

Kaugisheemiline eelkohastamine – lihtne meetod elundikahjustuse vähendamiseks

Teele Kepler¹, Karl Kuusik², Jaan Eha², Mihkel Zilmer³, Urmas Lepner¹, Joel Starkopf⁴, Jaak Kals^{1,3}

Kaugisheemiline eelkohastamine (KIE) on meetod, mida kasutatakse sihtelundi isheemia-reperfusioonikahjustuse vähendamiseks. Meetod põhineb lühiajaliste isheemia- ja reperfusiooniepisoodide tekitamises, enamasti jäsemetel. KIE kaitsvat mõju ja mehhanisme on uuritud nii loomadel kui ka inimestel. Saadud on paljulubavaid tulemusi eelkõige südame ja neerude, kuid ka teiste elundite kaitses. Kõige rohkem on uuritud KIE rakendamise kasulikkust südameoperatsioonidel ja perkutaansetel koronaarinterventsioonidel, kuid ka kontrastainest põhjustatud nefropaatia vähendamisel. KIE täpsed mehhanismid ei ole teada, kuid on selge, et selles osaleb mitmeid signaalradasid. Uuringutes on leitud roll nii humoraalsetel, neuraalsetel faktoritel kui ka süsteemsel põletikulisel vastusel.

Isheemiline eelkohastamine (IE) on meetod, mis kaitseb sihtelundit isheemia-reperfusioonikahjustuse (IRK) eest. Esimesena kirjeldas isheemilist eelkohastamist 1986. aastal Murry koos kaasautoritega, tehes koertel pärgarterite lühiajalisi sulgemisi (1). Nende arterite varustusosalal, kus teostati otsest isheemilist eelkohastamist, oli arteri lõpliku sulgumise korral infarktiala väiksem. Kaugisheemiline eelkohastamine (KIE) (ingl *remote ischaemic preconditioning*) on viimasel ajal järjest enam uuritud fenomen või meetod, mille korral eemal asetseva koe (peamiselt jäsemel) lühiajaline isheemia suurendab sihtelundi taluvust järgneva kestvama isheemia suhtes. KIE kaitsvat toimet koerte südamele kirjeldas esimest korda 1993. aastal Przyklenk koos kaastöötajatega (2). Esimene inimestel tehtud KIE-uuring toimus 2006. aastal, mil täheldati kaasasündinud südamerikete tõttu tehtud operatsioonidel troponiin I (TnI) taseme langust ning inotropse ravi vajaduse vähenemist pärast operatsiooni (3). Hilisemates KIE-uuringutes on leitud nii loomadel kui ka inimestel, et neerude, maksa, seedetrakti ja skeletilihaste isheemiaepisoodidel on sihtelundit kaitsev toime (4).

ISHEEMIA-REPERFUSIOONIKAHJUSTUSE MEHHAANISM

Haiguste puhul, mis põhjustavad elundis isheemiat (näiteks äge müokardiinfarkt),

on tõestatud elundifunktsiooni säilimise sõltuvust verevarustuse taastamise kiirusest. Samas on isheemilise kahjustuse ulatus sõltuvuses ka organismis eelnevalt esinenud kroonilisest isheemiast, mis toimib kui IE. Kuigi verevoolu taastamine isheemilises elundis on rakusurma ennetamiseks vältimatu, suurendab verevarustuse taastamine (reperfusioon) *per se* elundikahjustust (5). Sellist nähtust nimetatakse IRKks.

Isheemia korral väheneb rakus oksüdatiivne fosforüülimine ning adenosiintrifosfaadi (ATP) ja fosfokreatiini süntees. Selle tagajärjel väheneb ATP ja adenosiindifosfaadi (ADP) vaheline suhe, ATPaas-ist sõltuvadioonpumbad inhibeeruvad ning rakus kuhjuvad kaltsium, naatrium ja vesi. Kompensatoorselt aktiveeruva anaeroobse glükolüüsi käigus käivituvad pH taseme langust kompenseerivad rajad, mille tulemusena kaltsiumi kogus rakus suureneb veelgi. Nende muutustega kaasneb rakusiseste proteaaside aktivatsioon, mis omakorda algatavad apoptootilise kaskaadi ja mitokondriaalse läbilaskvuse suurenemise. Endoteelis suureneb põletikku ja leukotsüütide adhesiooni soodustavate biomolekulide tootmine, süvendades seeläbi koekahjustust reperfusioonifaasis. Need muutused toimuvad minutite jooksul (6), näiteks suudavad kardiomyotsüüdid taluda täielikku verevarustuse puudumist ilma rakukahjustuse tekketa kuni 15 minutit (7).

Eesti Arst 2015; 94(11):661–666

Saabunud toimetusse: 14.07.2015
Avaldamiseks vastu võetud: 27.08.2015
Avaldatud internetis: 18.12.2015

¹ TÜ kirurgiakliinik,
² TÜ kardioloogia kliinik,
³ TÜ bio- ja siirdemeditsiini instituut,
⁴ TÜ anestezioloogia ja intensiivravi kliinik

Kirjavahetajaautor:
Teele Kepler
teele.kepler@gmail.com

Võtmesõnad:
kaugisheemiline eelkohastamine, kardio- ja renoprotektsioon, kardiovaskulaarkirurgia, angiograafia, kontrastainest põhjustatud neerukahjustus

Reperfusiooniga kaasnev rakuvälise pH kiire normaliseerimine põhjustab suure H^+ gradiendi tekke intra- ja ekstratsellulaarse vedeliku vahel, mis tasakaalustatakse Na^+ ja H^+ ning Na^+ ja Ca^{2+} vahetaja abil, suurendades sellega kaltsiumi ülekoormust rakus (6). Rakusise pH normaliseerumine kõrvaldab väiksest pH-st tingitud kaltsiumist sõltuvate proteaaside inhibitsiooni ning kiirendab sellega oluliselt rakukahjustust reperfusiooni algfaasis (7). Lisaks on IRK tekkes oluline roll hapniku reaktiivsetel osakestel (HRO), mis tekivad molekulaarse hapniku juurdepääsu taastamisel isheemilises koes. HROd kurnavad antioksidantset süsteemi, soodustavad põletikumediaatorite teket ja vähendavad lämmastikoksiidi (NO) taset, mistõttu leukotsüütide adhesioon endoteelile suureneb. HROde aktiveerunud tootmine ja NO vähenenud biosaadavus tugevdavad põletikulist reaktsiooni ning põhjustavad mikrovaskulaarse funktsiooni häirumise. Samas võivad reperfusioonil vabanenud põletikumediaatorid põhjustada leukotsüütide vahendatud mikrovaskulaarset kahjustust ka isheemiast puutumata jäänud koes (5).

Kuni 50% müokardiinfarkti suurusest arvatakse olevat põhjustatud IRKst (8). See on tingitud vajaduse leida lihtsasti rakendatav raku- ja elundikaitset käivitav mehhanism, mida oleks võimalik rakendada nii erakorraliste kui ka plaaniliste kirurgiliste operatsioonide või protseduuride käigus elundite IRK vähendamiseks.

KAUGISHEEMILISE EELKOHASTUMUSE MEHHAANISM

KIE mehhanismi avastamisest alates on selle olemasolu suudetud tuvastada lisaks inimesele ka jänestel, rottidel, hiirtel ja sigadel. Eristatakse KIE varajast faasi, mille kaitsev toime saavutatakse paari sekundi jooksul ja mis kestab kuni 3 tundi, ning hilist faasi, mille puhul kaitseefekt ilmneb ja kestab 24–72 tundi pärast eelkohastumuse episoodi (6). Varajases faasis esinevad vahetud muutused müokardi verevarustuses, paraneb koronaarperfusioon, mille toimel vähenevad müokardiinfarkti suurus ja reperfusiooniarütmiate esinemine ning säilib vasaku vatsakese funktsioon. Hilise faasi kardioprotektsioon tuleneb aga valkude sünteesist kardiomyotsüütides ja leukotsüütides (9). Kuigi KIE fenomeni täpsed mehhanismid pole veel teada, eristatakse signaali ülekandumisel humoraalset, neuraalset ja süsteemset rada.

Humoraalse tee korral tekitab isheemiline stiimul bioaktiivsete ainete tootmise, mis satuvad reperfusioonil vereringesse ja avaldavad seeläbi toimet. Isheemiliselt eelkohastatud katseloomalt vere ülekandmisel teisele katseloomale suudeti vähendada müokardiinfarkti suurus kuni 77% (10). Seni on uuritud humoraalse toime mediaatoritena adenosini, bradükiniini, opioidide, kaltsitoniini geeniga seotud peptiidi (CGRP) ja endokannabinoidide rolli, kuid konkreetseid KIE toimet vahendavaid faktoreid ei ole seni suudetud tuvastada.

Neuraalse raja hüpoteesi järgi põhjustavad isheemia käigus toodetud mediaatorid lokaalselt toimides erutuse neuraalsetes aferentsetes teedes, mis avaldavad kardioprotektiivset toimet erinevate eferentsete radade kaudu. Hüpoteesi kinnitavad uuringud, mis näitavad, et aferentse närvi läbilõikel KIE kardioprotektiivset toimet ei teki (11). Lokaalse erutuse tekkes omistatakse mediaatoritest olulisimat rolli adenosiinile, bradükiniinile ja CGRP-le, seega on humoraalne ja neuraalne rada omavahel integreeritud (12).

KIE **süsteemset** põletikuvastast toimet ja seeläbi võimalikku IRK vältimist näitas 2004. aastal Konstantinovi tehtud uuring. Leiti, et KIE järel oli tsütokiine sünteesivate, leukotsüütide kemotaksist, adhesiooni ja migratsiooni mõjutavate, eksotsütoosi, kaasasündinud immuunsust ning apoptoosi suunavate valke kodeerivate geenide aktiivsus vähenenud (13). Hiljem täheldati, et tsütokiinide tase KIE varajases faasis hoopis suureneb ning põletikku soodustavad ja pidurdavad molekulid toimivad ühel ajal. Samuti on leitud, et KIE korral aktiveerub tuumori nekroosifaktori retseptor 1 (TNFR1), mis indutseerib antioksidantse ensüümi – mangaani sisaldava superoksiidi dismutaasi – teket (14).

Rakusisesed rajad on KIE tekitatud kardioprotektsioonis tihedalt omavahel seotud. Signaalraja aktiveerib G-valguga seotud retseptori ligand, milleks võivad olla adenosiin, bradükiniin, opioidid, angiotensiin, endokannabinoidid või NO kinnitumine rakumembraani retseptorile (12). Edasi toimub rakus fosfoinositiid-3-kinaasi (PI3K), valgu Akt (proteiinkinaasi B), endoteeliale NO sünteesi (eNOS), tsüklilise guanosiinmonofosfaadi ja proteiinkinaas G aktivatsioon, mis koos proteiinkinaas C (PKC) aktivatsiooniga viib ATP-st sõltuva mitokondriaalse kaaliumikanali avanemiseni (K-ATP). Aktiveeritud mitokondriaalne K-ATP

depolariseerib mitokondriaalse membraani, vähendab kaltsiumi viimist mitokondrisse ning aitab mitokondrite terviklikkuse säilitamisega vältida raku hukkumist (14). Lisaks mitokondrite membraani stabiliseerimisele osaleb PKC koos tuumafaktor KBga (NF-κB) KIE hilisfaasi vastuse kujundamises geenide aktiivsuse regulatsiooni kaudu (9). Kuna KIE toimega on seotud palju erinevaid omavahel interakteeruvaid molekule, on raske kirjeldada ühtset teooriat, mis ammendavalt seletaks selle fenomeni mehhanismi.

KAUGISHEEMILISE EELKOHASTUMUSE MEHHAANISMI METOODIKA

KIE koosneb lühikestest isheemiaperioodidest, mis vahelduvad reperfusiooniga. Seni ei ole veel lõplikult selge isheemia-reperfusiooni optimaalne kestus ega tsüklite arv. Enim on metoodikat uuritud südamekirurgias. Proovitud on isheemiaperioode 3 kuni 10 minutini. Kõige efektiivsem on 5minutiline isheemia, millele järgneb 5 minutit reperfusiooni ning mille tsüklite arv on 3–4 (15). KIE tsüklitega on südameoperatsioonidel enamasti alustatud koos anesteesia induktsiooniga, mõnikord samal ajal nahalõikega, kuid ka juba enne anesteesiat. Arvestades angiograafilise protseduuri varieeruvat pikkust, on uuringutes aeg esimesest isheemiatsüklist kuni pärgarteri balloondilateerimiseni erinev, ulatudes kohati 120 minutini (16).

Isheemia on uuringutes enamasti saavutatud vereõhu mõõtmise mansetiga, milles kasutatav rõhk on 20–50 mm Hg kõrgem patsiendi süstoolsest vererõhust või 200 mm Hg. Kõhuaordi aneurüsmi resektsooniproteeserimisel on rakendatud ka operatsiooninaegset reiearteri klemmimist. Samas on reiearteri klemmimine üksikutel kordadel tüsistunud alajäseme ägeda isheemiaga, mis on vajanud kirurgilist ravi (17). Analoogete tüsistusi ei esinenud, kui alajäseme arteri suleti vererõhu mõõtmise manseti abil (18). Alajäsemel on lihassmass suurem ning teoreetiliselt võiks seetõttu olla ka KIE efekt rohkem väljendunud. Ühes uuringus täheldati kardioprotektsiooni, kui isheemia tsükleid rakendati nii jalale kui ka käele, kuid ainult käel tehes KIE-l mõju puudus (19). Siiski, arvestades, et alajäsemetes esineb ateroskleroosi oluliselt rohkem kui ülajäsemetes ning seega on tüsistuste tekke oht alajäseme verevarustuse sulgemisel

suurem, on KIE fenomeni enamasti uuritud ülajäseme isheemia abil.

KIE HINDAMISEKS KASUTATUD MARKERID JA MEETODID

KIE mõju südamekahjustuse vähendamisel hinnatakse kardiomarkerite järgi, millest uuringutes on enim kasutatud TnI-d ja TnT-d. Biomarkerite vabanemise vähenemist võib seostada elundi väiksema kahjustusala ja funktsioonihäirega (14). Oluliseks südamekahjustuse näitajaks on ka reperfusiooniarütmiate teke, kusjuures KIE efekt kardiomarkeritele ja arütmiate esinemisele ei pruugi esineda alati koos. Ühes uuringus näidati KIE rakendamisel aortokoronaarse šunteerimise (AKŠ) järgset kodade virvendusarütmia vähenemist 50 protsendilt 14-ni, kuid kardiomarkerite osas olulist muutust ei olnud (20). Üksikutes uuringutes on KIE efekti hinnatud ka südamelihase kahjustusala üksikfootonemissioontomograafia (SPET) uuringuga. Visualiseerivatest uuringutest on infarktiala ning südametöö hindamiseks kasutatud ka ehhokardiograafiat.

Neerukahjustust hinnatakse kliinilises praktikas enamasti seerumi kreatiini ja arvutusliku glomerulaarfiltratsiooni (eGFR) abil. Mõlemal parameetril on mitmeid puuduseid ägeda neerupuudulikkuse diagnoosimises. Seetõttu on KIE uuringutes kasutatud uuemaid neerukahjustuse markereid, näiteks uriini retinooli siduvat valku (RBP) ning neutrofiilide želatinaasiga seotud lipokaliini (NGAL). RBP on madalmolekulaarne valk, mis transpordib retinooli maksast perifeeriasse ning millel on suur tubulaarne tagasiimendumine ja vähene eritumine uriini. RBP taseme tõus viitab proksimaalse tuubuli kahjustusele. NGAL on neeru tuubulites leiduv valk, mis vabaneb neeru tuubulite rakkudest pärast isheemilist või toksilist kahjustust ning mille suurenenud väärtused on verest ja uriinist leitavad juba kahe tunni möödudes. Uute neerukahjustuste markeritena uuritakse KIM-1 (*kidney injury molecule 1*), L-FABP (*liver-type fatty acid binding proteins*), tsüstatiin C (CysC) ning FBLN-1 (fibuliin-1) kasutatavust.

KIE RAKENDAMINE SÜDAMEOPERATSIOONIDEL JA PERKUTAANSETEL KORONAAR-INTERVENTSIOONIDEL (PKI)

KIE uuringutes on sagedasemaks uurin-
gurühmaks plaanilisele AKŠile või PKI-le

minevad patsiendid, kuna nendel operatsioonidel, protseduuridel on südamelihase isheemia paratamatu. Aordi klemmimine südameoperatsioonidel põhjustab üldist isheemiat, mistõttu kahjustada võivad saada ka teised elundid. Oluliseks operatsiooni järgse suremuse põhjuseks on neil haigetel ühe või mitme elundi äge puudulikkus.

Lisaks on isheemia ja elundikahjustuse oht suure koetraumaga kardiovaskulaarsetel operatsioonidel. Koekahjustus põhjustab organismis stressreaktsiooni, mille tagajärjel muutub sümpaatilise ja parasümpaatilise närvisüsteemi toonus ning toimub katehoolamiinide vabanemine, mis viib tahhükardia, hüpertensiooni ja muutusteni vedelikuruumide omavahelises tasakaalus. Lisaks põhjustab äge stressreaktsioon hüperkoagulatsiooni. Põletikuvastus sõltub omakorda operatsiooni ulatusest ning kestusest (21). Kõik see võib viia ägeda elundikahjustuseni, s.o müokardiinfarkti, insuldi, neerupuudlikkuseni. Kaasasündinud südamerikete korral esinev krooniline hüpoksia võib ise põhjustada eelkohastamist ning KIE täiendav rakendamine ei pruugi efekti anda. Lisaks on südameoperatsioonidel erinevad kahjustusmehhanismid, näiteks klapioperatsioonidel lisandub isheemia suurem kudede trauma, mistõttu KIE ei pruugi olla nii tõhus.

Hiljutises uuringus leiti, et südameoperatsioonide puhul vähendas KIE südamelihase kahjustust 26%, kodade virvendusarütmia 50% ning neerukahjustust 48% võrra (22). Samas uuringus täheldati, et veenisisesse glütserültrinitraadi (GTN) manustamisel vähenes südamelihase kahjustus kontrollrühmas, kuid GTNd saanutele KIE-l mõju polnud. See toetab hüpoteesi, et KIE mehhanismis on oluline roll NO-l. Arvatakse, et KIE-l võib olla potentsiaali ka juba käigus oleva ST-elevatsiooniga müokardiinfarkti (14) ja südame-seiskuse (12) prognoosi parandamisel. Kahes metaanalüüsis, mis haarasid nii PKI-d kui ka südameoperatsioone, leiti KIE rakendamisel müokardiinfarkti esinemissageduse vähenemine (23, 24). 2013. aastal avaldas Thiealman juhulikustatud uuringu, milles leiti, et KIE tagab AKŠ-patsientidel periooperatiivse müokardi kaitse ning parandab prognoosi (25). Viimane metaanalüüs ei näidanud suurematel kardiovaskulaarsetel operatsioonidel KIE teostamise korral olulist kasu sellistes kliinilistes sündmustes nagu surm, müokardiinfarkt, neerupuudulikkus,

haiglaravi kestus, insult ning mesenteriaalishemia (26). Samal aastal avaldatud metanalüüsis leiti, et PKI eel tehtud KIE vähendab müokardiinfarkti ning ägeda neerupuudulikkuse (ÄNP) esinemist (16).

2013. aastal avaldatud ülevaates selle hetkeni tehtud 25 teise faasi KIE uuringu kohta leiti, et 13 uuringut näitasid olulist kardioprotektsiooni, 5 uuringus leiti KIE-l olevat positiivne kaitse, kuigi statistiliselt olulist erinevust ei saavutatud, 7 uuringus kasu puudus või kirjeldati isegi müokardi kahjustuse suurenemist (27).

Praegu on käimas kaks suuremat uuringut: RIPHeart Study (kaugisheeliline eelkohastamine kardiokirurgias, *Remote Ischaemic Preconditioning for Heart Surgery*), kus uuritakse kehaväliselt vereringet vajavaid südameoperatsioone, ning ERICCA (kaugisheelilise eelkohastamise mõju kliinilistele tulemusnäitajatele AKŠi puhul, *Effect of Remote Ischaemic Preconditioning on Clinical Outcomes in CABG Surgery*), kus hinnatakse KIE efektiivsust AKŠile koos klapi vahetusega või ilma.

Südameoperatsioonidel tekib tüsistusena äge neerupuudulikkus (ÄNP) kuni 40%-l patsientidest ning 1–5% vajab seejuures neeruasendusravi, mille korral on suremus 60%. Senistes uuringutes on KIE efektiivsuse kohta neerupuudulikkuse vähendamisel saadud vastuolulisi tulemusi. Venugopal jt ei leidnud südame klapi vahetusoperatsioonide juhulikustatud uuringus, et KIE vähendaks ÄNP esinemist (28). Zimmermanni jt korraldatud uuringus oli osalejate arv oluliselt suurem ning KIE-l leiti olevat südameoperatsioonide järel mõju nii absoluutse kui ka suhtelise riski vähendamisel (29). Arvatakse, et KIE on kasulik eelkõige neile, kellel on mõõdukas kuni suur risk ÄNP tekkeks (14).

KIE KASUTAMINE VERESOONTEKIRURGIAS

Seni on tehtud kolm KIE uuringut avatud kõhuaordi aneurüsmi resektsioonproteesimise ning üks kõhuaordi aneurüsmi endovaskulaarse stentproteesimise (EVAR, ingl *endovascular aneurysm repair*) kohta. Avatud operatsioone hõlmanud uuringutes leiti märkimisväärne troponiin I sisalduse, müokardiinfarkti ning neerukahjustuse vähenemine (30), lisaks kirjeldati KIE soodsat toimet nii kopsu- ja soolekahjustuse kui ka süsteemse põletikuvastuse vähendamisele (31). Samal ajal ei täheldatud ühes

väiksema mahuga uuringus KIE-l mõju nefroproteksioonile (17). KIE kasutamisel EVARi korral leiti neerukahjustuse markerite madalam tase, kuid neerupuudulikkuse esinemises erinevust polnud (32).

Praeguseks on inimestel tehtud üks unearterite endarterektoomiate korral KIE efektiivsuse uuring, kus südamelihase kahjustuse markerites erinevust ei leitud; leiti vaid statistiliselt mitteoluline erinevus ühes neuroloogilises parameetris (33). Loomadel on KIE efektiivsus neuroproteksioonis selgemat kinnitust leidnud: nimelt on näidatud, et KIE rakendamisel rottidele on kujunev insuldiala väiksem (34).

Käimas on uuring SAVES (kaitse perioperatiivsete vaskulaarsete tüsistuste eest, *Shields Against Vascular Events in Surgery*), millega hinnatakse KIE mõju suurtel veresoonteoperatsioonidel (unearterite endarterektomia, kõhuaordi aneurüsmi resektsoonproteeserimine, EVAR, alajäseme arterite revaskularisatsioon), kuid ka selle rakendatavust operatsioonimeeskonna poolt (35).

KAUGISHEEMILINE EELKOHASTUMUS KUI KONTRASTAINEST PÕHJUSTATUD NEFROPAATIA ENNETUSMEETOD

Joodi sisaldavast kontrastainest indutseeritud neerukahjustus (KIN) on kliinilises praktikas esinev tüsistus, mis ohustab patsiente, kellele diagnostilise või raviprotseduuri käigus manustatakse parenteraalselt kontrastainet. KINi seostatakse suure suremuse, pikenenud haiglaravi ja dialüüsivajadusega (36). On leitud, et üldrahvastikus on KINi risk alla 2%, kuid suure riskiga patsientidel 20–30% (37). KINi diagnostiliseks kriteeriumiks peetakse seerumi kreatiniini taseme tõusu 44,2 µmol/l võrra või 25% algtasemest, enamasti mõõdetuna 48 tundi pärast protseduuri. Hoolimata pre- ja postangiograafilise hüdreerimise ning vähese osmolaarsusega joodi sisaldavate kontrastainete kasutamisest KINi ennetava meetodina, on KINi juhtumid püsivalt sagedased.

KIEd kui KINi võimalikku väheinvasiivset ennetusmeetodit on viimase paari aasta jooksul üha enam uuritud. Whittakeri 2011. aastal avaldatud uuringus suudeti retrospektiivselt tõestada KIE kaitsvat toimet KINi suhtes PKI käigus (38). 2012. aastal leiti, et ka KIE tekitamisel läbi ülajäseme on KINi teket ennetav toime (39). Mentingi

korraldatud uuringu põhjal võib eeldada KIE kaitsvat toimet eelkõige suure ja väga suure KINi riskiga patsientidel (40), kuid KIE kaitsvat mõju on näidatud varem ka KINi mõõduka riski korral (41). Praegu on käimas kaks suuremat uuringut, mille eesmärk on selgitada KIE võimalikku rolli KINi ennetuses (42, 43).

KOKKUVÕTE

KIE fenomeni on uuritud juba üle 20 aasta, IE fenomeni veelgi kauem. Senistes inimuuringutes on keskendunud pigem KIE fenomeni idee tõestamisele. Täpsed KIE mehhanismid pole veel selged, kuid tuvastatud on mitmeid osalevaid faktoreid (humoraalsed, neuraalsed, süsteemsed). KIE fenomeni suhtes uuritud patsientide hulk on väike ja tehtud uuringud on olnud heterogeensed, mistõttu on raskendatud üldistuste tegemine kliinilise kasu kohta. Viimastel aastatel on aga järjest enam välja toodud fenomeni rakenduslik potentsiaal. Tegemist on odava ja mitteinvasiivse meetodiga, mida on kerge teostada ning millel pole seni täheldatud olulisi kõrvaltoimeid. Kõige rohkem on KIE positiivset toimet hinnatud kardio- ja nefroproteksioonis, kuid üha enam on KIE tõhusust hakatud uurima ka laiemalt. Praegu on pooleli mitmeid uuringuid, mille avaldamise järel on loodetavasti võimalik paremini otsustada KIE kasutamise otstarbekuse üle igapäevases kliinilises praktikas.

SUMMARY

Remote ischaemic preconditioning – a simple method to reduce injury in target organs

Teele Kepler¹, Karl Kuusik², Jaan Eha², Mihkel Zilmer³, Urmas Lepner¹, Joel Starkopf⁴, Jaak Kals^{1,3}

Remote ischaemic preconditioning (RIPC) is a method used to reduce ischaemic-reperfusion injury in target organs. The method comprises short-term episodes of ischaemia, mostly of the extremities. The protective effect and mechanisms of RIPC have been studied in animals as well as in humans. In the latter, promising results have been demonstrated, especially for the heart and kidneys, but also for protection of other organs. The benefits of RIPC have been studied most extensively in cardiovas-

¹ Surgery Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

² Cardiology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

³ Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia,

⁴ Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Teele Kepler
teele.kepler@gmail.com

Keywords: remote ischaemic preconditioning, cardioprotection and renal protection, cardiovascular surgery, angiography, contrast-induced nephropathy

cular surgery and percutaneous coronary interventions. Recently, the efficiency of RIPC has been noted in reducing contrast-induced nephropathy and in emergency procedures. The exact mechanisms of RIPC are not known, but it is clear that several different pathways are involved. The role of humoral and neural factors, as well as of the inflammatory response, has been demonstrated in several studies.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124–36.
2. 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.
3. Cheung MM, Kharbada RK, Konstantinov IE, et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2277–82.
4. Crimi G, Pica S, Raineri C, et al. Remote ischemic post-conditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1055–63.
5. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol* 2012;298:229–317.
6. Sanada S, Komuro I, Kitakaze M. Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: preconditioning, postconditioning, and translational aspects of protective measures. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301:H1723–41.
7. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part I. *Circulation* 2001;104:2981–9.
8. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;357:1121–35.
9. Costa JF, Fontes-Carvalho R, Leite-Moreira AF. Myocardial remote ischemic preconditioning: From pathophysiology to clinical application. *Rev Port Cardiol* 2013;32:893–904.
10. Dickson EW, Lorbar M, Porcaro WA, et al. Rabbit heart can be 'preconditioned' via transfer of coronary effluent. *Am J Physiol* 1999;277:2451–7.
11. Ding YF, Zhang MM, He RR. Role of renal nerve in cardioprotection provided by renal ischemic preconditioning in anesthetized rabbits. *Sheng Li Xue Bao* 2001;53:7–12.
12. Gill R, Kuriakose R, Gertz ZM, Salloum FN, Xi L, Kuckerja RC. Remote ischemic preconditioning for myocardial protection: update on mechanisms and clinical relevance. *Mol Cell Biochem* 2015;402:41–9.
13. Konstantinov IE, Arab S, Kharbada RK, et al. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics* 2004;19:143–50.
14. Zarbock A, Van Aken H, Schmidt C. Remote ischemic preconditioning and outcome: shall we all have an intermittent tourniquet? *Curr Opin Anaesthesiol* 2015;28:165–71.
15. Xin P, Zhu W, Lij, et al. Combined local ischemic postconditioning and remote preconditioning recapitulate cardioprotective effects of local ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;298:1819–31.
16. Pei H, Wu Y, Wei Y, Yang Y, Teng S, Zhang H. Remote ischemic preconditioning reduces perioperative cardiac and renal events in patients undergoing elective coronary intervention: a meta-analysis of 11 randomized trials. *PLoS One* 2014;9:e115500.
17. Walsh SR, Sadat U, Boyle JR, et al. Remote ischemic preconditioning for renal protection during elective open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: randomized controlled trial. *Vasc Endovascular Surg* 2010;44:334–40.
18. Healy DA, Clarke Moloney M, McHugh SM, Grace PA, Walsh SR. Remote ischaemic preconditioning as a method for perioperative cardioprotection: concepts, applications and future directions. *Int J Surg* 2014;12:1093–9.
19. Wu Q, Gui P, Wu J, et al. Effect of limb ischemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing mitral valve replacement surgery – a randomized controlled trial. *Circ J* 2011;75:1885–9.
20. Slagsvold KH, Rognmo O, Hoydal M, Wisloff U, Wahba A. Remote ischemic preconditioning preserves mitochondrial function and influences myocardial microRNA expression in atrial myocardium during coronary bypass surgery. *Circ Res* 2014;114:851–9.

21. Cardinale F, Chinellato I, Caimmi S, et al. Perioperative period: immunological modifications. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24:3–12.
22. Candilio L, Malik A, Ariti C, et al. Effect of remote ischaemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing cardiac bypass surgery: a randomised controlled clinical trial. *Heart* 2015;101:185–92.
23. Alreja G, Bugano D, Lotfi A. Effect of remote ischemic preconditioning on myocardial and renal injury: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Invasive Cardiol* 2012;24:42–8.
24. Brevoord D, Kranke P, Kuijpers M, Weber N, Hollmann M, Preckel B. Remote ischemic conditioning to protect against ischemia-reperfusion injury: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e42179.
25. Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, doubleblind, controlled trial. *Lancet* 2013;382:597–604.
26. The Remote Preconditioning Trialists Group, Healy DA, Khan WA, et al. Remote preconditioning and major clinical complications following adult cardiovascular surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;176:20–31.
27. Ovize M, Thibault H, Przyklenk K. Myocardial conditioning: opportunities for clinical translation. *Circ Res* 2013;113:439–50.
28. Venugopal V, Laing CM, Ludman A, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on acute kidney injury in nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a secondary analysis of 2 small randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2010;56:1043–9.
29. Zimmerman RF, Ezeanuna PU, Kane JC, et al. Ischemic preconditioning at a remote site prevents acute kidney injury in patients following cardiac surgery. *Kidney Int* 2011;80:861–7.
30. Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E, et al. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Circulation* 2007;116:198–105.
31. Li C, Li YS, Xu M, et al. Limb remote ischemic preconditioning for intestinal and pulmonary protection during elective open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2013;118:842–52.
32. Walsh SR, Boyle JR, Tang TY, et al. Remote ischemic preconditioning for renal and cardiac protection during endovascular aneurysm repair: a randomized controlled trial. *J Endovasc Ther* 2009;16:680–9.
33. Walsh SR, Nouraei SA, Tang TY, et al. Remote ischemic preconditioning for cerebral and cardiac protection during carotid endarterectomy: results from a pilot randomized clinical trial. *Vasc Endovasc Surg* 2010;44:434–9.
34. Su B, Dong H, Ma R, Zhang X, Ding Q, Xiong L. Cannabinoid 1 receptor mediation of spinal cord ischemic tolerance induced by limb remote ischemia preconditioning in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:1409–16.
35. Healy D, Clarke-Moloney M, Gaughan B, et al. Preconditioning shields against vascular events in surgery (SAVES), a multicentre feasibility trial of preconditioning against adverse events in major vascular surgery: study protocol for a randomised control trial. *Trials* 2015;16:185.
36. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of contrast medium induced percutaneous intervention. *Circulation* 2002;105:2259–64.
37. Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006;113:1799–806.
38. Whittaker P, Przyklenk K. Remote-conditioning ischemia provides a potential approach to mitigate contrast medium induced reduction in kidney function: a retrospective observational cohort study. *Cardiology* 2011;119:145–50.
39. Er F, Nia AM, Dopp H, et al. Ischemic preconditioning for prevention of contrast medium induced nephropathy: randomized pilot RenPro Trial (Renal Protection Trial). *Circulation* 2012;126:296–303.
40. Menting TP, Sterenberg TB, de Waal Y, et al. Remote ischemic preconditioning to reduce contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50:527–32.
41. Igarashi G, Iino K, Watanabe H, Ito H. Remote ischemic preconditioning alleviates contrast induced acute kidney injury in patients with moderate chronic kidney disease. *Circ J* 2013;77:3037–44.
42. Bell RM, Rear R, Cunningham J, Dawnay A, Yellon DM. Effect of remote ischaemic conditioning on contrast-induced nephropathy in patients undergoing elective coronary angiography (ERICIN): rationale and study design of a randomised single-centre, double-blind placebo-controlled trial. *Clinical Research in Cardiology* 2014;103:203–9.
43. Moretti C, Cavallero E, D'Ascenzo F, et al. The EUROpean and Chinese cardiac and renal Remote Ischemic Preconditioning Study (EURO-CRIPS): study design and methods. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16:246–52.