

Postconditioning — czy modyfikowana reperfuzja może poprawić wyniki pierwotnej angioplastyki wieńcowej?

Postconditioning — can the modified reperfusion improve the results of primary coronary angioplasty?

Aleksander Araszkiwicz, Marek Grygier, Maciej Lesiak, Stefan Grajek

I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań

WSTĘP

Najsukuteczniejszą metodą terapii zawału serca (MI) jest jak najszybsze udrożnienie zamkniętej tętnicy dożawałowej (IRA). Wprowadzenie skutecznego leczenia reperfuzyjnego — najpierw fibrynolizy, a następnie pierwotnej angioplastyki wieńcowej — doprowadziło do ograniczenia martwicy mięśnia sercowego i zmniejszenia śmiertelności w ostrej fazie MI [1]. Jednak otwarcie IRA, szybkie przywrócenie przepływu i doprowadzenie do natychmiastowej reperfuzji okazało się „mieczem obosiecznym”. Gwałtowny napływ krwi do wcześniej niedokrwionego obszaru uruchamia wiele niekorzystnych mechanizmów patofizjologicznych prowadzących do nasilenia martwicy miocytów nadal żywotnych na końcu trwania okresu niedokrwienia i poszerzenia strefy zawałowej [2–4]. Zjawisko to nazwano uszkodzeniem niedokrwienno-reperfuzyjnym (IRI). Na podstawie badań przeprowadzonych na modelu zwierzęcym oceniono, że IRI jest odpowiedzialne nawet za ok. 50% ostatecznego obszaru MI [5]. Poszukiwanie możliwych do zastosowania w praktyce klinicznej sposobów zmniejszania IRI, i tym samym dalszego ograniczenia martwicy mięśnia sercowego, stało się w dobie gwałtownego rozwoju kardiologii interwencyjnej szczególnie ważne. Wiadomo bowiem, że obszar martwicy oraz będący jego konsekwencją obszar i stopień przebudowy lewej komory są czynnikami determinującymi rokowanie pacjenta [6].

Metoda hartowania przez niedokrwienie (*preconditioning*) opisana w przełomowej pracy przez Murryego i wsp. [7] wymaga przygotowania serca zanim dojdzie do niedokrwienia, co praktycznie wyklucza jej użycie w ostrym MI. Próby farmakologicznego ograniczenia IRI dotychczas charakteryzują się niewielką skutecznością, choć udokumentowano skuteczność stosowania adenozyiny podczas pierwotnej an-

gioplastyki i fibrynolizy [8–10]. Pojawiły się także doniesienia o skuteczności stosowania cyklosporyny A i inhibitorów kinazy białkowej C w zapobieganiu uszkodzeniu poreperfuzyjnemu [11]. Inną obiecującą metodą zapobiegania IRI wydaje się modyfikacja reperfuzji (przerywana reperfuzja) — *postconditioning* (POSTCON).

MECHANIZMY USZKODZENIA NIEDOKRWIENNO-REPERFUZYJNEGO

W momencie niedokrwienia spowodowanego zamknięciem IRA dochodzi do licznych zjawisk patofizjologicznych związanych z odcięciem dostępu kardiomiocytów do tlenu i glukozy. Spada ilość wewnątrzkomórkowego ATP, zaburzone zostają funkcje pomp jonowych i enzymów (m.in. SERCA, *sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium transporting ATP-ase*), rośnie przepuszczalność błon komórkowych i stężenie wapnia wewnątrzkomórkowego [12–14]. We wczesnej fazie niedokrwienia aktywacja fosfolipaz powoduje niszczenie lipidów błony komórkowej i wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, które wywierają toksyczny wpływ na metabolizm komórki. W przestrzeni pozakomórkowej i wewnątrz komórki spada pH w wyniku akumulacji jonów H⁺ (m.in. w wyniku gromadzenia się nadmiaru kwasu mlekowego), natomiast rośnie osmolalność na skutek akumulacji wewnątrzkomórkowej substancji osmotycznie czynnych [12–14]. Komórki, które nie zginęły w wyniku przedłużającego się niedokrwienia, rozwijają wiele mechanizmów adaptacyjnych. Jednak gwałtowny napływ krwi do obszaru niedokrwionego (reperfuzja) powoduje nagłą zmianę środowiska zewnątrzkomórkowego i wywołuje niekorzystne zmiany metaboliczne. Reperfuzja prowadzi do szybkiej korekcji pH i wymywania związków purynowych (adenozyiny) z przestrzeni zewnątrz-

Adres do korespondencji:

lek. Aleksander Araszkiwicz, I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań, tel: +48 61 854 91 46; faks: +48 61 854 90 94, e-mail: aaraszkiwicz@interia.pl

Praca wpłynęła: 03.09.2011 r. Zaakceptowana do druku: 04.01.2012 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

komórkowej. Zmniejszenie stężenia jonów H^+ w przestrzeni pozakomórkowej aktywuje błonowy wymiennik Na^+/H^+ i doprowadza do zwiększenia stężenia jonów sodu w komórce. Wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia Na^+ powoduje zahamowanie odkomórkowego transportu Ca^{2+} przez wymiennik Na/Ca , a nawet jego odwrócenie, co nasila wewnątrzkomórkową akumulację jonów Ca^{2+} i w konsekwencji aktywację licznych enzymów i aparatu kurczliwego, prowadząc do skurczu kardiomiocytu we wczesnej fazie reperfuzji [2–4]. Istotnym składnikiem IRI jest również naciek zapalny i obrzęk komórek, gwałtowne pogorszenie funkcji śródbłonna oraz mikrozakrzepica w naczyniach mikrokrążenia, która doprowadza do zjawiska braku przepływu (*no-reflow*) mimo udrożnienia tętnicy nasierdziejowej [15]. Gwałtowna reperfuzja wywołuje również stres oksydacyjny na skutek napływu utlenowanej krwi i aktywacji komórek zapalnych. Aktywne formy tlenu (wolne rodniki tlenowe — ROS) powodują peroksydację lipidów błony komórkowej i uszkodzenie licznych enzymów wewnątrzkomórkowych, a także DNA [2–4, 16]. Ponadto nasila się przepuszczalność dla jonów Ca^{2+} i przeładowanie komórki wapniem.

Wymienione mechanizmy (przeładowanie jonami wapnia, wzrost ROS, korekcja pH) prowadzą, w ciągu kilku minut po gwałtownej reperfuzji, do przedłużonego otwarcia nieselektywnego kanału w wewnętrznej błonie mitochondrialnej — mPTP (*mitochondrial permeability transition pore*) [17, 18]. Megakanał mPTP odgrywa centralną i kluczową rolę w zjawisku uszkodzenia poreperfuzyjnego. Co istotne, otwarcie tego kanału jest możliwe przy $pH > 7,4$, a zatem utrzymanie kwaśnego pH sprzyja jego zamknięciu, a gwałtowna korekcja (jak w czasie reperfuzji) przedłużającemu się otwarciu. Otwarcie kanału powoduje głębokie i zwykle nieodwracalne zmiany w bioenergetyce mitochondriów i komórki oraz powoduje uruchomienie mechanizmów prowadzących do nekrozy i apoptozy kardiomiocytów. Gwałtowny wzrost przepuszczalności błony mitochondrialnej dla jonów i cząsteczek ($> 1,5$ kDa) prowadzi do obrzęku macierzy, zaniku błonowych gradientów elektrochemicznych i zerwania wewnętrznej błony mitochondrialnej. Następuje rozprężenie fosforylacji, utrata ATP i NAD^+ , wyciek jonów Ca^{2+} , a w konsekwencji rozpad mitochondrium. Na skutek zmniejszenia potencjału oksydoredukcyjnego dochodzi do dodatkowej produkcji wolnych rodników tlenowych (RIRR, *ROS induced ROS release*) oraz wycieku proapoptotycznych enzymów, jak cytochrom C [18, 19]. Cytochrom C wiąże się z Apaf-1 (*apoptotic protease activating factor-1*) i prokaspazą 9, tworząc kompleks zwany apoptosomem, który aktywuje kaskadę kaspaz i w konsekwencji powoduje apoptozę miocytu [19]. Powyższe mechanizmy prowadzą do szybkiej martwicy wielu dotychczas żywych kardiomiocytów i gwałtownego poszerzenia strefy zawałowej z wszystkimi konsekwencjami klinicznymi. Zapobieganie otwarciu mPTP wydaje się zatem kluczowym mechanizmem wszystkich strategii cytoprotekcyjnych chroniących przed IRI.

MODYFIKACJA REPERFUZJI (POSTCONDITIONING)

Pierwsze doniesienia o możliwości zmniejszenia uszkodzenia uprzednio niedokrwionego obszaru poprzez modyfikowanie tempa i składu napływającej krwi pochodzi z przełomu lat 80. i 90. ubiegłego wieku [20–22]. Początkowo zastosowanie kontrolowanej reperfuzji ograniczało się do kardiochirurgii i różnych metod wlewu roztworów kardioplegicznych. Od 1992 r. w laboratoriach Vintent-Johansona pracowano nad koncepcją reperfuzji przerywanej krótkimi okresami niedokrwienia [23]. Początkowe protokoły nie potwierdzały skuteczności tej metody (5-min okresy reperfuzji i niedokrwienia). Jednak w 2003 r. Zhao i wsp. [24] udokumentowali na modelu zwierzęcym u psów skuteczność przerywanych epizodów niedokrwienia i reperfuzji zastosowanych już po przedłużonym zamknięciu IRA. Tętnicę zstępującą przednią podwiązywano na 60 min, a następnie dokonywano przerywanych okresów reperfuzji i ponownego zamknięcia tętnicy (3×30 s). Uzyskano redukcję rozmiarów MI w porównaniu z grupą kontrolną aż o 44%. Dla takiego postępowania przyjęto termin *postconditioning* (POSTCON), przez analogię z opisanym wcześniej hartowaniem przez niedokrwienie (*preconditioning*). Już 2 lata po pionierskich odkryciach Zhao i wsp. [24] dokonano pierwszych klinicznych prób zastosowania modyfikowanej reperfuzji u chorych leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową [25]. Badania prowadzone początkowo na niewielkich liczebnie grupach pacjentów były obiecujące. Stosowano kilka różnych algorytmów przerywanej reperfuzji: 3×30 s, 3×60 s, 4×30 s, 2×90 s. Wykazywano, że takie postępowanie zmniejsza obszar MI mierzony wyrzutem markerów martwicy (CPK, CK-MB, troponiny sercowej) oraz poprawia funkcję mięśnia sercowego (SPECT, normalizacja odcinka ST w elektrokardiogramie, MBG, ostatnio CMR). Ostatnio przeprowadzone badania kliniczne nie potwierdziły jednak cytoprotekcyjnego efektu POSTCON i osłabiły nieco entuzjazm dla tej metody. Rezultaty dotychczasowych badań klinicznych z zastosowaniem POSTCON przedstawiono w tabeli 1 [25–34].

MECHANIZMY DZIAŁANIA POSTCON

Istnieją dwie postulowane drogi, na jakich może działać POSTCON. Po pierwsze, wykazano (działanie pośrednie), że modyfikacja reperfuzji (zmniejszenie gwałtownego napływu krwi do niedokrwionego obszaru) wpływa na ważne mediatory letalnego uszkodzenia poreperfuzyjnego, zmniejszając stres oksydacyjny, gwałtowne wymywanie adenozy, szok osmotyczny i wewnątrzkomórkowe przeładowanie jonami wapnia. POSTCON poprawia również czynność śródbłonna, ogranicza apoptozę kardiomiocytów, zmniejsza naciekanie neutrofilów i opóźnia przywrócenie obojętnego pH [2, 3, 35–37]. Po drugie (działanie bezpośrednie), POSTCON jest silnym impulsem uruchamiającym szlak RISK (*reperfusion injury salvage kinases*) zwany szlakiem kinaz przeżycia [2, 3, 17, 24].

Tabela 1. Wyniki badań klinicznych skuteczności POSTCON w ograniczeniu reperfuzyjnego uszkodzenia serca

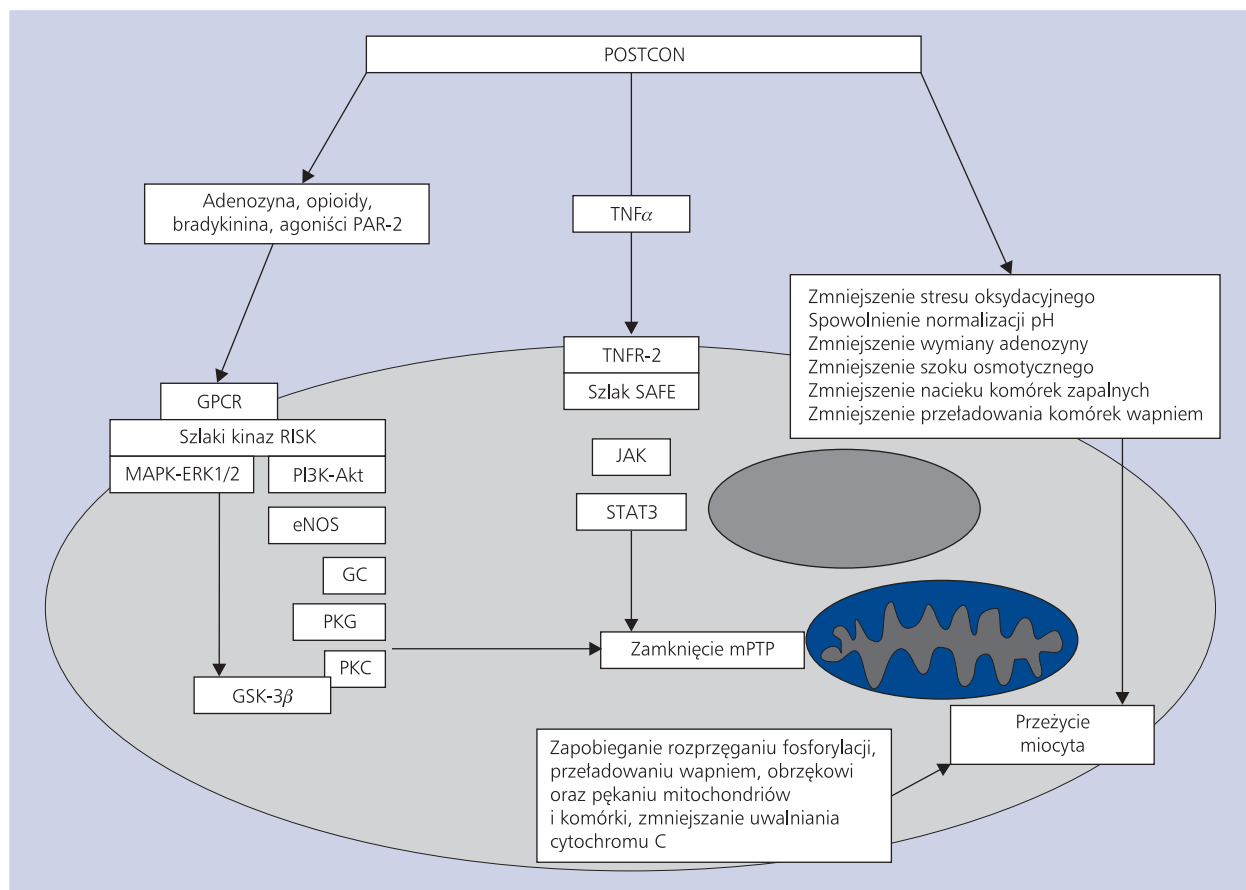
Badanie	Rok	Grupa POSTCON/ /kontrolna (n)	Czas niedokrwienia [h]	Protokół parametry	Oceniene parametry wielkości zawału	Inne
Laskey i wsp. [25]	2005	10/7	5,7	2 × 90 s	CPK max (p = NS)	Poprawa ST res Poprawa CFVR
Staat i wsp. [28]	2005	14/16	5,3	4 × 60 s	36% spadek CPK po 72 h	Poprawa ST res Poprawa MBG
Ma i wsp. [29]	2006	47/47	6,6	3 × 30 s	Spadek CPK i CK-MB (p = NS)	Poprawa WMSI Poprawa funkcji śródbłonna
Yang i wsp. [30]	2007	23/18	5,2	3 × 30 s	27% spadek CPK po 72 h	27% poprawa w SPECT, poprawa LVEF, WMSI
Thibault i wsp. [27]	2008	17/21	4,7	4 × 60 s	40% spadek CPK, 47% spadek Tnl	39% poprawa w SPECT, poprawa LVEF, WMSI
Laskey i wsp. [26]	2009	12/12	3,8	2 × 90 s	Spadek CPK max	Poprawa ST res Poprawa CFVR
Zhao i wsp. [31]	2009	24/25/26	5,8	3 × 30 s/ /3 × 60 s	Spadek Tnl (60 s > 30 s > grupa kontrolna)	Poprawa LVEF (echokardiografia), zmniejszenie apoptozy
Lønborg i wsp. [32]	2010	59/59	4,0	4 × 30 s	Spadek TnT (p = NS)	19% redukcja strefy zawałowej w CMR (3 miesiące) Poprawa klasy NYHA
Sörensson i wsp. [33]	2010	38/38	3,0	4 × 60 s	TnT i CK-MB (p = NS)	Lepsza LVEF CMR
Freixa i wsp. [34]	2011	39/40	4,0	4 × 60 s	Tnl większa w grupie POSTCON (p = 0,05)!	Większa strefa zawału w grupie POSTCON (CMR)!

CPK — kinaza keratynowa; CK-MB — frakcja MB kinazy keratynowej; CMR — rezonans magnetyczny serca; CVFR — rezonans przepływu wieńcowego; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; MBG — *Myocardial Blush Grade*; NS — bez istotności statystycznej ($p < 0,05$); NYHA — klasyfikacja wg *New York Heart Association*; SPECT — tomografia emisyjna pojedynczego fotonu; ST res — normalizacja odcinka ST w elektrokardiogramie; Tnl — troponina I; TnT — troponina T; WMSI — wskaźnik zaburzeń kurczliwości

Modyfikacja reperfuzji powoduje wzrost w przestrzeni pozakomórkowej ligandów endogennych, takich jak adenozyina, opioidy, bradykinina i agonistów PAR-2 (*protease activated receptor-2*), które działając na specyficzne receptory błonowe (GPCR, *G-protein-coupled receptors*), powodują uruchomienie wielu szlaków sygnałowych, w tym przede wszystkim szlaku kinaz MAPK-ERK1/2 (MAPK, *mitogen activated protein kinase*; ERK1/2, *extracellular signal regulated kinase 1/2*) oraz PI3K/Akt (PI3K, *phosphoinositide 3 kinase*). Prowadzą one do aktywacji GSK-3 β (GSK3 β , *glycogen synthase kinase 3 β*), a w konsekwencji do zamknięcia kluczowych kanałów mPTP w błonie mitochondrialnej, co zapewnia przeżycie komórkom [17, 18, 36]. Receptor adenozynowy był pierwszym receptorem typu GPCR, który powiązano z POSTCON. Yang i wsp. [30] zauważyli, że zmniejszenie strefy zawałowej zapewniane przez POSTCON było zniesione w obecności 8-p-sulfonyloteofiliny — nieswoistego antagonisty receptorów ade-

nozynowych. W innym badaniu Kin i wsp. [37] zaobserwowali, że POSTCON powoduje zahamowanie wymywania adenozyiny powstającej podczas IRI w sercach mysich, co wiązało się z większą aktywacją receptorów adenozynowych. Wydaje się więc, że adenozyina jest kluczowym ligandem związanym z efektem POSTCON.

Ostatnio odkryto również inne alternatywne szlaki przeżycia aktywowane pod wpływem POSTCON. Najważniejszy z nich to szlak SAFE (*survivor activating factor enhancement*). POSTCON powoduje umiarkowany i przejściowy wzrost uwalniania TNF α , we wczesnej fazie reperfuzji. Cytokina ta, działając przez swój receptor TNFR-2, aktywuje czynnik transkrypcyjny STAT-3 (*signal transducer and activator of transcription-3*) i w rezultacie również przyczynia się do uszczelnienia receptorów mPTP [38]. Lecerda i wsp. [39] zaobserwowali, że ochronny efekt POSTCON jest zniesiony w sercach mysich, które genetycznie pozbawiono (*knockout*)



Rycina 1. Proponowane mechanizmy ochronnego działania POSTCON. Działanie bezpośrednie obejmuje aktywację szlaku kinaz RISK (*reperfusion injury salvage kinases*) i szlaku SAFE (*survivor activating factor enhancement*). Działanie pośrednie polega na hamowaniu wymywania z przestrzeni pozakomórkowej związków purynowych (adenozyny), opóźnieniu normalizacji pH, normalizacji gospodarki wapniowej i zapobieganiu tworzeniu się wolnych rodników tlenowych. Mechanizmy te prowadzą do zamknięcia kluczowego kanału mPTP w błonie mitochondrium; PAR-2 — *protest activated receptor-2*; GPCR — *G-protein coupled receptor*; MAPK — *mitogen activated protein kinase*; ERK1 — *extracellular signal regulated kinase1*; PI3K — *phosphoinositide 3 kinase*; GSK-3 β — *glycogen synthase kinase 3 β* ; mPTP — *mitochondrial permeability transition pore*; TNF α — *tumour necrosis factor α* ; TNFR-2 — *tumour necrosis factor α receptor 2*, JAK — *Janus kinase*; STAT-3 — *signal transducer and activator of transcription-3*, eNOS — *śródbłonkowa syntaza tlenku azotu*, GC — *cyklaza guanylowa*, PKC — *kinaza białkowa C*, PKG — *kinaza białkowa G*

genów TNF α , TNFR-2 i czynnika transkrypcyjnego STAT-3. Szczegółowo mechanizmy ochronnego działania POSTCON przedstawiono na rycinie 1.

OGRODNICZENIA I UWAGI PRAKTYCZNE

Czy zatem POSTCON ma szansę na stałe wejść do praktyki klinicznej? Jego zaletą wydaje się łatwość aplikacji podczas pierwotnej angioplastyki wieńcowej. Dalszych badań wymaga jednak ocena skuteczności klinicznej POSTCON w ograniczeniu strefy zawałowej i jej przełożenie na tzw. twarde punkty końcowe (zgony, powtórne MI, hospitalizacje z powodu niewydolności serca, udary mózgu, powtórne rewaskularyzacje). Ostatnio przeprowadzone badania nie tylko bowiem nie wykazały redukcji obszaru MI w grupie, u której zastosowano POSTCON, ale nawet po-

większenie strefy martwicy (zwiększone uwalnianie tropoiny I oraz zmiany w CMR) [33, 34]. Heusch [40] w swoim komentarzu do jednej z tych prac zwraca uwagę, że zjawisko POSTCON zostało pierwotnie zaobserwowane w zdrowych sercach zwierząt podczas eksperymentów i nie wiadomo, czy czynniki kliniczne, takie jak: hipercholesterolemia, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość, przerost lewej komory czy wreszcie użycie niektórych leków, jak beta-adrenolityki, statyny lub doustne leki przeciwcukrzycowe nie wpływają istotnie na skuteczność POSTCON. Zwraca również uwagę na mikro- i makrozatorowość, do których mogło dojść w wyniku poszerzania balonu w miejscu zamknięcia IRA (*culprit lesion*). Wydaje się jednak, że sposobem na uniknięcie tego typu problemów jest poszerzenie balonu (inflacje i deflacje, np. 4 × 60 s lub 4 × 30 s)

powyżej miejsca niedrożności z użyciem minimalnego ciśnienia koniecznego jedynie do czasowego zablokowania przepływu krwi. Obecnie w ośrodku autorów jest realizowana próba kliniczna badająca skuteczność POSTCON u chorych, którzy wcześniej byli poddani trombektomii aspiracyjnej i stosowali inhibitor IIb/IIIa. W ten sposób ocenia się ewentualne dodatkowe korzyści kliniczne z techniki POSTCON u chorych z MI z uniesieniem odcinka ST (STEMI) optymalnie leczonych reperfuzyjnie. Należy również opracować optymalny protokół POSTCON, tzn. zbadać, ile razy i jak długo powinno się wykonywać cykle przerwanej reperfuzji. Na podstawie dotychczasowych badań wydaje się, że modyfikowana reperfuzja może przynieść korzyści chorym z ostrym STEMI wysokiego ryzyka, z dużym obszarem niedokrwienia (proksymalne zamknięcia dużych tętnic wieńcowych) oraz z czasem niedokrwienia poniżej 3–4 h, czyli u tych osób, u których wciąż zachował się stosunkowo duży obszar żywotnego miokardium w obrębie unaczynienia IRA [33].

Ostateczne potwierdzenie kardioprotekcyjnej roli POSTCON i powszechne wprowadzenie tej metody jako standardu do zabiegów pierwotnej angioplastyki wieńcowej wymaga zatem przeprowadzenia dalszych badań klinicznych, wieloośrodkowych, na większych grupach pacjentów i z wykorzystaniem różnych protokołów.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Kelly CE, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*, 2003; 361: 13–20.
- Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*, 2007; 13: 1121–1135.
- Yetgin T, Manintveld OC, Duncker DJ, van der Giessen WJ. Postconditioning against ischemia reperfusion injury: ready for wide application in patients? *Neth Heart J*, 2010; 28: 389–392.
- Verma S, Fedak PW, Weisel RD et al. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation*, 2002; 105: 2332–2336.
- Matsamura K, Jeremy RW, Shaper J, Bechor LC. Progression of myocardial necrosis during reperfusion of ischemic myocardium. *Circulation*, 1998; 97: 795–804.
- Gibbons RJ, Valeti VS, Aვაო PA et al. The quantification of infarct size. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 1533–1542.
- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986; 74: 11124–11136.
- Downey JM, Cohen MV. Why do we still not have cardioprotective drugs? *Circ J*, 2009; 73: 1171–1177.
- Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMIS-TAD-II). *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 1775–1780.
- Grygier M, Araszkievicz A, Lesiak M et al. New method of intracoronary adenosine injection to prevent microvascular reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2011; 107: 1131–1133.
- Piot C, Croisille P, Staat P et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2008; 359: 473–481.
- Jennings RB, Schaper J, Hill ML et al. 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 WJ, Jutta S et al. Progression of myocardial necrosis during reperfusion of ischemic myocardium. *Circulation*, 1998; 97: 795–804.
- Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The no-reflow phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*, 1974; 54: 1496–1508.
- Jordan IE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia — reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 1999; 43: 860–878.
- Hausenloy DJ, Ong SB, Yellon DM. The mitochondrial permeability transition pore as a target for preconditioning and postconditioning. *Basic Res Cardiol*, 2009; 104: 189–202.
- Perelli M-G, Pagliaro P, Penna C. Ischemia/reperfusion injury and cardioprotective mechanisms. Role of mitochondria and reactive oxygen species. *World J Cardiol*, 2011; 3: 186–200.
- Gustafsson AB, Gottlieb RA. Heart mitochondria: gates of life and death. *Cardiovasc Res*, 2008; 77: 334–343.
- Follette DM, Fey K, Buckberg GD et al. Reducing postischemic damage by temporary modification of reperfusate calcium, potassium, pH, and osmolarity. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1981; 82: 221–238.
- Kirklın JW. The science of cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1990; 4: 63–71.
- Smolka G, Gołba KS, Malinowski M et al. Nowe oblicze modyfikowanej reperfuzji: postconditioning. *Kardiologia Pol*, 2005; 63 (suppl. 2): 450–456.
- Granfeldt A, Lefer DJ, Vinten-Johansen J. Protective ischaemia in patients: preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Res*, 2009; 83: 234–246.
- 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–H588.
- Laskey WK. Brief repetitive balloon occlusions enhance reperfusion during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2005; 65: 361–367.
- Laskey WK, Yoon S, Calzada N, Ricciardi MJ. Concordant improvements in coronary flow reserve and ST-segment resolution during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a benefit of postconditioning. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008; 72: 212–220.
- Thibault H, Piot C, Staat P et al. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation*, 2008; 117: 1037–1044.
- Staat P, Rioufol G, Piot C et al. Postconditioning the human heart. *Circulation*, 2005; 112: 2143–2148.
- Ma X, Zhang X, Li C, Luo MJ. Effect of postconditioning on coronary blood flow velocity and endothelial function and LV recovery after myocardial infarction. *Interv Cardiol*, 2006; 19: 367–375.
- Yang XC, Liu Y, Wang LF et al. Reduction in myocardial infarct size by postconditioning in patients after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*, 2007; 19: 424–430.
- Zhao WS, Xu L, Wang LF et al. A 60-s postconditioning protocol by percutaneous coronary intervention inhibits myocardial apoptosis in patients with acute myocardial infarction. *Apoptosis*, 2009; 14: 1204–1211.
- Lomborg J, Kelbaek H, Vejstrup N et al. Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 34–41.
- Sörensson P, Saleh N, Bouvier F et al. Effect of postconditioning on infarct size in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart*, 2010; 96: 1710–1715.
- Freixa X, Bellera N, Ortiz-Perez JT. Ischemic postconditioning revisited: lack of effects on infarct size following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2012; 33: 103–112.
- Vinten-Johansen J, Granfeldt A, Mykytenko J et al. The multidimensional physiological responses to postconditioning. *Antioxid Redox Signal*, 2011; 14: 791–810.
- Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*, 2010; 87: 406–423.
- Kin H, Zatta AJ, Lofye MT et al. Postconditioning reduces infarct size via adenosine receptor activation by endogenous adenosine. *Cardiovasc Res*, 2005; 67: 124–133.
- Hausenloy DJ, Lecour S, Yellon DM. Reperfusion injury salvage kinase and survivor activating factor enhancement pro-survival signaling pathways in ischemic postconditioning: two sides of the same coin. *Antioxid Redox Signal*, 2011; 14: 893–907.
- Lacerda L, Somers S, Opie LH, Lecour S. Ischaemic postconditioning protects against reperfusion injury via the SAFE pathway. *Cardiovasc Res*, 2009; 84: 201–208.
- Heusch G. Reduction of infarct size by ischemic post-conditioning in humans: fact or fiction? *Eur Heart J*, 2011; doi:1093/eurheartj/ehr341.