

Czy można zmniejszyć uszkodzenie reperfuzyjne w ostrym zawale serca?

Is it possible to reduce reperfusion injury in acute myocardial infarction?

Ewa Podolecka

Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii, Warszawa

WSTĘP

Choroba niedokrwienna serca jest jedną z najczęstszych przyczyn zachorowalności i śmiertelności. Zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych powodujące upośledzenie przepływu krwi są główną przyczyną choroby niedokrwiennej serca. Zamknięcie tętnicy wieńcowej prowadzi do martwicy mięśnia sercowego w obszarze, do którego nie dopływa krew. Martwica mięśnia sercowego dokonuje się stopniowo w ciągu kilku godzin. Logiczne i znajdujące potwierdzenie w praktyce klinicznej jest dążenie do jak najszybszego przywrócenia prawidłowego przepływu krwi przez naczynie wieńcowe, co może zapobiec wytworzeniu się martwicy mięśnia sercowego bądź znacznie ograniczyć obszar niedokrwienia. Uszkodzenie niedokrwionego mięśnia sercowego może dokonywać się w różnych mechanizmach:

- zamknięcia tętnicy wieńcowej prowadzącego do martwicy;
- znacznego przewlekłego niedokrwienia mięśnia sercowego powodującego hibernację;
- upośledzenia funkcji i ewentualnego trwałego uszkodzenia serca spowodowanego otwarciem zamkniętego naczynia wieńcowego (uszkodzenie reperfuzyjne) [1–3].

Mięsień sercowy może zostać uszkodzony nie tylko w wyniku niedokrwienia, ale także wskutek uszkodzenia reperfuzyjnego. Bardzo istotne jest, czy można uniknąć, a przynajmniej znacznie zmniejszyć uszkodzenie reperfuzyjne.

USZKODZENIE REPERFUZYJNE

Kloner i wsp. [4] w doświadczeniach przeprowadzonych na zwierzętach wyróżnił 4 typy uszkodzenia reperfuzyjnego:

- ogłuszony mięsień sercowy;
- zjawisko braku powrotu przepływu;
- letalne uszkodzenie reperfuzyjne;
- arytmie reperfuzyjne.

Ogłuszony mięsień sercowy

Zjawisko ogłuszenia mięśnia sercowego to przedłużona, zaburzona kurczliwość miokardium, która utrzymuje się jeszcze po przywróceniu przepływu wieńcowego. W patogenezie tej dysfunkcji opisuje się udział wolnych rodników tlenowych uwalnianych w dużych ilościach w pierwszych minutach reperfuzyjii. W obrębie ogłuszonego mięśnia sercowego świń stwierdzono zmniejszoną aktywność glutationu, silnego czynnika antyoksydacyjnego, co może potwierdzać hipotezę stresu oksydacyjnego. Kolejnym czynnikiem opisywanym w patogenezie ogłuszonego mięśnia sercowego jest nadmiar jonów wapnia, które wchodząc do komórki, sprzyjają otwarciu mitochondrialnych kanałów mPTP (*mitochondrial permeability transition pores*) i obrzękowi kardiomiocytu [5, 6]. Istnieje hipoteza o roli wolnych rodników tlenowych w zwiększonym napływie jonów wapnia do komórki. Reaktywne formy tlenu, powodując peroksydację lipidów błon komórkowych i uszkodzenie błony komórkowej, ułatwiają napływ jonów wapnia do komórki. Ponadto zmniejszona ilość ATP i metabolizm beztlenowy zaburzają rolę pomp jonowych, które w fizjologii usuwają nadmiar jonów wapnia z komórki. Bra-gadeesh i wsp. [6] w eksperymencie przeprowadzonym na świnich wykazali, że reperfuzyja prowadzi do obrzęku kardiomiocytów i włókien mięśniowych. Wraz z ustępowaniem obrzęku poprawia się kurczliwość i funkcja mięśnia sercowego. Zwiększona aktywność ATP-azy wapniowej siateczki śródplazmatycznej (SERCA1), poprzez usuwanie nadmiaru jonów wapnia z komórki, zmniejsza dysfunkcję mięśnia sercowego wywołaną reperfuzyją [7]. W modelu doświadczalnym zamknięcie tętnicy wieńcowej u psów upośledzało kurczliwość mięśnia sercowego. Po przywróceniu przepływu w naczyniu zaburzenia kurczliwości nadal się utrzymywały [8]. Zjawisko ogłuszonego mięśnia sercowego, dobrze poznane i scharakteryzowane w modelu zwierzęcym, jest opisywa-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Ewa Podolecka, Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa, tel: +48 22 343 42 72, faks: +48 22 812 13 46, e-mail: epodolecka@interia.pl

Praca wpłynęła: 12.04.2010 r. Zaakceptowana do druku: 14.04.2010 r.

ne także u osób z ostrym zawałem serca, kiedy po przywróceniu przepływu w tętnicy dozawałowej funkcja mięśnia sercowego jest jeszcze przez jakiś czas upośledzona [9]. Gerber i wsp. [10] jako pierwsi wykazali za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) obecność ogłuszonego miokardium u osób z ostrym zespołem wieńcowym leczonych pierwotną przeszskórną angioplastyką wieńcową. Zjawisko ogłuszonego mięśnia sercowego można stwierdzić za pomocą kilku dostępnych w praktyce klinicznej metod, takich jak badania radioizotopowe, echokardiograficzne i rezonans magnetyczny.

Zjawisko braku powrotu przepływu

Kloner i wsp. [4] jako pierwsi opisali zjawisko braku powrotu przepływu (*no-reflow phenomenon*) w reperfundowanych sercach psów. W swoim eksperymencie zamykali tętnicę wieńcową na 40 lub 90 minut. Przywracając przepływ w zamkniętej tętnicy, stwierdzili, że w tętnicy zamkniętej przez 40 minut przepływ był prawidłowy, podczas gdy w tętnicy zamkniętej przez 90 minut — upośledzony (powracał tylko częściowo). W badaniu mikroskopowym w obszarze mięśnia sercowego bez powrotu przepływu obserwowano obrzęk kardiomiocytów i śródbłonna naczyniowego wypuklającego się miejscami do światła naczynia, a także trombocyty i zakrzepy w świetle tętnicy [4]. Zamknięcie światła naczyń włosowatych przez leukocyty i trombocyty często opisuje się w eksperymentalnych modelach zwierzęcych zjawiska braku powrotu przepływu. Reperfuzja krwią pozbawioną leukocytów istotnie zmniejsza występowanie zaburzeń przepływu [11].

U człowieka zjawisko braku powrotu przepływu można stwierdzić, kiedy mimo udroźnienia tętnicy dozawałowej przepływ krwi jest zwolniony lub przerwany. W praktyce klinicznej przepływ w udroźnionej tętnicy ocenia się za pomocą skali TIMI — im wyższy stopień, tym reperfuzja jest skuteczniejsza (stopień 0: brak przepływu; stopień 1: częściowe wypełnienie tętnicy środkiem cieniującym; stopień 2: środek cieniujący wypełnia całą tętnicę, ale przepływ jest zwolniony; stopień 3: prawidłowy przepływ wieńcowy). Wydaje się, że im dłużej tętnica dozawałowa jest zamknięta, a tym samym im dłużej trwa niedokrwienie, tym bardziej prawdopodobne jest wystąpienie zjawiska braku powrotu przepływu [12].

Letalne uszkodzenie reperfuzyjne

Kolejnym typem uszkodzenia jest letalne uszkodzenie reperfuzyjne. Dotyczy ono uszkodzenia kardiomiocytów, które jeszcze w chwili reperfuzyji były tylko częściowo uszkodzone bądź nieuszkodzone, a reperfuzja nasiliła bądź wyzwoliła ich uszkodzenie [13]. Wymienia się różne mechanizmy, wśród których nadmiar reaktywnych form tlenu (ROS) jest jednym z najlepiej poznanych i najszerzej opisywanych czynników odpowiedzialnych za uszkodzenie kardiomiocytów. Już w 1973 roku David Hearse stworzył hipotezę, że wolne

rodniki tlenowe biorą udział w uszkodzeniu reperfuzyjnym [14]. Reaktywne formy tlenu osiągają największe stężenie w pierwszych minutach reperfuzyji, maksymalne w 4.–7. minucie. Reaktywne formy tlenu, wchodząc w reakcje ze składnikami komórki, powodują peroksydację lipidów błon komórkowych, utleniając białka, inaktywują w ten sposób wiele enzymów i uszkodzają DNA. Ponadto jony wapnia wchodzą do komórki w nadmiernych ilościach, co sprzyja otwarciu mitochondrialnych kanałów mPTP, obrzękowi kardiomiocytu i apoptozie [15, 16].

Arytmie reperfuzyjne

Reperfuzja mięśnia sercowego metodą przeszskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA) lub trombolizy może wyzwolić komorowe zaburzenia rytmu serca, które mogą przebiegać od pojedynczych dodatkowych pobudzeń komorowych, aż do zatrzymania krążenia w mechanizmie migotania komór. W zwierzęcych modelach doświadczalnych arytmie komorowe (ich obecność i stopień) wykazywały zależność z uszkodzeniem kardiomiocytów [17]. Engelen i wsp. [18] stwierdzili związek między komorowymi zaburzeniami rytmu a upośledzoną funkcją lewej komory u chorych po zawałe ściany przedniej leczonych pierwotną PTCA. Stopień nasilenia komorowych zaburzeń rytmu wywołanych reperfuzyją może być wykładnikiem uszkodzenia kardiomiocytów [19].

Czynniki ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego, takie jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i zaburzenia gospodarki lipidowej, zwiększają uszkodzenie reperfuzyjne [20].

Podjęte są różne próby zmniejszenia uszkodzenia reperfuzyjnego. W doświadczeniach na zwierzętach wykazano korzystny wpływ antagonistów wapnia w ograniczeniu uszkodzenia reperfuzyjnego. Nifedypina, poprzez zmniejszenie napływu jonów wapnia do komórki, działała korzystnie antyarytmicznie i zmniejszała zaburzenia kurczliwości lewej komory [21]. Diltiazem podany na wczesnym etapie reperfuzyji zmniejszał rozległość zawału serca u świń [22]. Podjęto również próby stosowania antyoksydantów i leków działających przeciwzapalnie [23, 24]. Duże nadzieje wiązano z adenozyzną hamującą aktywację neutrofilii, powstawanie reaktywnych form tlenu, działającą ochronnie na śródbłonek naczyniowy i mikrokrążenie [25]. Zastosowanie abciximabu, blokera receptora płytkowego IIb/IIIa, nie zmniejszało rozległości zawału, co wykazano w badaniu BRAVE-3 [26].

Mimo niewątpliwych sukcesów ograniczenia uszkodzenia reperfuzyjnego w badaniach eksperymentalnych wciąż nie ma sukcesów w praktyce klinicznej. Bada się różne mechanizmy i poszukuje metod, które mogłyby nie tylko ograniczyć uszkodzenie reperfuzyjne, ale także być wykorzystane w codziennej praktyce.

W 1986 roku Murry i wsp. [27] przeprowadzili eksperyment, w którym zamykali tętnicę wieńcową u psów na 40 minut. W grupie badanej przed zamknięciem tętnicy zastoso-

wano 4 cykle 5-minutowej okluzji i reperfuzji, w grupie kontrolnej tylko podwiązywano tętnicę na 40 minut. U psów, u których zastosowano takie naprzemienne cykle, rozległość zawału była istotnie mniejsza w porównaniu z grupą kontrolną. Było to pierwsze doświadczenie, w którym stwierdzono, że kilkakrotnie powtarzane na przemian krótkie epizody okluzji i udroźnienia tętnicy wieńcowej zastosowane przed dłuższym okresem niedokrwienia wpływają ochronnie na mięsień sercowy. Zjawisko to określono terminem *ischemic preconditioning*, czyli hartowania niedokrwieniem [27–30]. Zastosowanie hartowania niedokrwieniem istotnie zmniejszyło rozległość zawału serca [27, 28]. Mimo wykazanych w wielu badaniach eksperymentalnych korzyści hartowanie niedokrwieniem nie znalazło zastosowania w praktyce klinicznej.

Modyfikowana reperfuzja w modelu zwierzęcym

W 2002 roku Zhao i wsp. [31] w eksperymencie przeprowadzonym na psach podwiązywali gałąź przednią zstępującą lewej tętnicy wieńcowej na 60 minut, a następnie we wczesnym etapie reperfuzji, przed całkowitym udroźnieniem tętnicy, stosowali 3 cykle reperfuzji i okluzji, każdy trwający 30 s. W grupie zwierząt, u których zastosowano taką modyfikowaną reperfuzję, rozległość zawału serca była o 44% mniejsza niż w grupie kontrolnej. W ten sposób powstało pojęcie *postconditioningu*, inaczej modyfikowanej reperfuzji — krótkich, powtarzanych na przemian cykli okluzji i reperfuzji tętnicy we wczesnym etapie reperfuzji [32–34].

Korzystny wpływ modyfikowanej reperfuzji wykazano w wielu badaniach eksperymentalnych na modelach zwierzęcych i to zarówno na sercach izolowanych, jak i w doświadczeniach *in vivo* (tab. 1) [31, 35–43]. Istotny jest także czas trwania niedokrwienia. Modyfikowana reperfuzja prawdopodobnie ma zastosowanie tylko przy krótko trającym niedokrwieniu [44, 45].

Modyfikowana reperfuzja u człowieka

Ochronne działanie modyfikowanej reperfuzji na komórki mięśnia sercowego wykazane w doświadczeniach przeprowadzonych na zwierzętach spowodowało, że podjęto próbę jej zastosowania także u człowieka.

Staat i wsp. [46] w randomizowanym, prospektywnym i wielośrodkowym badaniu jako jedni z pierwszych wykazali korzyści z zastosowania modyfikowanej reperfuzji u człowieka. Badaniu poddano 30 osób z rozpoznaniem ostrym zawałem serca. Kryterium włączenia były ból zamostkowy trwający ponad 30 minut i uniesienie odcinka ST w 3 sąsiadujących odprowadzeniach. Pacjentów z zatrzymaniem krążenia, wstrząsem i przebyciem wcześniej zawałem serca nie zakwalifikowano do badania. Badanych losowo włączono do dwóch grup — w grupie kontrolnej przeprowadzano rutynowy zabieg pierwotnej PTCA z implantacją stentu, a w grupie badanej po udroźnieniu tętnicy i implantacji stentu stosowano cztery 60-sekundowe cykle okluzji i reperfuzji tętnicy dozwalowej. Analizowane grupy osób nie różniły się istotnie sta-

Tabela 1. Protokoły modyfikowanej reperfuzji stosowane w modelu zwierzęcym

Nazwiska badaczy	Model zwierzęcy	Czas trwania niedokrwienia/reperfuzji	Protokół preconditioningu, liczba i czas trwania cykli niedokrwienia/reperfuzji	Rozległość zawału serca w grupie kontrolnej [%]	Rozległość zawału serca w grupie PostC [%]	Stopień istotności statystycznej, p < 0,05	Zmniejszenie rozległości zawału serca [%]
Zhao i wsp. [31]	Psy	60 min/180 min	3 cykle 30-s	25 ± 3	14 ± 2	< 0,05	44
Halkos i wsp. [35]	Psy	60 min/180 min	3 cykle 30-s	24 ± 2	10 ± 1	< 0,05	58
Tsang i wsp. [36]	Szczury	35 min/120 min	6 cykli 10-s	51,2 ± 3,4	31,5 ± 4,1	< 0,01	38
Penna i wsp. [37]	Szczury	30 min/120 min	5 cykli 10-s	65 ± 4	22 ± 4	< 0,01	66
Zatta i wsp. [38]	Szczury	30 min/180 min	3 cykle 10-s	53 ± 1	39 ± 2	< 0,001	26
Darling i wsp. [39]	Króliki	30 min/120 min	4 cykle 30-s	45 ± 6	28 ± 4	< 0,05	40
Yang i wsp. [40]	Króliki	30 min/180 min	4 cykle 30-s	35,4 ± 2,7	19,8 ± 1,8	< 0,05	44
Argaud i wsp. [41]	Króliki	30 min/240 min	6 cykli 30-s	19,8 ± 1,6	29 ± 4	< 0,001	52
Cohen i wsp. [42]	Króliki	30 min/120 min	4 cykle 60-s	61 ± 6	10,7 ± 2,9	< 0,001	69
Andreka i wsp. [43]	Świnie	90 min/72 h	4 cykle 5-min (300-s)	48,4	23	< 0,01	47

tystycznie czasem trwania niedokrwienia, frakcją wyrzutową lewej komory i czynnikami ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Aktywność kinazy kreatynowej w pierwszych 72 godzinach po reperfuzji była istotnie statystycznie mniejsza w grupie modyfikowanej reperfuzji w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie kontrolnej uniesienie odcinka ST utrzymywało się dłużej i w 48. godzinie po PTCA było większe niż w grupie osób poddanych modyfikowanej reperfuzji. W porównaniu z grupą kontrolną wykazano, że rozległość zawału serca była o 36% mniejsza w grupie reperfuzji modyfikowanej (tab. 2).

Thibault i wsp. [47] poddali badaniu 38 osób z ostrym zawałem serca objawiającym się bólem w klatce piersiowej w ciągu ostatnich 6 godzin i uniesieniem odcinka ST w 2 sąsiadujących odprowadzeniach. W grupie kontrolnej przeprowadzano rutynowy zabieg pierwotnej PTCA z implantacją stentu, a w grupie badanej po udrożnieniu tętnicy dozawowej i implantacji stentu stosowano cztery 60-sekundowe cykle okluzji i reperfuzji udrażnianej tętnicy. W badaniu perfuzji mięśnia sercowego metodą radioizotopową (SPECT) wykonanym w 6. miesiącu po zawale perfuzja mięśnia sercowego była lepsza wśród osób, u których zastosowano modyfikowaną reperfuzję. W 12. miesiącu po zawale frakcja wyrzutowa lewej komory i kurczliwość także były większe w tej grupie osób (tab. 2).

Ma i wsp. [48], analizując wpływ modyfikowanej reperfuzji, przebadali 94 chorych z ostrym zawałem serca. Pacjentów losowo włączono do dwóch grup: grupy leczonej w sposób typowy i grupy, w której przeprowadzano modyfikowaną reperfuzję, stosując 3 cykle 30-sekundowej reperfuzji i okluzji udrażnianej tętnicy. W grupie, w której zastosowano taką modyfikowaną reperfuzję aktywność kinazy kreatynowej i izoenzymu CK-MB była mniejsza w porównaniu z grupą leczoną w sposób typowy. Ponadto u osób, u których zastosowano modyfikowaną reperfuzję, stwierdzano niższe stężenia malondialdehydu, co może sugerować, że w tej grupie liczba powstających wolnych rodników tlenowych była mniejsza (tab. 2). Korzystny wpływ modyfikowanej reperfuzji potwierdzono także w innych badaniach klinicznych (tab. 2) [49, 50].

PODSUMOWANIE

Upośledzenie przepływu wieńcowego, a tym bardziej zamknięcie naczynia prowadzi do uszkodzenia mięśnia sercowego, często nieodwracalnego. Przywrócenie prawidłowego ukrwienia może zapobiegać uszkodzeniu serca i dlatego obecnie dąży się do jak najwcześniejszego przywrócenia prawidłowego przepływu wieńcowego. Powrót prawidłowego przepływu wieńcowego (reperfuzja) wiąże się jednak z pewnym ryzykiem polegającym na uszkodzeniu mięśnia sercowego. Za mechanizm tego uszkodzenia odpowiedzialny jest głównie stres oksydacyjny związany z nadmiarem reaktywnych form tlenu. Nasuwa się pytanie, czy można uniknąć, a przy-

najmniej znacznie zmniejszyć uszkodzenie reperfuzyjne. Przedstawione prace eksperymentalne i kliniczne sugerują, że jest to możliwe. Wykazano, że modyfikowana reperfuzja prowadzi do mniejszego uszkodzenia mięśnia sercowego, czego wyrazem jest mniejsze upośledzenie kurczliwości mięśnia sercowego. Markery uszkodzenia mięśnia sercowego były niższe u chorych poddawanych modyfikowanej reperfuzji. Modyfikowana reperfuzja może zmniejszać stres oksydacyjny, na co wskazuje praca Ma i wsp. [48], którzy wykazali obecność niższych stężeń malondialdehydu w grupie chorych podlegających zabiegowi modyfikowanej reperfuzji. Korzyść z zastosowania modyfikowanej reperfuzji potwierdzili także Zhao i wsp. [50], którzy wykazali mniejszy stopień apoptozy kardiomiocytów w grupie osób poddanych modyfikowanej reperfuzji. Odpowiedź na pytanie, czy zastosowanie modyfikowanej reperfuzji będzie poprawiało rokowanie w chorobie wieńcowej i czy znajdzie powszechne zastosowanie, wymaga zatem przeprowadzenia dalszych badań.

Podziękowanie

Bardzo dziękuję Panu Profesorowi Andrzejowi Beręśowiczowi za cenne uwagi i wskazówki podczas pisania pracy.

Piśmiennictwo

1. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*, 2007; 357: 1121–1135.
2. Monassier JP. Reperfusion injury in acute myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis*, 2008; 101: 491–500.
3. Verma S, Fedak P, Weisel R et al. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation*, 2002; 105: 2332–2336.
4. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The no-reflow phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*, 1974; 54: 1496–1508.
5. Kumar S, Hall RJ, Mani AR et al. Myocardial stunning is associated with impaired calcium uptake by sarcoplasmic reticulum. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009; 387: 77–82.
6. Bragadeesh T, Jayaweera AR, Pasotto M et al. Post-ischaemic myocardial dysfunction (stunning) results from myofibrillar oedema. *Heart*, 2008; 2: 166–171.
7. O'Donnell JM, Pound K, Xu X, Lewandowski ED. SERCA1 expression enhances the metabolic efficiency of improved contractility in post-ischemic heart. *J Mol Cell Cardiol*, 2009; 5: 614–6121.
8. Bolli R, Marbán E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev*, 1999; 79: 609–634.
9. Bolli R. Myocardial stunning in man. *Circulation*, 1992; 86: 1671–1691.
10. Gerber BL, Wijns W, Vanoverschelde JL et al. Myocardial perfusion and oxygen consumption in reperfused noninfarcted dysfunctional myocardium after unstable angina: direct evidence for myocardial stunning in humans. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 34: 1939–1946.
11. Byrne JG, Appleyard RF, Lee CC et al. Controlled reperfusion of the regionally ischemic myocardium with leukocyte-depleted blood reduces stunning, the no-reflow phenomenon and infarct size. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992; 103: 66–72.
12. Hon-Kan Y, Mien-Cheng C, Hsueh-Wen C et al. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction. *Chest*, 2002; 122: 1322–1332.
13. Matsumura K, Jeremy RW, Schaper J, Becker LC. Progression of myocardial necrosis during reperfusion of ischemic myocardium. *Circulation*, 1998; 97: 795–804.

Tabela 2. Protokoły modyfikowanej reperfuzji stosowane u człowieka

Nazwiska badaczy	Grupa badana: Liczba osób w całej grupie Liczba osób w grupie kontrolnej (K) Liczba osób w grupie PostC	Wiek badanych (lata): grupa kontrolna v. grupa PostC (p < 0,05)	Czas trwania niedokrwienia (p < 0,05)	Protokół modyfikowanej reperfuzji — liczba i czas trwania cykli niedokrwienia/reperfuzji	Korzyści z zastosowania modyfikowanej reperfuzji
Staat i wsp. [46]	30 Grupa K: 16 Grupa PostC: 14	56 ± 3 58 ± 4 NS	331 ± 40 min 318 ± 38 min NS	4 cykle 60-s	CK w 72 h ↓ Perfuzja mięśnia sercowego ↑
Thibault i wsp. [47]	38 Grupa K: 21 Grupa PostC: 17	56 ± 13 56 ± 12 NS	297 ± 104 min 283 ± 82 min NS	4 cykle 60-s	CK i troponina I ↓ SPECT, 6 miesiąc: perfuzja ↑ ECHO, 12 miesiąc: kurczliwość i LVEF ↑
Ma i wsp. [48]	94 Grupa K: 47 Grupa PostC: 47	63,64 ± 8,95 64,19 ± 9,06 NS	< 12 h NS	3 cykle 30-s	CK i CK-MB ↓ Malondialdehyd ↓ Kurczliwość lewej komory ↑
Darling i wsp. [49]	115 Grupa K: 59 Grupa PostC: 56	55 ± 2 62 ± 2 p < 0,01	< 12 h (przeważnie 1–6 h) NS	1–3 rozprężenia balonu ≥ 4 rozprężenia balonu	Maks. wartość CK ↓
Zhao i wsp. [50]	75 Grupa K: 26 PostC: 3 × 60 s: 24 PostC: 3 × 30 s: 25	62,5 ± 2,1 57,8 ± 2,5 58,5 ± 2,5 NS	4,4 ± 0,9 h 4,8 ± 0,5 h 5,8 ± 1,5 h NS	3 cykle 60-s 3 cykli 30-s	Apoptoza ↓ Troponina I ↓ ECHO-LVEF ↑

CK — kinaza kreatynowa; SPECT — tomografia emisyjna pojedynczych fotonów; ECHO — echokardiografia; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; CK-MB — izoenzym MB kinazy kreatynowej

14. Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release. *J Mol Cell Cardiol*, 1973; 5: 395–407.
15. Eefting F, Rensing B, Wigman J et al. Role of apoptosis in reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 2004; 61: 414–426.
16. Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 2004; 61: 481–497.
17. Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias. *Physiol Rev*, 1999; 97: 917–1017.
18. Engelen DJ, Gressin V, Krucoff MW et al. Usefulness of frequent arrhythmias after epicardial recanalization in anterior wall acute myocardial infarction as a marker of cellular injury leading to poor recovery of left ventricular function. *Am J Cardiol*, 2003; 92: 1143–1149.
19. Majidi M, Kosinski AS, Al-Khatib SM et al. Reperfusion ventricular arrhythmia bursts predict larger infarct size despite TIMI 3 flow restoration with primary angioplasty for anterior ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2009; 30: 757–764.
20. Galinanes M, Fowler AG. Role of clinical pathologies in myocardial injury following ischaemia and reperfusion. *Cardiovasc Res*, 2004; 61: 512–521.
21. Smart SC, Sagar KB, Warltier DC. Differential roles of myocardial Ca²⁺ channels and Na⁺/Ca²⁺ exchange in myocardial reperfusion injury in open chest dogs: relative roles during ischemia and reperfusion. *Cardiovasc Res*, 1997; 36: 337–346.
22. Herzog WR, Vogel RA, Schlossberg ML, Edenbaum LR, Scott HJ, Serebruany VL. Short-term low dose intracoronary diltiazem administered at the onset of reperfusion reduces myocardial infarct size. *Int J Cardiol*, 1997; 59: 21–27.
23. Altavilla D, Deodato B, Campo GM et al. IRFI 042, a novel dual vitamin E-like antioxidant, inhibits activation of nuclear factor- κ B and reduces the inflammatory response in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 2000; 47: 515–528.
24. Simpson PJ, Todd RFD, Mickelson JK et al. Sustained limitation of myocardial reperfusion injury by a monoclonal antibody that alters leukocyte function. *Circulation*, 1990; 81: 226–237.
25. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW. 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.
26. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S et al. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation*, 2009; 119: 1933–1940.
27. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986; 74: 1124–1136.
28. Beręsewicz A. Ischemic preconditioning: an effective endogenous cardioprotective mechanism. *Ann Diag Paediatr Pathol*, 2003; 7: 37–43.
29. Downey JM, Davis AM, Cohen MV. Signaling pathways in ischemic preconditioning. *Heart Fail Rev*, 2007; 12: 181–188.
30. Beręsewicz A, Mączewski M, Duda M. Effect of classic preconditioning and diazoxide on endothelial function and O₂⁻ and NO generation in the post-ischemic guinea-pig heart. *Cardiovasc Res*, 2004; 63: 118–129.
31. Zhao ZQ, Corvera J, Halkos M et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic preconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003; 285: H579–H588.
32. Schipke J, Halkos M, Kerendi F, Gams E, Vinten-Johansen J. Postconditioning: a brief review. *Arch Med Sci*, 2006; 3: 137–145.
33. Vinten-Johansen J, Yellon D, Opie L. Postconditioning a simple, clinically applicable procedure to improve revascularization in acute myocardial infarction. *Circulation*, 2005; 112: 2085–2088.
34. Vinten-Johansen J, Zhao ZQ, Zatta AJ, Kin H, Halkos ME, Kerendi F. Postconditioning: a new link in nature's armor against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*, 2005; 100: 295–310.
35. Halkos ME, Kerendi F, Corvera JS et al. Myocardial protection with postconditioning is not enhanced by ischemic preconditioning. *Ann Thorac Surg*, 2004; 78: 961–969.
36. Tsang A, Hausenloy D, Mocanu M, Yellon D. Postconditioning: a form of modified reperfusion protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt-pathway. *Circulation Res*, 2004; 95: 230.
37. Penna C, Cappello S, Mancardi D et al. Post-conditioning reduces infarct size in the isolated rat heart: role of coronary flow and pressure and the nitric oxide/cGMP pathway. *Basic Res Cardiol*, 2006; 101: 168–179.
38. Zatta AJ, Kin H, Lee G et al. Infarct-sparing effect of myocardial postconditioning is dependent on protein kinase C signaling. *Cardiovasc Res*, 2006; 70: 315–324.
39. Darling CE, Jiang R, Maynard M et al. Postconditioning via stuttering reperfusion limits myocardial infarct size in rabbit hearts: role of ERK1/2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005; 289: H1618–H1626.
40. Yang XM, Proctor JB, Cui L, Krieg T, Downey J, Cohen M. Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 1103–1110.
41. Argaud L, Gateau-Roesch O, Raissy O, Loufouat J, Robert D, Ovize M. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation*, 2005; 111: 194–197.
42. Cohen MV, Yang XM, Downey JM. The pH hypothesis of postconditioning. *Circulation*, 2007; 115: 1895–1903.
43. Andreaka G, Vertesaljai M, Szantho G et al. Remote ischaemic preconditioning protects the heart during acute myocardial infarction in pigs. *Heart*, 2007; 93: 749–752.
44. Tang X-L, Sato H, Tiwari S et al. Cardioprotection by postconditioning in conscious rats is limited to coronary occlusions < 45 min. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006; 291: H2308–H2317.
45. Manintveld OC, Te Lintel Hekkert M, van den Bos EJ et al. Cardiac effects of postconditioning depend critically on the duration of index ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007; 292: H1551–H1560.
46. Staat P, Rioufol G, Piot C et al. Postconditioning the human heart. *Circulation*, 2005; 112: 2143–2148.
47. Thibault H, Piot C, Staat P et al. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation*, 2008; 117: 1037–1044.
48. Ma X, Zhang X, Li C, Luo M. Effect of postconditioning on coronary blood flow velocity and endothelial function and LV recovery after myocardial infarction. *J Interv Cardiol*, 2006; 5: 367–375.
49. Darling CE, Solari PB, Smith CS, Furman MI, Przyklenk K. Postconditioning the human heart: multiple balloon inflations during primary angioplasty may confer cardioprotection. *Basic Res Cardiol*, 2007; 102: 274–278.
50. 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.