

Kardioprotekcja – czy nie zapominamy o ochronie krążenia wieńcowego.

Część I. Podstawy patofizjologiczne

Cardioprotection – not to forget about the protection of coronary circulation.

Part I. Pathophysiological basics

Martyna Zaleska¹, Olga Możejńska¹,
Jacek Bil²

¹Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego,
CSK MSWiA, Warszawa

²Klinika Kardiologii Inwazyjnej,
CSK MSWiA, Warszawa

STRESZCZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego, a wśród nich choroba wieńcowa, od lat pozostają jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. Podczas niedokrwienia reperfuzja jest jedyną metodą pozwalającą na zachowanie żywotności mięśnia sercowego. Niestety, już w latach 70. XX wieku wiadomo było, że do uszkodzenia miokardium dochodzi nie tylko w trakcie niedokrwienia, ale również w czasie reperfuzji. Publikowane są liczne prace omawiające patomechanizm powstawania uszkodzenia związanego z niedokrwieniem i reperfuzją. Większość autorów skupia się na zmianach zachodzących w miokardium, jednakże coraz częściej nacisk kładziony jest też na mikrokrążenie wieńcowe, które nie tylko jest „sprawcą”, ale powinniśmy myśleć o nim również jako o „ofierze” uszkodzenia związanego z niedokrwieniem i reperfuzją. W tej części artykułu chcemy zaprezentować podstawy patofizjologiczne takiego rozumowania.

Słowa kluczowe: miokardium, hartowanie, mikrokrążenie wieńcowe

Kardiol. Inwazyjna 2017; 11 (1): 15–20

ABSTRACT

Since many years cardiovascular diseases, and among them coronary artery disease, have remained one of the most frequent causes of morbidity and mortality worldwide. During ischemia reperfusion is the only method allowing us to preserve myocardium viability. Unfortunately, since 70s it has been known that myocardium damage occurs not only during ischemia, but also during reperfusion. Many studies on the mechanism of ischemia-reperfusion injury formation are published. Most authors focus on changes occurring in myocardium, however more and more often put emphasis on coronary microcirculation, which is not only the “perpetrator”, but we should think about it also as about the “victim” of ischemia-reperfusion injury. In this part of the article we would like to present pathophysiological basis of such reasoning.

Key words: myocardium, conditioning, coronary microcirculation

Kardiol. Inwazyjna 2017; 11 (1): 15–20

Wprowadzenie

Od wielu lat choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią najczęstszą przyczyną zgonów z przyczyn niezakaźnych na świecie [1]. Spośród nich najczęstszą jest choroba wieńcowa (CAD, *coronary artery disease*) [2]. Chodź obecnie powszechnie wiadomo, że wykonana w odpowiednim czasie reperfuzja jest jedyną metodą na uratowanie mięśnia sercowego, warto podkreślić fakt, że wiedza ta ma niewiele ponad 40 lat [3, 4]. Od kiedy w 1977 roku wykonano pierwszy zabieg przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) procedura ta stała się jedną z najczęściej wykonywanych interwencji w medycynie. Z biegiem czasu metody wykorzystywane podczas angioplastyki uległy wielu

zmianom [5]. Jednakże, jeszcze zanim powszechnie uznano korzyści płynące z reperfuzji Krug i wsp. oraz Kloner i wsp. opisali zjawisko *no-reflow* [6, 7].

Jeszcze w latach 70. XX wieku Reimer i Jennings oraz Reimer i wsp. opublikowali prace, w których donoszą, że niektóre oznaki nieodwracalnego uszkodzenia mięśnia sercowego, takie jak między innymi rozzerwania sarkolemy, stają się widoczne zwłaszcza w czasie reperfuzji [8, 9]. Przez wiele lat dyskutowano czy do zmian tych dochodzi w czasie reperfuzji, czy stają się one jedynie lepiej widoczne w tym czasie. Debatę tę zakończyło opublikowanie przez Zhao i wsp. wyników badania, w którym pokazano, że powtarzana w czasie reperfuzji reokluza naczynia wieńcowego zmniejsza obszar zawału serca u psów [10].

Wiadomo zatem, że reperfuzja, która jest niezbędna do ograniczenia strefy zawału i uratowania mięśnia sercowego, może powodować nieodwracalne zmiany i uszkodzenie *per se* [11]. Warto podkreślić, że zarówno w przypadku PCI, jak i operacji pomostowania aortalno-wieńcowego, może wystąpić okołozabiegowy zawał serca. Należy także pamiętać, że uszkodzenie z niedokrwienia i reperfuzji dotyczy nie tylko kardiomiocytów, ale również innych kompartmentów komórkowych i uważa się, że krążenie wieńcowe ma w tym znaczący udział [12].

Spośród interwencji zwanych kardioprotekcyjnymi wyróżnia się hartowanie niedokrwieniem (*ischaemic preconditioning*), hartowanie reperfuzją (*ischaemic postconditioning*) oraz hartowanie „na odległość” (*remote ischaemic conditioning*), które może mieć miejsce przed reperfuzją, w jej trakcie lub po (odpowiednio: *pre-, peri-, postconditioning*). Działania te mają na celu nie tylko ograniczenie uszkodzenia mięśnia sercowego z niedokrwienia i reperfuzji, zmniejszenie rozmiaru strefy zawału, ale również ograniczenie występowania arytmii w trakcie reperfuzji, zaburzeń funkcji skurczowej lewej komory oraz upośledzenia funkcji naczyń wieńcowych. U podłoża efektu kardioprotekcyjnego różnego rodzaju hartowania mięśnia sercowego leży szereg kaskad przekazywania sygnałów komórkowych [13].

Krążenie wieńcowe jako wyznacznik uszkodzenia mięśnia sercowego przez niedokrwienie

Należy pamiętać, że tętnice wieńcowe są naczyniami funkcjonalnie końcowymi, co związane jest z tym, że po ich zamknięciu cały obszar położony dystalnie od niego jest zagrożony wystąpieniem zawału. Zakres w jakim wystąpi zawał determinowany jest również stopniem upośledzenia przepływu wieńcowego oraz czasem trwania niedokrwienia [14, 15]. Wyróżnia się na przykład ogłuszenie mięśnia sercowego (*myocardial stunning*), które charakteryzuje się zaburzeniami kurczliwości. Mimo że powrót prawidłowej funkcji

skurczowej trwa w nim długo, jest to zjawisko całkowicie odwracalne [16]. Kolejnym zjawiskiem jakie można zaobserwować w mięśniu sercowym jest zjawisko hibernacji. Polega ono na tym, że obserwuje się obniżoną funkcję skurczową mięśnia, przy zachowanej żywotności i możliwością poprawy tej funkcji w przypadku reperfuzji. Do takiego stanu można doprowadzić mięsień sercowy poprzez powtarzalne krótko trwające okresy niedokrwienia lub podczas przedłużonego obniżenia przepływu wieńcowego, które jednak ma umiarkowane nasilenie. Warto podkreślić, że obserwuje się w tym czasie cechy zarówno uszkodzenia (np. utrata białek kurczliwych), jak i adaptacji do takiego stanu (np. zmieniona ekspresja białek mitochondrialnych) [17]. Jeśli niedokrwienie trwa dłużej niż 20–40 minut, określone jest jako ciężkie i mamy do czynienia z zawałem serca, który postępuje od warstwy podwsierdziowej do nasierdziowej [8].

Warto podkreślić fakt, że ewolucja zawału różni się między poszczególnymi gatunkami, co związane jest z występowaniem i stopniem rozbudowania krążenia obocznego [18]. Zaczynając od mniejszych zwierząt doświadczalnych — na przykład gryzonie mają wysoką częstość rytmu serca i zawał u nich rozwija się bardzo szybko, a jedynie u świń morskich, które mają bardzo dobrze rozwinięte krążenie oboczne, obserwuje się opóźnione wystąpienie zawału, po godzinach od zamknięcia tętnicy wieńcowej [18]. Psy również mają bardzo dobrze rozwinięte krążenie oboczne, co powoduje, że w tym przypadku obserwuje się wystąpienie zawału po 40 minutach od zamknięcia przepływu wieńcowego w danym obszarze [8, 9]. W przypadku świń mamy do czynienia ze słabo rozwiniętym krążeniem obocznym, co powoduje że cechy zawału można zaobserwować już po 15–35 minutach od zamknięcia naczynia [19]. U naczelnych, co ciekawe, mimo że mają słabo rozwinięte krążenie oboczne, to ich mięsień sercowy jest raczej mało wrażliwy na niedokrwienie. Zawał rozwija się powoli — nie ma go nawet po 60 minutach niedokrwienia, a po 90 minutach niedokrwienia i tak obejmuje ono mniejszy obszar niż ten obserwowany w przypadku świń [20].

Warto wspomnieć również, że odpowiedź naczynioruchowa na różne substancje różni się między gatunkami. Świnie na przykład reagują skurczem naczyń wieńcowych na podanie acetylocholino, natomiast psy cechują się raczej reakcją wazodylatacyjną, zatem krążenie wieńcowe u ludzi charakteryzuje się reakcją naczynioruchową w odpowiedzi na podanie acetylocholino zbliżoną bardziej do psów niż do świń [21, 22]. Należy jednak pamiętać, że w przypadku wystąpienia zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych u ludzi można spotkać się z reakcją naczynioskurczową na acetylocholinę [23].

Na szczęście, rozwój zawału serca u ludzi występuje wolniej niż w powyżej przytoczonych przypadkach zwierząt doświadczalnych. Nie jest jasne, czy odporność na niedokrwienie związana jest ze stosowaniem leków (takich, jak np. statyny, β -adrenolityki lub inhibitory konwertazy angiotensyny), które miałyby wywoływać stan kardioprotekcji lub też zmieniać przebieg i stopień uszkodzenia niedokrwieniem–reperfuzją [24]. Dyskutowana jest również potencjalna wrodzona większa odporność ludzkiego serca na niedokrwienie, jak ma to miejsce w przypadku naczelnych lub też rozwój krążenia obocznego, które występuje natywnie u psów. Nie wiadomo również, czy odporność na niedokrwienie nie jest związana z powtarzającymi się krótkimi okresami niedokrwienia chorego mięśnia sercowego, co mogłoby wywierać podobny efekt, jak hartowanie przez niedokrwienie [24]. Zmiany w przepływie wieńcowym determinują nie tylko uszkodzenie mięśnia sercowego, ale również ochronę przed nim, zatem istnieje hartowanie niedokrwieniem — czyli powtarzające się krótkie okresy niedokrwienia przed wystąpieniem dłuższego okresu ograniczenia przepływu wieńcowego [25].

Krążenie wieńcowe jako wyznacznik reperfuzji i uszkodzenia mięśnia sercowego przez reperfuzję

Dla mięśnia sercowego szkodliwe jest nie tylko niedokrwienie, ale również reperfuzja. Warto podkreślić, że „czystą postać” izolowanego uszkodzenia przez niedokrwienie lub reperfuzję można uzyskać tylko w warunkach laboratoryjnych, to jest w trakcie badań na zwierzętach. Klinicznie zwykle mamy do czynienia z uszkodzeniem niedokrwienno-reperfuzyjnym, a przyczynianie się poszczególnych składowych do sumarycznego uszkodzenia mięśnia zależy od czasu trwania i nasilenia niedokrwienia. Warto zauważyć, że w czasie gdy uszkodzenie wywołane niedokrwieniem rośnie wraz z wydłużeniem czasu trwania i wzrostem stopnia ograniczenia przepływu, to największe nasilenie uszkodzenia przez reperfuzję obserwuje się przy średnim uszkodzeniu wywołanym przez niedokrwienie [26].

Obraz uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego miokardium w krążeniu wieńcowym

Wzrost przepuszczalności naczyń — obrzęk

Podczas ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego dochodzi do gwałtownie narastającego deficytu energetycznego i zaburzenia funkcjonowania pomp jonowych, co związane jest z narastaniem obrzęku wewnątrzkomórkowego, dotyczącego zarówno kardiomiocytów, jak i komórek śródbłonna [27]. Uszkodzenie bariery śródbłonkowej (m.in. przez

uszkodzenie cytoszkieletu komórek śródbłonna i degradację glikokaliksu) i wzrost osmolarności, spowodowany wzrostem stężenia jonów i metabolitów związane są natomiast z występowaniem obrzęku śródmiąższowego [27]. Podaż egzogenego tlenu azotu może powodować zachowanie integralności ściany naczynia i zapobiegać czy też zmniejszać nasilenie powstającego obrzęku [28].

W czasie reperfuzji obrzęk śródmiąższowy dalej narasta. Związane jest to z gwałtownym wypłukiwaniem związków osmotycznie czynnych z przestrzeni wewnątrznaczyniowej oraz reaktywnym przekrwieniem. Po reperfuzji obserwuje się dwa szczyty nasilenia obrzęku. Pierwszy z nich występuje po 120 minutach od reperfuzji i związany jest z umiarkowanym napływem leukocytów. Drugi, obserwowany po 7 dniach, powodowany jest nasilonym odkładaniem kolagenu [29]. Co więcej, nasilony obrzęk jest wynikiem nie tylko uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego, ale także przyczynia się do zaburzeń krążenia w kapilarach *per se*, ponieważ wywołuje ich ucisk z zewnątrz [30].

Dodatkowo, do oceny obszaru objętego ryzykiem wystąpienia zawału (*area at risk*) wykorzystywany jest obecnie rezonans magnetyczny serca, którego wyniki mogą być zawyżane poprzez występowanie obrzęku [31].

Zaburzenia naczynioruchowe

Naczynia krążenia wieńcowego znajdujące się dystalnie do miejsca okluzji z reguły uważa się za maksymalnie poszerzone, jednak należy pamiętać, że nawet wtedy zostaje pewna rezerwa rozkurczowa, którą można uruchomić farmakologicznie [32]. Stopień zaburzeń naczynioruchowych koreluje ze stopniem uszkodzenia mięśnia sercowego, a zatem jest ono mniejsze w przypadku odwracalnych uszkodzeń niż w przypadku zawału [33]. W czasie niedokrwienia i reperfuzji miokardium pozostaje wrażliwe na naczynioskurczowe działanie poprzez pobudzenie receptorów α -adrenergicznych, a działanie to można zaobserwować również u chorych ze stabilną chorobą wieńcową, jak również w trakcie PCI [34].

Podczas uszkodzania zmiany powodującej niedokrwienie dochodzi do uwolnienia z niej substancji naczynioskurczowych, takich jak między innymi tromboksan, endotelina czy serotonina. Gdy związki te pojawią się w mikrokrążeniu, to w połączeniu z uszkodzeniem śródbłonna wywołanym niedokrwieniem i reperfuzją, czy też przy udziale uwalnianego dodatkowo czynnika martwicy nowotworu α ($\text{TNF}\alpha$, *tumor necrosis factor* α), mogą powodować nasiloną odpowiedź wazokonstrykcyjną obserwowaną w trakcie niedokrwienia–reperfuzji [24, 33, 35]. Warto również podkreślić, że w trakcie przedłużającego się niedokrwienia mięśnia sercowego znajdującego

się w stanie hibernacji dochodzi do remodelingu naczyń, który to sprzyja odpowiedzi naczynioskurczowej [36, 37].

Mikrozatory

Jatrogenie, podczas PCI lub spontanicznie może dochodzić do rozerwania lub pęknięcia blaszek miażdżycowych. Zjawisko to powoduje przemieszczanie się *debris* i materiału zatorowego do dystalnych względem zmiany obszarów krążenia wieńcowego, gdzie może wywoływać mikrozawały z odpowiedzią zapalną [38, 39]. Zmiany te powiększają obszar zawału związany z zamknięciem naczynia wieńcowego [38]. Również zjawisko *no reflow* związane jest z embolizacją mikrokrążenia, gdyż powoduje ono ograniczenie powrotu perfuzji miokardium i korzyści z przeprowadzonej reperfuzji [40].

Zastój i wewnątrznaczyniowe agregaty komórkowe

Niedokrwienie miokardium zwiększa ekspresję cząsteczek adhezyjnych zarówno na komórkach śródbłonna, jak i na krążących komórkach. Zjawisko to sprzyja wiązaniu się trombocytów, leukocytów oraz komórek śródbłonna, a także zwiększa interakcję między agregatami płytkowymi i płytkowo-leukocytarnymi ze śródbłonkiem. Te skupiska komórek mogą powstawać w dwojaki sposób: mogą pochodzić z blaszek miażdżycowych lub powstawać bezpośrednio w mikrokrążeniu [41–47]. Jeśli mamy do czynienia z nasilonym zjawiskiem *no reflow*, to często związane jest ono z występowaniem agregatów erytrocytów [48].

Krwotok

Krwotok jest najcięższą postacią uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego. Powodowany jest masynym obrzękiem śródbłonna kapilar, co prowadzi do pęknięcia ściany naczyń i przecieku krążących komórek do przestrzeni śródmiąższowej. Zjawiska te były opisane już w latach 60. i 70. XX wieku przez zespoły kierowane przez Krug i Kloner [6, 7]. Obecnie częstość jego występowania oceniana jest na około 35% przypadków, w których zastosowano optymalną terapię reperfuzyjną, a jego częstość wzrasta wraz z opóźnieniem jej wdrożenia [49, 50]. Zarówno wystąpienie braku przepływu po reperfuzji, jak i krwotoku pogarszają istotnie rokowanie pacjentów z zawałem serca [49, 51].

Podsumowanie

Zagadnienia związane z niedokrwieniem i reperfuzją są przedmiotem licznych badań. Zrozumienie ich patomechanizmu jest sprawą podstawową, aby skutecznie wprowadzić do codziennej praktyki klinicznej

metody ich zapobiegania. Przebieg wszystkich wyżej wymienionych objawów uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego może być modyfikowany poprzez zastosowanie różnych metod kardioprotekcji, zarówno hartowania (przez niedokrwienie, jak i reperfuzję oraz na odległość), różnych leków o znanych właściwościach kardioprotekcyjnych i interwencji mających na celu kardioprotekcję. Zagadnienie te omówione zostaną w drugiej części artykułu.

Piśmiennictwo

1. Mendis S, Davis S, Norrving Bo. Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease. *Stroke*. 2015; 46(5): e121–e122, doi: [10.1161/STROKEA-HA.115.008097](https://doi.org/10.1161/STROKEA-HA.115.008097), indexed in Pubmed: 25873596.
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385(9963): 117–171, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2), indexed in Pubmed: 25530442.
3. Ginks WR, Sybers HD, Maroko PR, et al. Coronary artery reperfusion. II. Reduction of myocardial infarct size at 1 week after the coronary occlusion. *J Clin Invest*. 1972; 51(10): 2717–2723, doi: [10.1172/JCI107091](https://doi.org/10.1172/JCI107091), indexed in Pubmed: 5056664.
4. Maroko PR, Libby P, Ginks WR, et al. Coronary artery reperfusion. I. Early effects on local myocardial function and the extent of myocardial necrosis. *J Clin Invest*. 1972; 51(10): 2710–2716, doi: [10.1172/JCI107090](https://doi.org/10.1172/JCI107090), indexed in Pubmed: 5056663.
5. Serruys PW, Kutryk MJB, Ong ATL. Coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 2006; 354(5): 483–495, doi: [10.1056/NEJMra051091](https://doi.org/10.1056/NEJMra051091), indexed in Pubmed: 16452560.
6. Krug A, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res*. 1966; 19(1): 57–62, indexed in Pubmed: 5912914.
7. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB, et al. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*. 1974; 54(6): 1496–1508, doi: [10.1172/JCI107898](https://doi.org/10.1172/JCI107898), indexed in Pubmed: 4140198.
8. Reimer KA, Jennings RB. The “wavefront phenomenon” of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest*. 1979; 40(6): 633–644, indexed in Pubmed: 449273.
9. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, et al. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977; 56(5): 786–794, indexed in Pubmed: 912839.
10. Zhao ZQ, Corvera J, Halkos M, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2003; 285(2): H579–H588, doi: [10.1152/ajpheart.01064.2002](https://doi.org/10.1152/ajpheart.01064.2002).

11. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med.* 2007; 357(11): 1121–1135, doi: [10.1056/NEJMra071667](https://doi.org/10.1056/NEJMra071667), indexed in Pubmed: [17855673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17855673/).
12. Heusch G, Kleinbongard P, Skyschally A, et al. The coronary circulation in cardioprotection: more than just one confounder. *Cardiovasc Res.* 2012; 94(2): 237–245, doi: [10.1093/cvr/cvr271](https://doi.org/10.1093/cvr/cvr271), indexed in Pubmed: [22002502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22002502/).
13. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res.* 2015; 116(4): 674–699, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.116.305348](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305348), indexed in Pubmed: [25677517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25677517/).
14. Skyschally A, Schulz R, Heusch G. Pathophysiology of myocardial infarction: protection by ischemic pre- and postconditioning. *Herz.* 2008; 33(2): 88–100, doi: [10.1007/s00059-008-3101-9](https://doi.org/10.1007/s00059-008-3101-9), indexed in Pubmed: [18344027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18344027/).
15. Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, et al. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(14): 1454–1471, doi: [10.1016/j.jacc.2015.02.032](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.032), indexed in Pubmed: [25857912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25857912/).
16. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation.* 1982; 66(6): 1146–1149, indexed in Pubmed: [6754130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6754130/).
17. Heusch G, Schulz R, Rahimtoola SH. Myocardial hibernation: a delicate balance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288(3): H984–H999, doi: [10.1152/ajpheart.01109.2004](https://doi.org/10.1152/ajpheart.01109.2004), indexed in Pubmed: [15563526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15563526/).
18. Schaper W, Gorge G, Winkler B, et al. The collateral circulation of the heart. *Prog Cardiovasc Dis.* 1988; 31(1): 57–77, indexed in Pubmed: [3293120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3293120/).
19. Pich S, Klein HH, Lindert S, et al. Cell death in ischemic, reperfused porcine hearts: a histochemical and functional study. *Basic Res Cardiol.* 1988; 83(5): 550–559, indexed in Pubmed: [3233095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3233095/).
20. Yang XM, Liu Y, Liu Y, et al. Attenuation of infarction in cynomolgus monkeys: preconditioning and postconditioning. *Basic Res Cardiol.* 2010; 105(1): 119–128, doi: [10.1007/s00395-009-0050-2](https://doi.org/10.1007/s00395-009-0050-2), indexed in Pubmed: [19669077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19669077/).
21. Heusch G, Baumgart D, Camici P, et al. alpha-adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation.* 2000; 101(6): 689–694, indexed in Pubmed: [10673263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10673263/).
22. Cinca J, Carreno A, Mont L, et al. Neurally Mediated Negative Inotropic Effect Impairs Myocardial Function During Cholinergic Coronary Vasoconstriction in Pigs. *Circulation.* 1996; 94(5): 1101–1108, doi: [10.1161/01.cir.94.5.1101](https://doi.org/10.1161/01.cir.94.5.1101).
23. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986; 315(17): 1046–1051, doi: [10.1056/NEJM198610233151702](https://doi.org/10.1056/NEJM198610233151702), indexed in Pubmed: [3093861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3093861/).
24. Kleinbongard P, Heusch G. Extracellular signalling molecules in the ischaemic/reperfused heart - druggable and translatable for cardioprotection? *Br J Pharmacol.* 2015; 172(8): 2010–2025, doi: [10.1111/bph.12902](https://doi.org/10.1111/bph.12902), indexed in Pubmed: [25204973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25204973/).
25. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986; 74(5): 1124–1136, indexed in Pubmed: [3769170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3769170/).
26. Heusch G. Treatment of Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Ischemic and Pharmacological Postconditioning. *Comprehensive Physiology.* 2015; 1123–1145, doi: [10.1002/cphy.c140075](https://doi.org/10.1002/cphy.c140075).
27. Noll T, Muhs A, Besselmann M, et al. Initiation of hyperpermeability in energy-depleted coronary endothelial monolayers. *Am J Physiol.* 1995; 268(4 Pt 2): H1462–H1470, indexed in Pubmed: [7733347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7733347/).
28. Bruegger D, Rehm M, Jacob M, et al. Exogenous nitric oxide requires an endothelial glycocalyx to prevent postischemic coronary vascular leak in guinea pig hearts. *Crit Care.* 2008; 12(3): R73, doi: [10.1186/cc6913](https://doi.org/10.1186/cc6913), indexed in Pubmed: [18518977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18518977/).
29. Fernández-Jiménez R, García-Prieto J, Sánchez-González J, et al. Pathophysiology Underlying the Bimodal Edema Phenomenon After Myocardial Ischemia/Reperfusion. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(7): 816–828, doi: [10.1016/j.jacc.2015.06.023](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.023), indexed in Pubmed: [26271065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26271065/).
30. Manciet LH, Poole DC, McDonagh PF, et al. Microvascular compression during myocardial ischemia: mechanistic basis for no-reflow phenomenon. *Am J Physiol.* 1994; 266(4 Pt 2): H1541–H1550, indexed in Pubmed: [8184932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8184932/).
31. Mewton N, Rapacchi S, Augeul L, et al. Determination of the myocardial area at risk with pre- versus post-reperfusion imaging techniques in the pig model. *Basic Res Cardiol.* 2011; 106(6): 1247–1257, doi: [10.1007/s00395-011-0214-8](https://doi.org/10.1007/s00395-011-0214-8), indexed in Pubmed: [21874556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21874556/).
32. Canty JM, Klocke FJ. Reduced regional myocardial perfusion in the presence of pharmacologic vasodilator reserve. *Circulation.* 1985; 71(2): 370–377, indexed in Pubmed: [3965177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3965177/).
33. Ehring T, Krajcar M, Baumgart D, et al. Cholinergic and alpha-adrenergic coronary vasomotion [corrected] with increasing ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol.* 1995; 268(2 Pt 2): H886–H894, indexed in Pubmed: [7864216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7864216/).
34. Heusch G. The Coronary Circulation as a Target of Cardioprotection. *Circulation Research.* 2016; 118(10): 1643–1658, doi: [10.1161/circresaha.116.308640](https://doi.org/10.1161/circresaha.116.308640).
35. Kleinbongard P, Baars T, Möhlenkamp S, et al. Aspirate from human stented native coronary arteries vs. saphenous vein grafts: more endothelin but less particulate debris. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013; 305(8): H1222–H1229, doi: [10.1152/ajpheart.00358.2013](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00358.2013), indexed in Pubmed: [23934849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23934849/).
36. Mills I, Fallon JT, Wrenn D, et al. Adaptive responses of coronary circulation and myocardium to chronic reduction in perfusion pressure and flow. *Am J Physiol.* 1994; 266(2 Pt 2): H447–H457, indexed in Pubmed: [8141345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8141345/).
37. Sorop O, Merkus D, de Beer VJ, et al. Functional and structural adaptations of coronary microvessels distal to a chronic coronary artery stenosis. *Circ Res.* 2008; 102(7): 795–803, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.108.172528](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.172528), indexed in Pubmed: [18292598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18292598/).
38. Heusch G, Kleinbongard P, Böse D, et al. Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside. *Circulation.* 2009; 120(18): 1822–1836, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.888784](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.888784), indexed in Pubmed: [19884481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19884481/).
39. Dörge H, Neumann T, Behrends M, et al. Perfusion-contraction mismatch with coronary microvascular obstruction: role of inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 279(6): H2587–H2592, indexed in Pubmed: [11087208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11087208/).
40. Beręsewicz A. Endogenne mechanizmy kardioprotekcyjne — co to takiego i jak to działa. *Kardiologia i Pol.* 2011; 69 (supl III): 59–66.
41. Barrabés JA, Garcia-Dorado D, Mirabet M, et al. Antagonism of selectin function attenuates microvascular platelet deposition and platelet-mediated myocardial

- injury after transient ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(2): 293–299, doi: [10.1016/j.jacc.2004.09.068](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.068), indexed in Pubmed: [15653030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15653030/).
42. Barrabés JA, Insete J, Agulló L, et al. Microvascular thrombosis: an exciting but elusive therapeutic target in reperfused acute myocardial infarction. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2010; 10(4): 273–283, indexed in Pubmed: [21067511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21067511/).
43. Barrabés JA, Mirabet M, Agulló L, et al. Platelet deposition in remote cardiac regions after coronary occlusion. *Eur J Clin Invest.* 2007; 37(12): 939–946, doi: [10.1111/j.1365-2362.2007.01883.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01883.x), indexed in Pubmed: [17971174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17971174/).
44. Chukwuemeka AO, Brown KA, Venn GE, et al. Changes in P-selectin expression on cardiac microvessels in blood-perfused rat hearts subjected to ischemia-reperfusion. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79(1): 204–211, doi: [10.1016/j.athoracsur.2004.06.105](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.06.105), indexed in Pubmed: [15620944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15620944/).
45. Kupatt C, Wichels R, Horstkotte J, et al. Molecular mechanisms of platelet-mediated leukocyte recruitment during myocardial reperfusion. *J Leukoc Biol.* 2002; 72(3): 455–461, indexed in Pubmed: [12223512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12223512/).
46. Kogaki S, Sawa Y, Sano T, et al. Selectin on activated platelets enhances neutrophil endothelial adherence in myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 1999; 43(4): 968–973, indexed in Pubmed: [10615424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10615424/).
47. Sheridan FM, Dauber IM, McMurtry IF, et al. Role of leukocytes in coronary vascular endothelial injury due to ischemia and reperfusion. *Circ Res.* 1991; 69(6): 1566–1574, indexed in Pubmed: [1954676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1954676/).
48. Driesen RB, Zalewski J, Vanden Driessche N, et al. Histological correlate of a cardiac magnetic resonance imaged microvascular obstruction in a porcine model of ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Pathol.* 2012; 21(3): 129–131, doi: [10.1016/j.carpath.2011.07.008](https://doi.org/10.1016/j.carpath.2011.07.008), indexed in Pubmed: [21943888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21943888/).
49. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, et al. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2015; 37(13): 1024–1033, doi: [10.1093/eurheartj/ehv484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv484).
50. Prasad A, Gersh BJ, Mehran R, et al. Effect of Ischemia Duration and Door-to-Balloon Time on Myocardial Perfusion in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: An Analysis From HORIZONS-AMI Trial (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8(15): 1966–1974, doi: [10.1016/j.jcin.2015.08.031](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.08.031), indexed in Pubmed: [26738667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26738667/).
51. Betgem RP, de Waard GA, Nijveldt R, et al. Intramyocardial haemorrhage after acute myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12(3): 156–167, doi: [10.1038/nrcardio.2014.188](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.188), indexed in Pubmed: [25403783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25403783/).

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jacek Bil
Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA
w Warszawie
ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa
tel.: +22 508 16 86
e-mail: biljacek@gmail.com