

Γράμμα του Προέδρου της ΕΚΕ

Από το Preconditioning στο Postconditioning στην Κλινική Πράξη

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Τ. ΚΡΕΜΑΣΤΙΝΟΣ

2η Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα



Η πλήρης και οξεία απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών οδηγεί σε νέκρωση του τμήματος του μυοκαρδίου που τροφοδοτείται από τη συγκεκριμένη αρτηρία. Η ταχεία διάνοιξη με θρομβόλυση η αγγειοπλαστική διασώζει το ευρισκόμενο σε κίνδυνο μυοκάρδιο, επιφέρει μείωση της αναδιαμόρφωσης της αριστεράς κοιλίας και μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών. Το 1986 μια ομάδα ερευνητών που αναζητούσε τις ενδοκυττάρια μεταβολές των προιόντων γλυκόλυσης κατά τις διάφορες χρονικές περιόδους ισχαιμίας, διαπίστωσε τυχαία ότι εάν προ της παρατεταμένης ισχαιμίας εφαρμοσθούν βραχεία επεισόδια ισχαιμίας και επαναιμάτωσης, το προκαλούμενο έμφραγμα είναι πολύ μικρότερο συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.¹ Το φαινόμενο ονομάστηκε preconditioning και επιβεβαιώθηκε σε όλα τα πειραματικά μοντέλα που δοκιμάστηκε. Το επόμενο ερευνητικό βήμα ήταν εάν το preconditioning μπορεί να εφαρμοσθεί στον άνθρωπο. Οι αρχικές κλινικές μελέτες ήταν μελέτες παρατηρήσεως και διαπίστωσαν ότι η πρωινή στηθάγχη και η προεμφραγματική που θεωρούνται ως ανάλογα του preconditioning έχουν ευεργετικό αποτέλεσμα στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Ακολούθησαν οι μελέτες προκλητής ισχαιμίας του μυοκαρδίου όπως οι διαστολές του μπαλονιού της αγγειοπλαστικής προ της τελικής διαστολής ή οι επαναλαμβανόμενες δοκιμασίες κοπώσεως ασθενών που επίσης έδειξαν ότι επιτυγχάνεται ευεργετικό αποτέλεσμα.²⁻⁴ Μετά την πρόοδο των ερευνών στο εργαστήριο της βασικής έρευνας όπου ανευρέθησαν οι κατάλληλοι υποδοχείς, οι κατάλληλοι διεγέρτες και οι ενδοκυττάρια μεταβιβαστές που επάγουν τη διαδικασία του preconditioning,^{5,6} ακολού-

θησαν κλινικές μελέτες φαρμακευτικής αναπαραγωγής του preconditioning. Στις πολυκεντρικές μελέτες AMISTAD I⁷ και AMISTAD II⁸ επιβεβαιώθηκε ο ευεργετικός ρόλος της αδενοσίνης και της ακανεσίνης⁹ και στις μελέτες CEASAR 2,¹⁰ IONA¹¹ και SMART¹² της νικορανδίνης. Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των πολυκεντρικών αλλά και μικροτέρων κλινικών μελετών το πρόβλημα με την εφαρμογή του preconditioning στην κλινική πράξη οφείλεται στο ότι δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί ο χρόνος της παρατεταμένης ισχαιμίας και συνεπώς δεν είναι δυνατόν να εφαρμοσθούν κατάλληλα ερεθίσματα προ αυτής. Το 2003 μια ομάδα ερευνητών διεπίστωσε στο ερευνητικό εργαστήριο ότι το έμφραγμα του μυοκαρδίου μειώνεται με την εφαρμογή πολύ βραχέων επεισοδίων ισχαιμίας-επαναιμάτωσης όχι προ της παρατεταμένης ισχαιμίας αλλά αμέσως μετά την διάνοιξη μιας κλειστής αρτηρίας.¹³ Το φαινόμενο αυτό ονομάστηκε postconditioning και μετά από την πρώτη σειρά ερευνητικών μελετών ακολούθησε η αναζήτηση του στον άνθρωπο. Πράγματι όπως το preconditioning έτσι και το postconditioning εφαρμόστηκε με επιτυχία σε μικρές κλινικές μελέτες.^{14,15} Συγκεκριμένα μετά από επιτυχή αγγειοπλαστική και τοποθέτησή σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου οι βραχείες διαστολές του μπαλονιού αμέσως μετά την διάνοιξη της αρτηρίας είχαν ως αποτέλεσμα μικρότερη νέκρωση. Η γνώση του μηχανισμού του preconditioning και αναγνώριση του φαινομένου του postconditioning οδήγησε τους ερευνητές στο συμπέρασμα ότι οι δύο αυτοί μηχανισμοί προστάσις έχουν ως στόχο τη μείωση της βλάβης από επαναιμάτωση, η οποία συμβάλει σημαντικά στην τελική έκταση του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η βλάβη

από επαναιμάτωση μεταξύ των άλλων οφείλεται στη δημιουργία κάποιων πρωτεϊνών που ονομάζονται mitochondrial permeability transition pores (MPTP).¹⁶ Αυτές επιτρέπουν την είσοδο μορίων έως 1500d στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου με αποτέλεσμα την καταστροφή του και συνεπώς το θάνατο του κυττάρου. Τόσο το preconditioning όσο και postconditioning ενεργοποιούν κάποιες αμυντικές κινάσες που φέρονται με την ονομασία reperfusion injury salvage kinases (RISK) οι οποίες εμποδίζουν τη δημιουργία MPTP και έτσι διασώζουν το κύτταρο.¹⁷ Οι κινάσες αυτές είναι η ERKs και η PI3. Ο στόχος της έρευνας είναι η εφαρμογή στην κλινική πράξη παραγόντων που θα ενεργοποιούν τις RISK κινάσες, και θα εμποδίζουν τη διάνοιξη των πόρων του μιτοχονδρίου ή που θα δρουν ταυτόχρονα και στους δύο στόχους. Πειραματικά δεδομένα υπάρχουν για τις δράσεις αυτές. Η ερυθροποιητίνη, η ατορβαστατίνη, το νατριουρητικό πεπτιδίο και άλλα είναι μερικοί από τους παράγοντες που ενεργοποιούν τις RISK, ενώ η κυκλοσπορίνη εμποδίζει την διάνοιξη των μιτοχονδριακών πόρων.¹⁷ Όπως γίνεται αντιληπτό πολλές από τις ουσίες αυτές που χρησιμοποιούνται σε πειραματικό επίπεδο δεν είναι δυνατόν για πρακτικούς και δεοντολογικούς λόγους να δοκιμασθούν στην κλινική πράξη.

Η ευκολότερη χρήση του postconditioning στην καθημερινή πρακτική και η αναγνώριση του κοινού μηχανισμού του με το preconditioning οδήγησε στην γνώση ότι σημαντικό μέρος της τελικής έκτασης του εμφράγματος είναι δυνατόν να περιορισθεί εφόσον προληφθεί ή περιορισθεί η βλάβη της επαναιμάτωσης. Παράλληλα οι δύο αυτοί ενδογενείς μηχανισμοί προστασίας περιορίζουν σημαντικά και την απόπτωση. Αναμένονται πολυκεντρικές μελέτες για την επιβεβαίωση των πειραματικών ευρημάτων και των μικρών κλινικών μελετών.

Βιβλιογραφία

- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-1136.
- Kloner RA, Jennings RB: Consequences of brief ischemia: Stunning, preconditioning and their clinical implications (Part I). *Circulation* 2001; 104: 2981-2989.
- Yellon DM, Downey JM: Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 2003; 83: 1113-1151.
- Iliodromitis EK, Kremastinos DT: From preconditioning to postconditioning: novel interventions in the armory of salvage of the ischemic heart. *Hellenic J Cardiol* 2006; 47: 321-323.
- Iliodromitis EK, Miki T, Liu GS, et al: The PKC activator PMA preconditions rabbit heart in the presence of adenosine receptor blockade: is 5' nucleotidase important? *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 2201-2211.
- Iliodromitis EK, Gaitanaki C, Lazou A, et al: Dissociation of stress-activated protein kinase (p38-MAPK and JNKs) phosphorylation from the protective effect of preconditioning in vivo. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 1019-1028.
- Mahaffey KW, Puma JA, Bardagelata NA, et al: Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1711-1720.
- Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1775-1780.
- Mangano D, Miao Y, Tudor IC, Dietzel C: Investigators of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group; Ischemia Research and Education Foundation (IREF): Post-reperfusion myocardial infarction: long-term survival improvement using adenosine regulation with acadesine. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 206-214.
- Patel DJ, Purcell HJ, Fox KM, et al: Cardioprotection by opening of the KATP channel in unstable angina. Is this a clinical manifestation of myocardial preconditioning? Results of a randomized study with nicorandil. *CESAR 2 investigation. Clinical European studies in angina and revascularization. Eur Heart J* 1999; 20: 51-57.
- The IONA study group: Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269-1275.
- Ota S, Nishikawa H, Takeuchi M, et al: Impact of nicorandil to prevent reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction: Sigmart Multicenter Angioplasty Revascularization Trial (SMART). *Circ J* 2006; 70: 1099-1104.
- Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al: Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H579-588.
- Staat P, Rioufol G, Piot C, et al: Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005; 112: 2143-2148.
- Loukogeorgakis SP, Panagiotidou AT, Yellon DM, Danfield JE, MacAllister RJ: Postconditioning protects against endothelial ischemia-reperfusion injury in the human forearm. *Circulation* 2006; 113: 1015-1019.
- Downey JM, Cohen MV: Reducing infarct size in the setting of acute myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48: 363-371.
- Yellon DM, Hausenloy DJ: Myocardial reperfusion injury. *New Engl J Med* 2007; 357: 1211-1135.