213>.
28. McKinsey JF, Desai TR, Bassiouny HS, Piano G, Spire JP, Zarins CK, et al. Mechanisms of neurologic deficits and mortality with carotid endarterectomy. *Arch Surg Chic Ill.* 1960 1996;131:526-31; discussion 531-532. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1996.01430170072014>.
29. Karkos CD, Hernandez-Lahoz I, Naylor AR. Urgent carotid surgery in patients with crescendo transient ischaemic attacks and stroke-in-evolution: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2009;37:279-88. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2008.12.003>.
30. Jacobowitz GR, Rockman CB, Lamparello PJ, Adelman MA, Schanzer A, Woo D, et al. Causes of perioperative stroke after carotid endarterectomy: special considerations in symptomatic patients. *Ann Vasc Surg.* 2001;15:19-24. <https://doi.org/10.1007/s100160010008>.
31. Bouri S, Thapar A, Shalhoub J, Jayasooriya G, Fernando A, Franklin IJ, et al. Hypertension and the post-carotid endarterectomy cerebral hyperperfusion syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2011;41:229-37. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.10.016>.
32. Moulakakis KG, Mylonas SN, Sfyroeras GS, Andrikopoulos V. Hyperperfusion syndrome after carotid revascularization. *J Vasc Surg.* 2009;49:1060-8. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.11.026>.
33. Lin Y-H, Liu H-M. Update on cerebral hyperperfusion syndrome. *J Neurointervent Surg.* 2020;12:788-93. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2019-015621>.
34. Greaves D, Psaltis PJ, Davis DHJ, Ross TJ, Ghezzi ES, Lampit A, et al. Risk Factors for Delirium and Cognitive Decline Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e017275. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017275>.
35. Raats JW, van Hoof-de Lepper CCHA, Feitsma MT, Meij JJ, Ho GH, Mulder PGH, et al. Current factors of fragility and delirium in vascular surgery. *Ann Vasc Surg.* 2015;29:968-76. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2015.01.005>.
36. Williamson JS, Ambler GK, Twine CP, Williams IM, Williams GL. Elective Repair of Abdominal Aortic Aneurysm and the Risk of Colonic Ischaemia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2018;56:31-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.03.005>.
37. Ultee KHJ, Zettervall SL, Soden PA, Darling J, Bertges DJ, Verhagen HJM, et al. Incidence of and risk factors for bowel ischemia after abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2016;64:1384-91. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.05.045>.
38. Becquemin J-P, Majewski M, Fermani N, Marzelle J, Desgrandes P, Allaire E, et al. Colon ischemia following abdominal aortic aneurysm repair in the era of endovascular abdominal aortic repair. *J Vasc Surg.* 2008;47:258-63; discussion 263. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.10.001>.
39. Gurakar M, Locham S, Alshaikh HN, Malas MB. Risk factors and outcomes for bowel ischemia after open and endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2019;70:869-81. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.11.047>.
40. Lee MJ, Daniels SL, Drake TM, Adam IJ. Risk factors for ischaemic colitis after surgery for abdominal aortic aneurysm: a systematic review and observational meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31:1273-81. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2606-6>.
41. Yassin MMI, Harkin DW, Barros D'Sa AAB, Halliday MI, Rowlands BJ. Lower limb ischemia-reperfusion injury triggers a systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction. *World J Surg.* 2002;26:115-21. <https://doi.org/10.1007/s00268-001-0169-2>.
42. Corbett S, Trainor D, Gaffney A. Perioperative management of the organ donor after diagnosis of death using neurological criteria. *BJA Educ.* 2021;21:194-200. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2021.01.001>.
43. Souter MJ, Eidbo E, Findlay JY, Lebovitz DJ, Moguilevitch M, Neidlinger NA, et al. Organ Donor Management: Part 1. Toward a Consensus to Guide Anesthesia Services During Donation After Brain Death. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;22:211-22. <https://doi.org/10.1177/1089253217749053>.
44. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc.* 2009;24:1039-47. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn667>.
45. Chen C-C, Chapman WC, Hanto DW. Ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation. *Front Biosci Elite Ed.* 2015;7:117-34. <https://doi.org/10.2741/722>.
46. Salahudeen AK. Cold ischemic injury of transplanted kidneys: new insights from experimental studies. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;287:F181-187. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00098.2004>.
47. Salahudeen AK, Joshi M, Jenkins JK. Apoptosis versus necrosis during cold storage and rewarming of human renal proximal tubular cells. *Transplantation.* 2001;72:798-804. <https://doi.org/10.1097/00007890-200109150-00010>.
48. Saba H, Munusamy S, Macmillan-Crow LA. Cold preservation mediated renal injury: involvement of mitochondrial oxidative stress. *Ren Fail.* 2008;30:125-33. <https://doi.org/10.1080/08860220701813327>.
49. Huang H, Salahudeen AK. Cold induces catalytic iron release of cytochrome P-450 origin: a critical step in cold storage-induced renal injury. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2002;2:631-9. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.20708.x>.
50. Orandi BJ, James NT, Hall EC, Van Arendonk KJ, Garonzik-Wang JM, Gupta N, et al. Center-level variation in the development of delayed graft function after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation.* 2015;99:997-1002. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000450>.
51. Loeff BG, Epema AH, Smilde TD, Henning RH, Ebels T, Navis G, et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2005;16:195-200. <https://doi.org/10.1681/ASN.2003100875>.
52. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986;74:1124-36. <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.5.1124>.
53. Hausenloy DJ, Barrabes JA, Bøtker HE, Davidson SM, Di Lisa F, Downey J, et al. Ischemic conditioning and targeting reperfusion injury: a 30 year voyage of discovery. *Basic Res Cardiol.* 2016;111:70. <https://doi.org/10.1007/s00395-016-0588-8>.
54. Ovize M, Mewton N. Interventional cardiology: ischaemic POSTconditioning-a long harvest for a little corn. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:8-10. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.173>.
55. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic „preconditioning“ protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation.* 1993;87:893-9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.87.3.893>.
56. Heusch G, Bøtker HE, Przyklenk K, Redington A, Yellon D. Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:177-95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.10.031>.
57. Lang JA, Kim J. Remote ischaemic preconditioning – translating cardiovascular benefits to humans. *J Physiol.* 2022;600:3053-67. <https://doi.org/10.1113/JP282568>.
58. Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res.* 2008;79:377-86. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn114>.
59. Hamilton G. Ischaemic Preconditioning: The Rationale and Evidence-Based Outcomes. In: Tshomba Y, Baccellieri D, Chiesa R, editors. *Visc. Vessels Aortic Repair Chall. Difficult Cases.* Cham: Springer International Publishing; 2019, p. 19-26. https://doi.org/10.1007/978-3-319-94761-7_2.

60. Menting TP, Wever KE, Ozdemir-van Brunschot DM, Van der Vliet DJ, Rovers MM, Warle MC. Ischaemic preconditioning for the reduction of renal ischaemia reperfusion injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD010777. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010777.pub2>.
61. Twine CP, Ferguson S, Boyle JR. Benefits of remote ischaemic preconditioning in vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2014;48:215-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.05.008>.
62. Sardar P, Chatterjee S, Kundu A, Samady H, Owan T, Giri J, et al. Remote ischemic preconditioning in patients undergoing cardiovascular surgery: Evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2016;221:34-41. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.325>.
63. Stather PW, Wych J, Boyle JR. A systematic review and meta-analysis of remote ischemic preconditioning for vascular surgery. *J Vasc Surg*. 2019;70:1353-1363.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.03.025>.
64. Ungi I, Ungi T, Ruzsa Z, Nagy E, Zimmermann Z, Csont T, et al. Hypercholesterolemia attenuates the anti-ischemic effect of preconditioning during coronary angioplasty. *Chest*. 2005;128:1623-8. <https://doi.org/10.1378/chest.128.3.1623>.
65. Ludka O, Stepanova R, Vyskocilova M, Galkova L, Mikolaskova M, Belehrad M, et al. Sleep apnea prevalence in acute myocardial infarction--the Sleep Apnea in Post-acute Myocardial Infarction Patients (SAPAMI) Study. *Int J Cardiol*. 2014;176:13-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.06.020>.
66. Roth S, Torregroza C, Feige K, Preckel B, Hollmann MW, Weber NC, et al. Pharmacological Conditioning of the Heart: An Update on Experimental Developments and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2021;22:2519. <https://doi.org/10.3390/ijms22052519>.
67. Yang B, Fung A, Pac-Soo C, Ma D. Vascular surgery-related organ injury and protective strategies: update and future prospects. *Br J Anaesth*. 2016;117:ii32-43. <https://doi.org/10.1093/bja/aew211>.
68. Wang ZX, Huang CY, Hua YP, Huang WQ, Deng LH, Liu KX. Dexmedetomidine reduces intestinal and hepatic injury after hepatectomy with inflow occlusion under general anaesthesia: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2014;112:1055-64. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu132>.
69. Bunte S, Lill T, Falk M, Stroethoff M, Raupach A, Mathes A, et al. Impact of Anesthetics on Cardioprotection Induced by Pharmacological Preconditioning. *J Clin Med*. 2019;8:396. <https://doi.org/10.3390/jcm8030396>.
70. Farmakis D, Alvarez J, Gal TB, Brito D, Fedele F, Fonseca C, et al. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper. *Int J Cardiol*. 2016;222:303-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.202>.
71. Aycan A, Oksuz E, Gonullu E, Kume T, Ergur B, Akyol ME, et al. A New Approach in the Treatment of Traumatic Brain Injury: The Effects of Levosimendan on Necrosis, Apoptosis, and Oxidative Stress. *World Neurosurg*. 2022;168:e432-41. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.09.067>.
72. Chang W, Xie J-F, Xu J-Y, Yang Y. Effect of levosimendan on mortality in severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open*. 2018;8:e019338. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019338>.
73. Behnenburg F, Trefz L, Dorsch M, Ströthoff M, Mathes A, Raupach A, et al. Milrinone-Induced Postconditioning Requires Activation of Mitochondrial Ca²⁺-sensitive Potassium (mBKCa) Channels. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32:2142-8. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.11.048>.
74. Raupach A, Reinle J, Stroethoff M, Mathes A, Heinen A, Hollmann MW, et al. Milrinone-Induced Pharmacological Preconditioning in Cardioprotection: Hints for a Role of Mitochondrial Mechanisms. *J Clin Med*. 2019;8:507. <https://doi.org/10.3390/jcm8040507>.