

(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 (ischaemic 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 ischaemic 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 kardiokirurgii, 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