

# Inhibitory reperfuzyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego — kolejny milowy krok w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych?

Radosław Kręcki, Maria Krzemińska-Pakuła, Jarosław D. Kasprzak

II Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Wczesna reperfuzja za pomocą przeszłokornej angioplastyki wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) czy trombolizy ma decydujące znaczenie w przywracaniu homeostazy, co skutkuje przywróceniem metabolizmu tlenowego, a tym samym — ograniczeniem powierzchni martwicy. Mimo swych niewątpliwych korzyści, leczenie reperfuzyjne, z wyjątkiem czysto teoretycznych sytuacji, w których poprzedza epizod niedokrwienia, także prowadzi do nieodwracalnych zmian w miokardium. Wśród postulowanych hipotez wymienia się przede wszystkim zaburzenia wewnątrzkomórkowej homeostazy jonów wapniowych, wpływ reaktywnych form tlenu, ostrą reaktywną odpowiedź zapalną czy przesunięcia w łańcuchu przemian metabolicznych reperfundowanych kardiomiocytów. Eksperymentalne obserwacje nad wpływem różnych substancji chemicznych w prewencji szkód, które są udziałem leczenia reperfuzyjnego, przyczyniły się do przeprowadzenia wielu dużych prób klinicznych, w których szukano potwierdzenia ich przydatności w codziennej praktyce klinicznej. Optymalizacja kardioprotekcyjnych strategii terapeutycznych z wykorzystaniem nowych substancji (inhibitory czynnika  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ , peptydowe pochodne fibryny, inhibitory proteaz) jest niezwykle obiecującym kierunkiem we współczesnej kardiologii.

*Choroby Serca i Naczyń 2008, 5 (2), 81–86*

**Słowa kluczowe:** reperfuzja, uszkodzenie kardiomiocytów, zapobieganie

## WPROWADZENIE

Destabilizacja blaszki miażdżycowej w tętnicy nasierdziowej, prowadząca do nagłego zaburzenia równowagi między zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen a podażą tlenu i tym samym do powstania nieodwracalnych szkód w miokardium, to najczęstszy patomechanizm

ostrych zespołów wieńcowych [1]. Nagła okluzja jednej z dużych gałęzi tętnicy wieńcowej prowadzi do fizjologicznych i metabolicznych zmian, które pojawiają się już w ciągu kilku sekund po zatrzymaniu przepływu krwi. Na przykład, w eksperymentalnych badaniach zmiana metabolizmu z tlenowego na beztlenową glikolizę następuje już po 8 sekundach zamknięcia tętnicy [2]. Spontanicznie, wraz ze zmianami metabolizmu komórkowego, kurczliwość kardiomiocytów ulega znacznemu upośledzeniu, a obniżenie potencjału błon komórkowych jest odzwierciedlone w krzywej EKG. Stężenie kinazy kreatynowej, głównego źródła wysokoenergetycznych fosforanów,

**Adres do korespondencji:**  
lek. Radosław Kręcki  
II Katedra i Klinika Kardiologii  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
ul. Książkiewicza 1/5, 91–347 Łódź  
e-mail: rkrecki@gazeta.pl

maleje bardzo szybko — po 30 sekundach niedokrwienia jej zapasy są wyczerpane już w 90% [3]. Następstwem przemian beztlenowych jest wzrost stężenia produktów glikolizy, takich jak: glukozy-6-fosforanu, glukozy-1-fosforanu, mleczanów; maleją zapasy tkankowego glikogenu. Śródkomórkowe pH maleje, z kolei wzrost ładunku osmotycznego prowadzi do obrzęku komórek. Wczesna reperfuza przy użyciu przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) czy trombolizy ma decydujące znaczenie w przywracaniu homeostazy, co skutkuje przywróceniem metabolizmu tlenowego i tym samym ograniczeniem powierzchni martwicy. Rola możliwie wczesnego przywrócenia przepływu krwi przez naczynie wieńcowe jest bezdyskusyjna, ponieważ zaawansowanie przemian beztlenowych, w tym stężenie produktów glikolizy, jest funkcją czasu [4]. Mimo swych niewątpliwych korzyści, leczenie reperfuzyjne, z wyjątkiem czysto teoretycznych sytuacji, w których poprzedza epizod niedokrwienia, także prowadzi do nieodwracalnych zmian w miokardium.

### **PATOFIZJOLOGIA REPERFUZYJNEGO USZKODZENIA MIOKARDIUM**

Choć mechanizm reperfuzyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego nie jest do końca zrozumiały, wśród postulowanych hipotez wymienia się przede wszystkim: zaburzenia wewnątrzkomórkowej homeostazy jonów wapnia, wpływ reaktywnych form tlenu, ostrą reaktywną odpowiedź zapalną czy przesunięcia w łańcuchu przemian metabolicznych reperfundowanych kardiomiocytów [5–9]. Konsekwencją omawianego zjawiska jest śmierć komórek, które w stadium ostrego niedokrwienia często były jeszcze zdolne podjąć funkcje życiowe. Dodatkowo, przywrócenie przepływu przez naczynie nasierdziowe z wydłużonym okresem okluzji nierzadko wiąże się z upośledzonym napływem krwi na obwód tętnicy (*no-reflow phenomenon*) uzależnionym od dysfunkcji śródbłonna, obrzękiem śródkomórkowym czy aktywacją neutrofilii, potęgowanym najczęściej przez obwodową mikroembolizację [10]. Pośrednią, kliniczną manifestacją reperfuzji jest często hipotensja, krótkotrwałe nasilenie dolegliwości bólowych, obniżenie odcinka ST w zapisie EKG oraz najrozmaitsze zaburzenia rytmu i przewodnictwa.

### **GOSPODARKA WAPNIOWA**

Niedokrwienie zaburza homeostazę gospodarki wapniowej komórek miokardium, potęgowaną w trakcie re-

perfuzji. Deficyt tlenowy wzmacnia aktywność pompy jonowej  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  oraz doprowadza do otwarcia kanałów wapniowych typu L, prowadząc w konsekwencji do przeładowania kardiomiocytów jonami wapnia. Przywrócenie przepływu krwi przez naczynie, uruchamiające mechanizmy wyrównujące zakwaszone środowisko wewnątrzkomórkowe (pompa jonowymienna  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ), wzmacnia zjawisko kumulacji jonów wapnia w kardiomiocyty ( $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ ). Efektem omawianego zjawiska jest aktywacja wewnątrzkomórkowych proteaz, destabilizacja błony komórkowej i śmierć komórki [11–12].

Wyniki pierwszych prób przełożenia wiedzy na praktykę, pochodzące z badań eksperymentalnych, w których podawano antagonistów wapnia w prewencji reperfuzyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego, były bardzo obiecujące [13]. Leki te, przez ograniczanie wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia, nasilanie metabolizmu mitochondrialnego oraz bardziej efektywne wykorzystanie energii pochodzącej z hydrolizy wysokoenergetycznych fosforanów, zapobiegały ogłuszeniu miokardium, zmniejszały akumulację neutrofilii i tym samym ograniczały obszar objęty martwicą [14]. Niestety, dane pochodzące z badań eksperymentalnych nie przełożyły się na praktykę kliniczną. W jednym z największych z zakresu tej problematyki badań (znanym pod akronimem DATA [*Intravenous Diltiazem in Acute Myocardial Infarction Diltiazem as Adjunctive Therapy to Activase Trial*]), w którym pacjentom w sposób losowy podawano dożylnie diltiazem lub placebo w ostrym okresie zawału serca leczonego trombolitykiem, nie wykazano korzyści terapii antagonistą wapnia w ograniczaniu obszaru martwicy czy po poprawie funkcji skurczowej (globalnej czy odcinkowej) lewej komory [15].

### **POMPA $\text{Na}^+/\text{H}^+$**

Jednym z metabolicznych następstw beztlenowego metabolizmu niedotlenionego kardiomiocyta jest obniżenie pH środowiska wewnątrzkomórkowego. Konsekwencją omawianego zjawiska jest aktywacja mechanizmów przeciwdziałających nadmiernej kumulacji jonów wodorowych w cytoplazmie. Odbywa się to w głównej mierze za pośrednictwem pompy  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , która uczestniczy w transporcie wymiennym jonów sodowych za wodoro-we (co, na zasadzie błędnego koła, potęguje dysharmonię gospodarki wapniowej, o czym wspomniano wyżej) [16]. Zastosowanie inhibitorów tej pompy czysto teoretycznie ogranicza reperfuzyjne uszkodzenie kardiomiocytów. Zainteresowaniu tą strategią terapeutyczną w prewencji

reperfuzyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego sprzyjał fakt, że wyniki badań eksperymentalnych były bardzo obiecujące [17]. Przełożenie teorii na praktykę i tym razem nie przyniosło jednak pokładanych w tym nadziei. W jednym z największych z zakresu tej problematyki prospektywnych badań II fazy, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (ESCAMI, *Evaluation of the Safety and Cardioprotective effects of eniporide in Acute Myocardial Infarction*), w sposób losowy pacjentom z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST podawano inhibitor pompy  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  — eniporid (50, 100, 150 i 200 mg) lub placebo we wlewie dożylnym 10 minut przed reperfuzją. Stosowanie eniporidu nie ograniczało obszaru martwicy, nie wpływało na funkcję lewej komory ani nie poprawiała krótko- i długoterminowego rokowania. Jedynie grupa pacjentów z późną reperfuzją (> 4 h od początku bólu), która otrzymała 150 mg eniporidu, odniosła niewielką korzyść pod postacią ograniczenia objawów niewydolności serca (klasa Killipa  $\geq 2$ ) po jednym tygodniu obserwacji w porównaniu z placebo [18]. Analogiczne rezultaty uzyskano w innych badaniach (m.in. *Caldaret in ST Elevation MI* [CASTEMI]), w których inhibitor pompy  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  podawano po epizodzie niedokrwienia [19–20]. Jedynie w badaniu *Guard during ischemia against necrosis* (GUARDIAN) subgrupa chorych poddanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego, która otrzymała inhibitor pompy  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  — cariporid w prewencji niedokrwienia (przed planowanym zabiegiem), odniosła istotną statystycznie korzyść pod postacią zmniejszenia obszaru martwicy [21].

### REAKTYWNA ODPOWIEDŹ ZAPALNA

Przywrócenie przepływu krwi przez zamknięte naczynie prowadzi do reaktywnej odpowiedzi zapalnej, która jest wyzwalana przez reaktywne formy tlenu, aktywowane neutrofile, dopełniacz oraz przez dysfunkcję śródbłonna. Adhezja immunokompetentnych komórek do śródbłonna w obszarze objętym niedokrwieniem upośledza dodatkowo przepływ krwi (*no-reflow*), potęgując na zasadzie błędnego koła odpowiedź zapalną [22]. Strategie ograniczania reperfuzyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego przez tłumienie odpowiedzi zapalnej, mimo ugruntowanych podstaw patofizjologicznych, rozczarowały. Nie odnotowano znamiennych korzyści w zakresie zmniejszenia obszaru martwicy, funkcji lewej komory czy liczby zdarzeń klinicznych w obserwacji krótko- i długoterminowej u pacjentów, którzy otrzymywali przeciwutleniacze (rekombinowaną, ludzką dysmutazę nadtlenkową czy

edarawon — zmiatacz wolnych rodników) [23–24]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach, w których głównym punktem wychwytu w tłumieniu odpowiedzi zapalnej były immunokompetentne komórki multipotencjalne (m.in. *Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction 9 Trial* [TAMI-9], *Collaborative Organization for RheothRx Evaluation* [CORE], FESTIVAL, RAPSODY) oraz aktywowane formy dopełniacza, w tym głównie C5 (*Compliment Inhibition in Myocardial Infarction treated with Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty* [COMMA], *Compliment Inhibition in Myocardial Infarction treated with Thrombolytics* [COMPLY], APEX AMI z zastosowaniem monoklonalnego przeciwciała anty C5 — pexelizumabu) [25–31].

### ADENOZYNA

Ze względu na plejotropizm działania w zakresie tłumienia odpowiedzi zapalnej duże nadzieje wiązano z zastosowaniem adenozyiny. Substancja ta hamuje powstawanie reaktywnych form tlenu i aktywację komórek immunokompetentnych, stabilizuje funkcję śródbłonna, usprawnia mikrokrążenie, a na drodze farmakologicznego hartowania kardiomiocytów wykazuje właściwości przeciwniedokrwienne [32]. W badaniu *Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine* [AMISTAD], w którym 246 pacjentom losowo podawano adenozyinę wraz z lidokainą lub placebo w trakcie leczenia trombolitycznego, jedynie osoby, u których niedokrwienie było zlokalizowane na ścianie przedniej, odniosły istotne statystycznie korzyści w postaci zmniejszenia obszaru zawału [33]. W badaniach *Myocardial Infarction Study of Adenosine II* [AMISTAD-II] oraz *AT-Tenuation by Adenosine of Cardiac Complications* [ATTACC], w którym badaną grupę ograniczono tylko do osób z lokalizacją niedokrwienia na ścianie przedniej, nie udało potwierdzić się wymiernych korzyści po podaniu adenozyiny pod postacią redukcji pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych. Odnotowano jedynie nieistotny statystycznie trend w kierunku ograniczenia obszaru martwicy [34–35]. Dzięki swym właściwościom przeciwzapalnym oraz wpływowi rozkurczowemu na mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych adenozyina ogranicza zjawisko *no-reflow*, zmniejszając tym samym wtórne niedokrwienie kardiomiocytów. W jednym z pilotażowych badań (54 pacjentów) dowieńcowe podanie adenozyiny w trakcie przezskórnej reperfuzji wiązało się z istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) redukcją zjawiska *no-reflow*, co bezpośrednio przekładało się na poprawę funkcji skurczowej lewej komory oraz ograniczenie zdarzeń sercowo-naczyniowych

w obserwacji krótkoterminowej [36]. Reasumując, adenozyzna nie spełniła pokładanych w niej nadziei w zakresie ograniczania obszaru nieodwracalnych zmian w reperfundowanym mięśniu sercowym. Jej potencjalne korzyści w prewencji reperfuzyjnego uszkodzenia kardiomiocytów, czyli zastosowanie adenozyzny przed epizodem niedokrwienia (np. w trakcie zabiegów pomostowania aortalno-wieńcowego), wymaga dalszych badań.

### TRIMETAZYDYNA, NIKORANDIL, ENALAPRILAT

Wśród substancji badanych pod kątem ograniczania niekorzystnych następstw reperfuzji znalazły się także leki metaboliczne (trimetazydyna, nikorandil) oraz inhibitory konwertazy angiotensyny (enalaprilat). Żadna z tych substancji nie przyniosła korzyści pod postacią ograniczenia obszaru martwicy czy poprawy funkcji skurczowej lewej komory [37–39].

### OĞŁUSZENIE I HARTOWANIE KARDIOMIOCYTÓW

Wśród licznych farmakologicznych prób okielznania zjawiska reperfuzyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego dużym zainteresowaniem cieszą się ostatnio metody z wykorzystaniem mechanicznej modulacji reperfuzji, w oparciu o znane od lat 70. zjawiska oğłuszenia i hartowania kardiomiocytów.

Zrozumienie istoty problemu wymaga kilku słów wprowadzenia. Braunwald zdefiniował oğłuszenie miokardium jako „przedłużoną, będącą efektem reperfuzji po epizodzie niedokrwienia, dysfunkcję żywej tkanki”. Po przywróceniu przepływu krwi żywotne miokardium wymaga wielu godzin, niekiedy dni do przywrócenia pełnej zdolności w pełnieniu swych funkcji. Zjawisko oğłuszenia jest efektem uwolnienia dużego ładunku wolnych rodników tlenowych w kilku pierwszych minutach reperfuzji, co oznacza, że także należy do zjawisk związanych z reperfuzyjnym uszkodzeniem mięśnia sercowego. Krótkie, następujące po sobie epizody niedokrwienia miokardium uruchamiają liczne mediatory, w tym: receptory adenozynowe, adenozyne, izoformę  $\epsilon$  kinazy C, zależne od ATP kanały potasowe, jak również rodniki tlenowe pełniące w tym przypadku paradoksalnie ochronną rolę, wywołując tym samym silny, kardioprotekcyjny efekt zwany hartowaniem. Zjawisko prowadzi do ograniczenia obszaru martwicy pierwotnie objętego niedokrwieniem i podwyższa próg oporności kardiomiocytów na przyszłe epizody ograniczania dopływu krwi do tkanki [1, 40]. Tą problematyką zajął się niedawno Zhao i wsp. [41], który dowiódł, że

obszar objęty martwicą miokardium u psów zmniejszył się pod wpływem hartowania uprzednio niedokrwionego fragmentu tkanki mięśnia sercowego. Staat i wsp. [42] badali efekt hartowania u 30 pacjentów z zawałem serca. W swojej pracy wykazali wyraźną enzymatycznie redukcję obszaru martwicy oraz poprawę perfuzji miokardium [42]. Te obiecujące wyniki wymagają jednak weryfikacji w dużych, randomizowanych próbach klinicznych.

### INHIBITORY CZYNNIKA JĄDROWEGO NF $\kappa$ B

Drugim, niezwykle obiecującym, kierunkiem badań nad opanowaniem zjawiska reperfuzyjnego uszkodzenia miokardium stały się substancje blokujące ekspresję czynnika jądrowego NF  $\kappa$ B. Odkryta w 1986 roku proteina jest zaangażowana w regulację transkrypcji ponad 200 kluczowych dla homeostazy komórki genów. Reperfuzja zwiększa aktywację czynnika NF  $\kappa$ B w kardiomiocytach, czego następstwem jest osłabienie ekspresji antyapoptotycznych genów oraz wzrost stężeń cytokin prozapalnych i wolnych rodników tlenowych. W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach nad zastosowaniem inhibitorów czynnika NF  $\kappa$ B ograniczono obszar martwicy mięśnia sercowego w trakcie reperfuzji [43, 44]. Niecierpliwie oczekiwane są próby kliniczne z zastosowaniem tych substancji.

### DLACZEGO WCIAĞ BEZ PRZEŁOMU?

Mimo ugruntowanych patofizjologicznych podstaw próby przeniesienia wiedzy teoretycznej w prewencji progresji nieodwracalnych zmian miokardium w trakcie reperfuzji na praktykę kliniczną w większości przypadków bardzo rozczarowują. Jaka jest przyczyna rozbieżności między patofizjologią, wynikami badań eksperymentalnych *in vivo* a praktyką kliniczną?

Po pierwsze, obiektem badań klinicznych w większości przypadków są osoby w wieku średnim lub starszym, z licznymi współistniejącymi chorobami, które mogą niwelować efekty kardioprotekcyjnych strategii terapeutycznych. Epizod niedokrwienia, w przeciwieństwie do prób eksperymentalnych, bardzo rzadko jest pierwszą w życiu pacjenta manifestacją choroby wieńcowej. Chorzy trafiający na ostry dyżur hemodynamiczny często przyjmują różne leki potencjalnie wchodzące w interakcje z substancjami badanymi w prewencji reperfuzyjnego uszkodzenia miokardium. Także leki rutynowo podawane tym pacjentom, takie jak heparyny czy blokery receptora płytkowego IIb/IIIa, mogą wpływać na ostateczny efekt inhibitorów reperfuzyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego między



innymi poprzez oddziaływanie na komórki immunokompetentne i wydzielane przez nie chemokiny. Dodatkowo, blokery receptora IIb/IIIa usprawniają mikrokrążenie, co sugeruje, że leki te mogą mieć właściwości przeciwzapalne [44]. Oprócz tego efekty działania takich substancji, jak inhibitory pompy  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  czy adenozyne, mogą być maskowane przez rutynowo podawane pacjentom w trakcie hospitalizacji w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych  $\beta$ -adrenolityki, statyny, antagoniści wapnia czy inhibitory konwertazy angiotensyny [45].

Po drugie, najważniejsze determinanty, takie jak obszar martwicy, jej lokalizacja, czas niedokrwienia czy metoda reperfuzyj, nie podlegają kontroli w badaniach klinicznych, w przeciwieństwie do modułów eksperymentalnych, w których badacz ma pełną kontrolę nad scenariuszem zdarzeń. Większość danych pochodzących z badań na zwierzętach dotyczy lokalizacji na ścianie przedniej mięśnia sercowego, całkowitej i nagłej okluzji tętnicy wieńcowej i równie nagłego przywrócenia przepływu krwi po czasie mieszczącym się w większości przypadków w przedziale 30–90 minut. Przeniesienie do praktyki klinicznej tak sprecyzowanych kryteriów kwalifikujących chorego do aplikacji leku jest niemożliwe.

Po trzecie, dostępne techniki reperfuzyj nigdy nie osiągną ideału modeli eksperymentalnych. Rewaskularyzacja drogą przezskórną (przezskórna angioplastyka wieńcowa [PTCA, *percutaneous coronary angioplasty*]) wiąże się z wieloma komplikacjami, takimi jak: mikro- i makroembolizacja obwodowa, zamknięcie nieistotnych hemodynamicznie kolaterali zaopatrywanej tętnicy w trakcie implantacji stentu naczyniowego, dyssekcja naczynia. Jeszcze gorzej jest w przypadku leczenia trombolitycznego, w przypadku którego nigdy nie można być pewnym jego skuteczności. Fakt ten ma wiele bardzo istotnych następstw, w tym meritum omawianej problematyki, czyli czy i w jakim stężeniu badana substancja dotrze do celu.

## PODSUMOWANIE

Podsumowując, eksperymentalne obserwacje nad wpływem różnych substancji chemicznych w prewencji szkód, jakie są udziałem leczenia reperfuzyjnego, przyczyniły się do przeprowadzenia wielu dużych prób klinicznych, w których szukano potwierdzenia ich przydatności w codziennej praktyce klinicznej. Niestety, rezultaty tych badań w większości przypadków bardzo rozczarowały. Przeniesienie do praktyki opartych na twardych patofizjologicznych podstawach modułów eksperymentalnych jest

bardzo trudne, wręcz niemożliwe. Niewątpliwie, optymalizacja kardioprotekcyjnych strategii terapeutycznych z wykorzystaniem nowych substancji (inhibitory czynnika  $\text{NF } \kappa\text{B}$ , peptydowe pochodne fibryny, inhibitory proteaz) pozostaje wielkim wyzwaniem współczesnej medycyny.

## PIŚMIENNICTWO

- Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. Coronary blood flow and myocardial ischemia. W: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Wyd. 7. Elsevier Saunders, Philadelphia: 1075–1101.
- Jennings R.B., Murry C.E., Steenbergen C.Jr i wsp. Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation* 1990; 82: 2–12.
- Jennings R.B., Schaper J., Hill M.L. i wsp. Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury: changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure. *Circ. Res.* 1985; 56: 262–278.
- Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989; 79: 441–444.
- Kaname M., Richmond W.J., Jutta S. i wsp. Progression of myocardial necrosis during reperfusion of ischemic myocardium. *Circulation* 1998; 97: 795–804.
- Jordan I.E., Zhao Z.Q., Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia — reperfusion injury. *Cardiovasc. Res.* 1999; 43: 860–878.
- Dirksen M.T., Laarman G.J., Simoons M.L. i wsp. Reperfusion injury in humans: a review of clinical trials on reperfusion injury inhibitory strategies. *Cardiovasc. Res.* 2007; 74: 343–355.
- Collard C.D., Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations and prevention of ischemia — reperfusion injury. *Anesthesiology* 2001; 43: 860–878.
- Miura T. Does reperfusion induce myocardial necrosis? *Circulation* 1990; 82: 1070–1072.
- Reffelmann T., Kloner R.A. The "no-reflow" phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* 2002; 87: 162–168.
- Schafer C., Ladilov Y., Insete J. i wsp. Role of the reserve mode of the  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  exchanger in reoxygenation induced cardiomyocyte injury. *Cardiovasc. Res.* 2001; 51: 241–250.
- Ambrosio G., Tritto I. Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications. *Am. Heart J.* 1999; 138: 69–75.
- Campbell C.A., Kloner R.A., Alker K.J. i wsp. Effect of verapamil on infarct size in dogs subjected to coronary artery occlusion with transient reperfusion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986; 8: 1169–1174.
- Fujiwara H., Asmraf M., Millard R. i wsp. Effects of diltiazem, a calcium channel inhibitor, in retarding cellular damage produced during early myocardial ischemia in pigs: a morphometric and ultrastructural analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1984; 3: 1427–1437.
- Theroux P., Gregoire J., Chin C. Intravenous Diltiazem in Acute Myocardial Infarction Diltiazem as Adjunctive Therapy to Activase (DATA) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 620–628.
- Karmazyn M., Gan X.T., Humphreys R.A. i wsp. The myocardial  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger: structure, regulation and its role in heart disease. *Circ. Res.* 1999; 85: 777–786.
- Avkiran M. Rational basis for use of sodium-hydrogen exchange inhibitors in myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 10G–18G.
- Zeymer U., Suryapranata H., Monassier J.P. i wsp. The  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  Exchange Inhibitor Eniporide as an Adjunct to Early Reperfusion Therapy for Acute Myocardial Infarction Results of the Evaluation of the Safety and Cardioprotective Effects of Eniporide in Acute Myocardial Infarction (ESCAMI) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 1644–1650.
- Bär F.W., Tzivoni D., Dirksen M.T. i wsp. Results of the first clinical study of adjunctive CAldaret (MCC-135) in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the randomized multicentre CASTEMI study. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2516–2523.

20. Rupprecht H.-J., vom Dahl J., Terres W. i wsp. Cardioprotective effects of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange inhibitor cariporide in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing direct PTCA. *Circulation* 2000; 101: 2902–2908.
21. Theroux P., Chaitman B.R., Danchin N. i wsp. Inhibition of the sodium-hydrogen exchanger with cariporide to prevent myocardial infarction in high-risk ischemic situations: main results of the GUARDIAN trial. *Circulation* 2000; 102: 3032–3038.
22. Black S.C. In vivo models of myocardial ischemia and reperfusion injury: application to drug discovery and evaluation. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 2000; 43: 153–167.
23. Flaherty J.T., Pitt B., Gruber J.W. i wsp. Recombinant human superoxide dismutase (h-SOD) fails to improve recovery of ventricular function in patients undergoing coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1982–1991.
24. Tsujita K., Shimomura H., Kawano H. i wsp. Effects of edaravone on reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 481–484.
25. Wall T.C., Califf R.M., Blankenship J. i wsp. Intravenous fluosol in the treatment of acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction 9 Trial. TAMI-9 Research Group. *Circulation* 1994; 90: 114–120.
26. Collaborative Organization for RheothRx Evaluation (CORE). Effects of RheothRx on mortality, morbidity, left ventricular function, and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 192–201.
27. Rusnak J.M., Kopecky S.L., Clements I.P. i wsp. An anti-CD11/CD18 monoclonal antibody in patients with acute myocardial infarction having percutaneous transluminal coronary angioplasty (the FESTIVAL study). *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 482–487.
28. Tanguay J.F., Krucoff M.W., Gibbons R.J. i wsp. Efficacy of a novel P-selectin antagonist, rPSGL-Ig for reperfusion therapy in acute myocardial infarction: the RAPSODY trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 108: 2387–2392.
29. Granger C.B., Mahaffey K.W., Weaver W.D. i wsp. Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the COMplement inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty (COMMA) trial. *Circulation* 2003; 108: 1184–1190.
30. Mahaffey K.W., Granger C.B., Nicolau J.C. i wsp. Effect of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to fibrinolysis in acute myocardial infarction: the COMplement inhibition in myocardial infarction treated with thrombolysis (COMPLY) trial. *Circulation* 2003; 108: 1176–1183.
31. APEX AMI Investigators: Armstrong P.W., Granger C.B., Adams P.X. i wsp. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 43–51.
32. Toombs C.F., McGee S., Johnston W.E. i wsp. Myocardial protective effects of adenosine. Infarct size reduction with pretreatment and continued receptor stimulation during ischemia. *Circulation* 1992; 86: 986–994.
33. Mahaffey K.W., Puma J.A., Barbagelata N.A. i wsp. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction STudy of Adenosine (AMISTAD) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1711–1720.
34. Ross A.M., Gibbons R.J., Stone G.W. i wsp. A randomized, double-blinded, 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.
35. Quintana M., Hjemdahl P., Sollevi A. i wsp. Left ventricular function and cardiovascular events following adjuvant therapy with adenosine in acute myocardial infarction treated with thrombolysis, results of the ATTenuation by Adenosine of Cardiac Complications (ATTACC) study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 59: 1–9.
36. Marzilli M., Orsini E., Marraccini P. i wsp. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2154–2159.
37. The EMIP-FR Group. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. European Myocardial Infarction Project-Free Radicals. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1537–1546.
38. Kurz T., Schafer U., Dendorfer A. i wsp. Effects of intracoronary low-dose enalaprilat as an adjunct to primary percutaneous transluminal coronary angiography in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 1351–1357.
39. Sakata Y., Kodama K., Komamura K. i wsp. Salutary effect of adjunctive intracoronary nicorandil administration on restoration of myocardial blood flow and functional improvement in patients with acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1997; 133: 616–621.
40. Zhao Z.Q., Vinten-Johansen J. Postconditioning: reduction of reperfusion-induced injury. *Cardiovasc. Res.* 2006; 70: 200–211.
41. Zhao Z.Q., Covera J.S., Halkos M.E. i wsp. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003; 285: H579–H588.
42. Staat P., Rioufol G., Piot C. i wsp. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005; 112: 2143–2148.
43. Brown M., McGuinness M., Wright T. i wsp. Cardiac-specific blockade of NF- $\kappa$ B in cardiac pathophysiology: differences between acute and chronic stimuli in vivo. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 289: H466–H476.
44. Marzocco S., Di Paola R., Autore G. i wsp. Calpain inhibitor I reduces intestinal ischemia-reperfusion injury in the rat. *Shock* 2004; 21: 38–44.
45. Lemos J.A., Antman E.M., Gibson C.M. i wsp. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI-14 trial. *Circulation* 2000; 101: 239–243.
46. Tiefenbacher C.P., Kapitzka J., Dietz V. i wsp. Reduction of myocardial infarct size by fluvastatin. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003; 285: H59–H64.