

# Kardioprotekcja – czy nie zapominamy o ochronie krążenia wieńcowego.

Część 2  
– znaczenie kliniczne

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

Part II – the clinical  
implications

Martyna Zaleska<sup>1</sup>, Olga Możeńska<sup>1</sup>,  
Barbara Bober<sup>2</sup>, Jacek Bil<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego,  
CSK MSW, Warszawa

<sup>2</sup> Klinika Kardiologii Inwazyjnej, CSK MSW, Warszawa

## STRESZCZENIE

Reperfuza jest jedyną metodą pozwalającą na zachowanie żywotności miokardium w ostrej fazie zawału. Jednak niedługo po publikacji doniesień mówiących o skuteczności terapeutycznej takiego postępowania zaczęto podnosić temat uszkodzenia miokardium występującego również w trakcie reperfuzy, a nie tylko niedokrwienia. Od wielu lat prezentowane są prace oceniające wpływ różnych leków i interwencji mających na celu ochronę mięśnia sercowego w trakcie zarówno niedokrwienia, jak i reperfuzy. Jednak większość autorów skupia się zwykle na uszkodzeniu dotyczącym miokardium i metodach pozwalających na jego uniknięcie. Warto jednak pamiętać, że zmiany wywołane niedokrwieniem i reperfużą dotyczą również krążenia i mikrokrążenia wieńcowego, a zatem kardioprotekcja powinna obejmować również te ostatnie. W tej części artykułu przedstawiamy wyniki badań klinicznych i możliwości wykorzystania w praktyce klinicznej ochrony mikrokrążenia wieńcowego w trakcie niedokrwienia i reperfuzy.

**Słowa kluczowe:** miokardium, hartowanie, mikrokrążenie wieńcowe

Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (2), 3–8

## ABSTRACT

Reperfusion is the only method, which allows preservation of myocardium viability in acute myocardial infarction. However, after publishing of the data regarding the effectiveness of different therapeutic approaches, it is known that the myocardial injury occurs also during reperfusion, not only during ischemia. Numerous studies evaluating for many years the influence of different drugs and interventions on myocardial protection not only during ischemia, but also during reperfusion are presented. However, most authors focus usually on myocardium damage and methods allowing us to prevent it. But one should keep in mind that changes caused by ischemia-reperfusion affect also coronary circulation as well as microcirculation, so the cardioprotection should also include the latter one. In this part of the article we present results of clinical trials and options of coronary microcirculatory protection during ischemia-reperfusion injury to be used in clinical practice.

**Key words:** myocardium, conditioning, coronary microcirculation

Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (2), 3–8

## Wprowadzenie

Jedną z najczęstszych przyczyn zgonów w krajach rozwiniętych jest choroba wieńcowa (CAD, *coronary artery disease*) [1]. Wiadomo, że wykonana bezwzględnie reperfuza jest jedyną metodą pozwalającą na zachowanie żywotności niedokrwionego obszaru mięśnia sercowego, jednak już w latach 70. XX wieku opisano zjawisko *no reflow* [2–5].

Zatem należy pamiętać, że reperfuza — niezbędna do zachowania żywotności mięśnia sercowego i ograniczenia strefy zawału — może powodować

nieodwracalne zmiany i uszkodzenie *per se* [6]. W praktyce klinicznej może wystąpić okołozabiegowy zawał serca, zarówno w przypadku przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*), jak i operacji pomostowania aortalno-wieńcowego, a więc procedur mających na celu poprawę ukrwienia miokardium. Należy 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 [7].

Do interwencji kardioprotekcyjnych zalicza się:

- hartowanie niedokrwieniem (IP, *ischaemic preconditioning*),
- hartowanie reperfuzją (POCO, *ischaemic postconditioning*),
- hartowanie „na odległość” (RIC, *remote ischaemic conditioning*), które może mieć miejsce przed reperfuzją, w trakcie lub po niej (*pre-, peri-, postconditioning*).

Ich zastosowanie ma 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 (ryc. 1).

Pomimo obiecujących wyników badań przedklinicznych dotyczących kardioprotekcji, do tej pory nie udało się przełożyć ich rezultatów na codzienną praktykę kliniczną. Trudności w osiągnięciu rezultatów w badaniach klinicznych, podobnych do tych, które obserwowane są w doświadczeniach na zwierzętach, mogą być związane z pomijaniem znaczenia uszkodzenia krążenia wieńcowego w czasie niedokrwienia i reperfuzji. Naczynia te pomijane są również jako cel działań kardioprotekcyjnych [7]. Zjawiska, takie jak

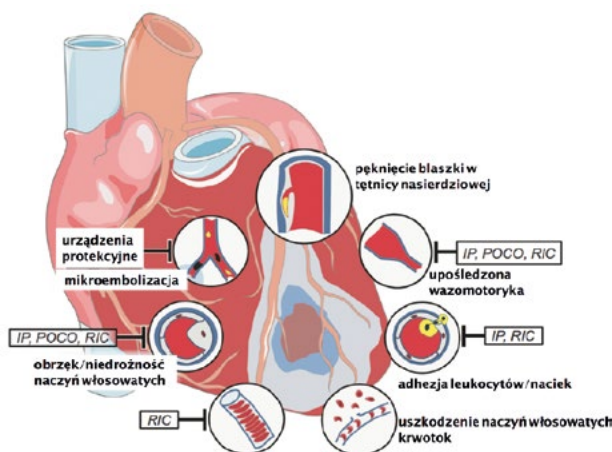
skurcz naczyń wieńcowych, dysfunkcja śródbłonna oraz włósniczek zdają się być istotne, zwłaszcza w niedokrwieniu u kobiet, które to znacznie rzadziej od mężczyzn cierpią na chorobę wieńcową związaną z obecnością istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych [8].

Przebieg wszystkich omówionych w pierwszej części naszej pracy manifestacji uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego (takich jak obrzęk, zaburzenia naczynioruchowe, mikrozatory czy krwotok) 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. Warto jednak mieć na uwadze fakt, że różni autorzy, badając poszczególne metody kardioprotekcji, oceniali różne manifestacje uszkodzenia miokardium i prezentowali dane w odmienny sposób.

### Hartowanie przez niedokrwienie jako metoda ochrony krążenia wieńcowego

Różni autorzy opisywali wpływ hartowania przez niedokrwienie na śródbłonna naczyń wieńcowych. W literaturze dostępne są dane dotyczące możliwości zmniejszania obrzęku przez różne schematy tego typu hartowania w sercach myszy, szczurów i psów [9, 10]. Co ciekawe, Bauer i wsp. oraz Loke i wsp. opublikowali wyniki swoich badań, w których wykazują, że hartowanie przez niedokrwienie nie wywołuje poprawy odpowiedzi wazodylatoryjnej krążenia wieńcowego psów na acetylocholinę [11, 12]. Jednak później publikowane prace wykazują poprawę odpowiedzi rozkurczowej krążenia wieńcowego, a więc ochronę śródbłonna naczyń wieńcowych, w odpowiedzi na podanie acetylocholin, serotoniny i ADP w przypadku różnych gatunków zwierząt doświadczalnych, takich jak szczury, świnki morskie, psy, świnie i kozy [13–20]. Efekt kardioprotekcyjny wywołany w stosunku do śródbłonna związany był według części autorów nie tylko z poprawą odpowiedzi wazodylatoryjnej, ale również z mniejszą adhezją leukocytów [16, 18]. Ta metoda kardioprotekcji obniża również stopień nasilenia skurczu naczyń po podaniu kardioplegii o wysokim stężeniu potasu poprzez wpływ na komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych [21].

Występowanie bólu wieńcowego przed zawałem uważane jest za klinicznie związane z występowaniem jakoby hartowania przez niedokrwienie [22]. U chorych, którzy zgłaszają występowanie tego rodzaju bólu obserwuje się lepszy przeptyw po reperfuzji i wyższą rezerwę wieńcową w jej czasie [23].



**Rycina 1.** Manifestacje uszkodzenia krążenia wieńcowego w trakcie ostrego zawału serca/reperfuzji oraz rodzaje interwencji ochronnych. IP (*ischaemic preconditioning*) — hartowanie niedokrwieniem, POCO (*ischaemic postconditioning*) — hartowanie reperfuzją, RIC (*remote ischaemic conditioning*) — hartowanie na odległość

## Hartowanie przez reperfuzję jako metoda ochrony krążenia wieńcowego

Ciekawe jest również zjawisko hartowania przez reperfuzję, co można osiągnąć, wywołując krótkie okresy niedokrwienia, czyli zamykając naczynie wieńcowe w trakcie wczesnej fazy reperfuzji [24]. Zhao i wsp. wykazali w swoim badaniu, że hartowanie przez reperfuzję jest w przypadku psów tak samo skuteczne co do ograniczenia strefy zawału, jak i obniżania nasilenia obrzęku, co hartowanie przez niedokrwienie [9]. Wyniki te nie zostały potwierdzone w przypadku serca świńskiego lub szczurzego [25, 26]. W przypadku badań klinicznych wykazano, że hartowanie przez reperfuzję, przy wykorzystaniu różnych schematów, może zmniejszać obszar objęty zawałem, poprawiać przepływ, jak i rezerwę wieńcową, zmniejszać nasilenie obrzęku i częstość występowania zjawiska *no reflow* po reperfuzji [10]. Jednak wyniki otrzymane przez innych nie potwierdziły tych rezultatów [27]. Przyczyn takich różnic poszukuje się między innymi w sposobie stentowania zmian i użyciu leków z grupy antagonistów P2Y<sub>12</sub> [28, 29].

## Hartowanie na odległość jako metoda ochrony krążenia wieńcowego

Istnieją prace potwierdzające kardioprotekcyjne działanie tego typu hartowania stosowanego zarówno przed wystąpieniem niedokrwienia, w trakcie lub po nim. Opublikowano liczne badania potwierdzające skuteczność takiego postępowania, włączając także badania z udziałem pacjentów poddawanych operacyjnej lub wykonywanej w pracowni kardiologii inwazyjnej rewaskularyzacji, zarówno planowej, jak i na ostro. Początkowo metoda ta była kojarzona głównie z interakcją między dwoma rejonami perfuzji wieńcowej, jednak obecnie mówiąc o hartowaniu na odległość myślimy o nieinwazyjnym wywoływaniu niedokrwienia i reperfuzji kończyn [30, 31].

Podczas gdy Bøtker i wsp. wykazali, że cykliczne wywoływanie niedokrwienia i reperfuzji kończyny górnej podczas transportu pacjenta do szpitala w celu wykonania PCI w trakcie zawału z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST segment elevation myocardial infarction*) zmniejszyło obszar zawału, pozostając jednak bez wpływu na nasilenie obrzęku, to jednak inni autorzy opublikowali prace dowodzące, że hartowanie na odległość przeprowadzane zarówno przed reperfuzją, jak i po niej, obniżało nasilenie obu wyżej wymienionych czynników [32, 33]. Warto podkreślić fakt, że wykonywanie hartowania na odległość przed reperfuzją pomocne jest szczególnie wtedy, kiedy chory ma rozwinięte krążenie oboczne umożliwiające dotarcie czynników kardioprotekcyjnych drogą humoralną do obszaru objętego niedokrwieniem z na przykład kończyny, w której celowo wywołujemy niedokrwienie i reperfuzję [34].

## Ochrona krążenia wieńcowego poprzez leki i interwencje kardioprotekcyjne

Na początku warto podkreślić, że większość badań przedklinicznych oceniających uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne przeprowadzana jest na młodych, zdrowych zwierzętach, co być może jest jedną z przyczyn trudności w przeniesieniu wyników otrzymywanych *in vivo* na wyniki uzyskiwane w badaniach klinicznych [35]. Zwierzęta te nie mają zmian miażdżycowych, a ich układ krążenia nie wykazuje dysfunkcji śródbłonna oraz remodelingu naczyniowego [36]. W przypadku chorych z chorobą wieńcową należy również brać pod uwagę często liczne choroby współistniejące oraz farmakoterapię [37]. Wpływ wieku na efektywność wykazano w modelu szczurzym. Autorzy tej pracy opisują brak wpływu kardioprotekcyjnego hartowania na odległość przeprowadzonego przed reperfuzją u starszych zwierząt, przy obserwowaniu skuteczności takiego postępowania u osobników młodszych, wyrażonej jako zmniejszenie obszaru zawału [38].

W badaniach przedklinicznych wykazano również kardioprotekcyjne działanie wielu różnych substancji i leków w modelach zwierzęcych. Autorzy tych prac oceniali między innymi zmniejszanie obszaru objętego zawałem lub brakiem przepływu krwi po reperfuzji, nacieku limfocytarnego itp. Poszczególne z wyżej wymienionych właściwości opisano dla adenozyliny, cyklosporyny A, lipoprotein o wysokiej gęstości oraz simwastatyny w przypadku modelu świńskiego, białka podobnego do glukagonu 1 u szczurów i rekombinowanego ludzkiego peptydu podobnego do angiopoetyny 4 u królików i myszy [10]. Ostatnio Chen i wsp. opublikowali wyniki swojego badania, w którym oceniali kardioprotekcyjne działanie karwakuolu — związku występującego między innymi w tymianku i kminku. Związek ten między innymi zmniejszył rozmiar obszaru zawału serca, co autorzy pracy wiążą z jego aktywnością antyapoptotyczną i właściwościami antyoksydacyjnymi [39].

U świń wykazano również skuteczność działań kardioprotekcyjnych, takich jak stymulacja nerwu błędnego tuż przed reperfuzją i na jej początku niej, stosowanie kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej w trakcie reperfuzji i podawanie hiperosmolarnego środka zawierającego mannitol w trakcie reperfuzji [40–42]. Podobnego efektu nie otrzymywano, stosując częściowe klemowanie aorty, a wręcz takie postępowanie zwiększało obszar zawału [43]. Co ciekawe, w sercu szczurzym obserwowano również kardioprotekcyjne działanie środowiska hiperosmolarnego, jednak podwyższona osmolarność, porównywana przez autorów ze środowiskiem hiperglikemicznym, które występuje u pacjentów z cukrzycą, powodowała zmniejszenie skuteczności hartowania przez niedokrwienie, wyrażone między innymi zwiększeniem obszaru zawału [44]. Natomiast w badaniach na królikach

oceniano skuteczność hipotermii. Wykazano, że schładzanie organizmu zaraz po wystąpieniu niedokrwienia zmniejszało zarówno obszar zawału, jak i obszar *no reflow*. Co ciekawe, istotne znaczenie wykazuje wprowadzenie hipotermii pięć minut przed przywracaniem perfuzji mięśnia sercowego lub pięć minut po nim. W obu przypadkach obserwowano zmniejszenie się obszaru *no reflow*, jednak tylko wtedy, kiedy rozpoczynano obniżanie temperatury przed przywracaniem przepływu, odnotowano obniżenie rozmiaru strefy zawału [45]. Co więcej, gdy wprowadzano hipotermię po 30. minucie reperfuzji, obserwowano jedynie zmniejszenie strefy braku przepływu, bez wpływu na strefę zawału [46].

Niestety, pomimo tak obiecujących wyników badań przedklinicznych, nie udało się wykazać działania kardioprotekcyjnego zarówno leków, jak i hipotermii w badaniach klinicznych [10, 47]. Spodziewanych efektów nie przyniosło również stosowanie kontr pulsacji wewnątrzortalnej [48]. Nie udało się również potwierdzić kardioprotekcyjnego działania cyklosporyny A w dwóch badaniach klinicznych III fazy [49, 50].

Co ciekawe, podczas badania kardioprotekcyjnego działania leków znaczenie ma również sposób ich podania. Wykazano, że podanie dowieńcowe nitratów u chorych ze STEMI poddawanych reperfuzji metodami kardiologii interwencyjnej zmniejszało obszar zawału i strefę zwężenia naczyń kapilarnych tylko wtedy, kiedy pacjenci byli przyjęci do szpitala z przepływem TIMI  $\leq 1$  [51]. Autorzy innego badania donoszą, że dożylnie podanie nitratów pozostawało bez wpływu na rozmiar strefy zawału i osiągnęły po reperfuzji stopień przepływu w skali TIMI, gdy oceniano również grupę chorych ze STEMI leczonym metodami kardiologii interwencyjnej [52]. Również abcyksymab przy podaniu dowieńcowym zmniejszał obszar strefy objętej zawałem i niedrożności kapilar, gdy porównywano takie podanie z podaniem dożylnym [53]. W chwili obecnej tylko przedsionkowy peptyd natriuretyczny, metoprolol, esmolol i eksenatyd uważane są za leki, które mają zdolność obniżania obszaru strefy zawału. Jednak nie znaleziono w literaturze danych dotyczących kardioprotekcyjnego wpływu tych leków na krążenie [54–57].

## Podsumowanie

Z przytoczonych badań wynika, że istnieje korelacja pomiędzy rozmiarem strefy braku przepływu po reperfuzji, a obszarem objętym zawałem. Jednak powiązanie to nie pozwala ustalić, co jest przyczyną, a co wynikiem, a na chwilę obecną brak jest metod diagnostycznych o wystarczającej rozdzielczości przestrzennej, które pozwoliłyby ocenić ten związek [58]. Z jednej strony być może, jak pokazują modele zwierzęce (z podkreśleniem faktu, że dotyczy to krążenia zdrowych, młodych zwierząt),

pierwotnie dochodzi do uszkodzenia kardiomiocytów, a następnie rozwija się uszkodzenie mikrokrążenia wieńcowego [59]. Z drugiej strony jednak, być może to mikrozatory z blaszek miażdżycowych, agregaty płytkowo-leukocytarne i skurcz naczyń w odpowiedzi na rozpuszczalne mediatory odpowiadają za powstawanie strefy zawału i w tym przypadku racjonalne zdaje się być wykorzystanie aspiracji skrzepu, urządzeń służących do protekcji i substancji naczyniorozkurczowych [60].

Znaczenie w ocenie co jest przyczyną, a co skutkiem w wyżej wymienionych okolicznościach mają zwłaszcza badania, w których otrzymano rozbieżne wyniki co do zmian strefy zawału i strefy braku przepływu przy zastosowanej metodzie. Badania te sugerują, że nie powinno się uważać wystąpienia ściślej przyczynowości jednego zjawiska względem drugiego. Niektórzy uważają, że w rzeczywistości być może mamy do czynienia ze wspólnym patomechanizmem powstawania takiego uszkodzenia, na przykład spowodowanym reaktywnymi formami tlenu, który jednak w jakiś sposób inaczej wpływa na mikrokrążenie wieńcowe i mięsień sercowy [10, 61]. Potrzebne są badania nad substancjami, które miałyby w swoim spektrum działania ochronę mikrokrążenia wieńcowego przed uszkodzeniem niedokrwienno-reperfuzyjnym. Wydaje się, że to zaburzenia funkcji mitochondriów są związane nie tylko z uszkodzeniem niedokrwienno-reperfuzyjnym, ale również z zaburzeniami wazodylatacji mikrokrążenia wieńcowego, a więc pozostają celem leczenia mającego w zamyśle nie tylko ograniczenie strefy zawału, ale również poprawiającego przepływ wieńcowy [62].

## Piśmiennictwo

1. Mortality, G.B.D. and C. Causes of Death, 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): p. : 117–71.
2. Krug A, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res*. 1966; 19(1): 57–62, indexed in Pubmed: [5912914](#).
3. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*. 1974; 54(6): 1496–1508, doi: [10.1172/JCI107898](#), indexed in Pubmed: [4140198](#).
4. 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](#), indexed in Pubmed: [5056664](#).
5. 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](#), indexed in Pubmed: [5056663](#).
6. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007; 357(11): 1121–1135, doi: [10.1056/NEJMra071667](#), indexed in Pubmed: [17855673](#).

7. 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/).
8. Pepine, C.J., , Emergence of nonobstructive coronary artery disease: a woman's problem and need for change in definition on angiography. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015. 66(17): p. : 1918–1933.
9. 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).
10. Heusch G. The Coronary Circulation as a Target of Cardioprotection. *Circ Res.* 2016; 118(10): 1643–1658, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.116.308640](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308640), indexed in Pubmed: [27174955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27174955/).
11. Loke KE, Woodman OL. Preconditioning improves myocardial function and reflow, but not vasodilator reactivity, after ischaemia and reperfusion in anaesthetized dogs. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1998; 25(7-8): 552–558, indexed in Pubmed: [9673427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9673427/).
12. Bauer B, Simkhovich BZ, Kloner RA, et al. Does preconditioning protect the coronary vasculature from subsequent ischemia/reperfusion injury? *Circulation.* 1993; 88(2): 659–672, indexed in Pubmed: [8339428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8339428/).
13. Richard V, Kaeffer N, Tron C, et al. Ischemic preconditioning protects against coronary endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion. *Circulation.* 1994; 89(3): 1254–1261, doi: [10.1161/01.cir.89.3.1254](https://doi.org/10.1161/01.cir.89.3.1254).
14. Bouchard, J.-f. and D. Lamontagne, Mechanisms of protection afforded by preconditioning to endothelial function against ischemic injury. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1996. 271(5): p. : H1801–H1806.
15. Bouchard JF, Chouinard J, Lamontagne D. Role of kinins in the endothelial protective effect of ischaemic preconditioning. *Br J Pharmacol.* 1998; 123(3): 413–420, doi: [10.1038/sj.bjp.0701619](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701619), indexed in Pubmed: [9504381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9504381/).
16. Kurzelewski, M., , Effect of ischemic preconditioning on endothelial dysfunction and granulocyte adhesion in isolated guinea-pig hearts subjected to ischemia/reperfusion. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*, 1999. 50(4): p. : 617–628.
17. Merkus D, et al. Adenosine preconditions against endothelin-induced constriction of coronary arterioles. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2000; 279(6): H2593–H2597.
18. Thourani V, Nakamura M, Duarte I, et al. Ischemic preconditioning attenuates postischemic coronary artery endothelial dysfunction in a model of minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 1999; 117(2): 383–389, doi: [10.1016/s0022-5223\(99\)70437-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(99)70437-x).
19. Gattullo D. Ischaemic preconditioning changes the pattern of coronary reactive hyperaemia in the goat: role of adenosine and nitric oxide. *Cardiovascular Research.* 1999; 42(1): 57–64, doi: [10.1016/s0008-6363\(98\)00319-8](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(98)00319-8).
20. Tofukuji M, et al. Effects of ischemic preconditioning on myocardial perfusion, function, and microvascular regulation. *Circulation.* 1998; 98((19 Suppl)): I1197–204; discussion I1204-5.
21. Matsuda N, Morgan K, Sellke F. Preconditioning improves cardioplegia-related coronary microvascular smooth muscle hypercontractility: Role of KATP channels. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 1999; 118(3): 438–445, doi: [10.1016/s0022-5223\(99\)70180-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(99)70180-7).
22. Rezkalla SH, Kloner RA. Ischemic preconditioning and preinfarction angina in the clinical arena. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2004; 1(2): 96–102, doi: [10.1038/nccpcardio0047](https://doi.org/10.1038/nccpcardio0047), indexed in Pubmed: [16265313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16265313/).
23. Niccoli G, Scalone G, Cosentino N, et al. Protective Effect of Pre-Infarction Angina on Microvascular Obstruction After Primary Percutaneous Coronary Intervention Is Blunted in Humans by Cardiovascular Risk Factors. *Circulation Journal.* 2014; 78(8): 1935–1941, doi: [10.1253/circj.cj-14-0194](https://doi.org/10.1253/circj.cj-14-0194).
24. 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(2): H579–H588, doi: [10.1152/ajpheart.01064.2002](https://doi.org/10.1152/ajpheart.01064.2002), indexed in Pubmed: [12860564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12860564/).
25. Bodi V, Ruiz-Nodar J, Feliu E, et al. Effect of ischemic postconditioning on microvascular obstruction in reperfused myocardial infarction. Results of a randomized study in patients and of an experimental model in swine. *International Journal of Cardiology.* 2014; 175(1): 138–146, doi: [10.1016/j.ijcard.2014.05.003](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.05.003).
26. Hale SL, Mehra A, Leeka J, et al. Postconditioning fails to improve no reflow or alter infarct size in an open-chest rabbit model of myocardial ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294(1): H421–H425, doi: [10.1152/ajpheart.00962.2007](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00962.2007), indexed in Pubmed: [17993599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17993599/).
27. Tarantini G, Favaretto E, Marra MP, et al. Postconditioning during coronary angioplasty in acute myocardial infarction: the POST-AMI trial. *Int J Cardiol.* 2012; 162(1): 33–38, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.03.136](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.136), indexed in Pubmed: [22494866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22494866/).
28. Heusch G. Reduction of infarct size by ischaemic post-conditioning in humans: fact or fiction? *Eur Heart J.* 2012; 33(1): 13–15, doi: [10.1093/eurheartj/ehr341](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr341), indexed in Pubmed: [21911342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21911342/).
29. Cohen MV, Downey JM. Status of P2Y12 treatment must be considered in evaluation of myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2015; 106(1): 8, doi: [10.1093/cvr/cvv051](https://doi.org/10.1093/cvr/cvv051), indexed in Pubmed: [25724889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724889/).
30. Heusch G, Bøtker HE, Przyklenk K, et al. Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(2): 177–195, doi: [10.1016/j.jacc.2014.10.031](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.10.031), indexed in Pubmed: [25593060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25593060/).
31. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, et al. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation.* 1993; 87(3): 893–899, doi: [10.1161/01.cir.87.3.893](https://doi.org/10.1161/01.cir.87.3.893).
32. Bøtker H, Kharbanda R, Schmidt M, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *The Lancet.* 2010; 375(9716): 727–734, doi: [10.1016/s0140-6736\(09\)62001-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)62001-8).
33. White SK, Frohlich GM, Sado DM, et al. Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8(1 Pt B): 178–188, doi: [10.1016/j.jcin.2014.05.015](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.05.015), indexed in Pubmed: [25240548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25240548/).
34. Pryds K, Bøttcher M, Sloth AD, et al. CONDI Investigators. Influence of preinfarction angina and coronary collateral blood flow on the efficacy of remote ischaemic conditioning in patients with ST segment elevation myocardial infarction: post hoc subgroup analysis of a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2016; 6(11): e013314, doi: [10.1136/bmjopen-2016-013314](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013314), indexed in Pubmed: [27884851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884851/).
35. Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic. *Lancet.* 2013; 381(9861): 166–175, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60916-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60916-7), indexed in Pubmed: [23095318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23095318/).
36. Heusch G, Libby P, Gersh B, et al. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure. *Lancet.* 2014; 383(9932): 1933–1943, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)60107-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60107-0), indexed in Pubmed: [24831770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24831770/).
37. Ferdinandy P, Hausenloy DJ, Heusch G, et al. Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning. *Pharmacol Rev.*

- 2014; 66(4): 1142–1174, doi: [10.1124/pr.113.008300](https://doi.org/10.1124/pr.113.008300), indexed in Pubmed: [25261534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25261534/).
38. Behmenburg F, Heinen A, Bruch LV, et al. Cardioprotection by Remote Ischemic Preconditioning is Blocked in the Aged Rat Heart in Vivo. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016 [Epub ahead of print], doi: [10.1053/j.jvca.2016.07.005](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.07.005), indexed in Pubmed: [27793521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27793521/).
  39. Chen Y, Ba L, Huang W, et al. Role of carvedilol in cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury in rats through activation of MAPK/ERK and Akt/eNOS signaling pathways. *Eur J Pharmacol*. 2017; 796: 90–100, doi: [10.1016/j.ejphar.2016.11.053](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.11.053), indexed in Pubmed: [27916558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27916558/).
  40. Garcia-Dorado, D., , Favorable effects of hyperosmotic reperfusion on myocardial edema and infarct size. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1992. 262(1): p. : H17–H22.
  41. Uitterdijk A, Yetgin T, te Lintel Hekkert M, et al. Vagal nerve stimulation started just prior to reperfusion limits infarct size and no-reflow. *Basic Res Cardiol*. 2015; 110(5): 508, doi: [10.1007/s00395-015-0508-3](https://doi.org/10.1007/s00395-015-0508-3), indexed in Pubmed: [26306761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26306761/).
  42. Pierrakos CN, Bonios MJ, Drakos SG, et al. Mechanical assistance by intra-aortic balloon pump counterpulsation during reperfusion increases coronary blood flow and mitigates the no-reflow phenomenon: an experimental study. *Artif Organs*. 2011; 35(9): 867–874, doi: [10.1111/j.1525-1594.2011.01241.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2011.01241.x), indexed in Pubmed: [21726241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21726241/).
  43. Pansios C, Kapelios C, Vakrou S, et al. Effect of Elevated Reperfusion Pressure on “No Reflow” Area and Infarct Size in a Porcine Model of Ischemia-Reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016; 21(4): 405–411, doi: [10.1177/1074248415617850](https://doi.org/10.1177/1074248415617850), indexed in Pubmed: [26589289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26589289/).
  44. Zálešák, M., , Hyperosmotic environment blunts effectivity of ischemic preconditioning against ischemia-reperfusion injury and improves ischemic tolerance in non-preconditioned isolated rat hearts. *Physiological research*, 2016. 65(6): p. ; 1045.
  45. Herring MJ, Dai W, Hale SL, et al. Rapid Induction of Hypothermia by the ThermoSuit System Profoundly Reduces Infarct Size and Anatomic Zone of No Reflow Following Ischemia-Reperfusion in Rabbit and Rat Hearts. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015; 20(2): 193–202, doi: [10.1177/1074248414535664](https://doi.org/10.1177/1074248414535664), indexed in Pubmed: [24906542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24906542/).
  46. Hale SL, Herring MJ, Kloner RA. Delayed treatment with hypothermia protects against the no-reflow phenomenon despite failure to reduce infarct size. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2(1): e004234, doi: [10.1161/JAHA.112.004234](https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004234), indexed in Pubmed: [23525431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23525431/).
  47. Dixon S, Nguyen T, O'Neill W, et al. Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 40(11): 1928–1934, doi: [10.1016/s0735-1097\(02\)02567-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02567-6).
  48. Patel MR, Smalling RW, Thiele H, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial. *JAMA*. 2011; 306(12): 1329–1337, doi: [10.1001/jama.2011.1280](https://doi.org/10.1001/jama.2011.1280), indexed in Pubmed: [21878431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21878431/).
  49. Cung TT, Morel O, Cayla G, et al. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2015; 373(11): 1021–1031, doi: [10.1056/NEJMoa1505489](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505489), indexed in Pubmed: [26321103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26321103/).
  50. Ottani F, Latini R, Staszewsky L, et al. CYCLE Investigators. Cyclosporine A in Reperfused Myocardial Infarction: The Multicenter, Controlled, Open-Label CYCLE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(4): 365–374, doi: [10.1016/j.jacc.2015.10.081](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.081), indexed in Pubmed: [26821623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26821623/).
  51. Jones DA, Pellaton C, Velmurugan S, et al. Randomized phase 2 trial of intracoronary nitrite during acute myocardial infarction. *Circ Res*. 2015; 116(3): 437–447, doi: [10.1161/CIRCRESA-HA.116.305082](https://doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.116.305082), indexed in Pubmed: [25512434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25512434/).
  52. Siddiqi N, Neil C, Bruce M, et al. NIAMI investigators. Intravenous sodium nitrite in acute ST-elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial (NIAMI). *Eur Heart J*. 2014; 35(19): 1255–1262, doi: [10.1093/eurheartj/ehu096](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu096), indexed in Pubmed: [24639423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24639423/).
  53. Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, et al. Intracoronary Compared With Intravenous Bolus Abciximab Application in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The Randomized Leipzig Immediate Percutaneous Coronary Intervention Abciximab IV Versus IC in ST-Elevation Myocardial Infarction Trial. *Circulation*. 2008; 118(1): 49–57, doi: [10.1161/circulationaha.107.747642](https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.747642).
  54. Kitakaze M, Asakura M, Kim J, et al. J-WIND investigators. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet*. 2007; 370(9597): 1483–1493, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61634-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61634-1), indexed in Pubmed: [17964349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17964349/).
  55. Er F, Dahlem KM, Nia AM, et al. Randomized Control of Sympathetic Drive With Continuous Intravenous Esmolol in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The BEtA-Blocker Therapy in Acute Myocardial Infarction (BEAT-AMI) Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9(3): 231–240, doi: [10.1016/j.jcin.2015.10.035](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.10.035), indexed in Pubmed: [26847114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26847114/).
  56. Lønborg J, Vejstrup N, Kelbæk H, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012; 33(12): 1491–1499, doi: [10.1093/eurheartj/ehr309](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr309), indexed in Pubmed: [21920963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21920963/).
  57. Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V, et al. Effect of Early Metoprolol on Infarct Size in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) Trial. *Circulation*. 2013; 128(14): 1495–1503, doi: [10.1161/circulationaha.113.003653](https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.003653).
  58. Heusch G, Kleinbongard P, Skyschally A. Myocardial infarction and coronary microvascular obstruction: an intimate, but complicated relationship. *Basic Res Cardiol*. 2013; 108(6): 380, doi: [10.1007/s00395-013-0380-y](https://doi.org/10.1007/s00395-013-0380-y), indexed in Pubmed: [24022372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24022372/).
  59. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, et al. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation*. 1980; 62(5): 945–952, doi: [10.1161/01.cir.62.5.945](https://doi.org/10.1161/01.cir.62.5.945).
  60. Heusch G, Kleinbongard P, Böse D, et al. Coronary micro-embolization: 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/).
  61. Hori M, Gotoh K, Kitakaze M, et al. Role of oxygen-derived free radicals in myocardial edema and ischemia in coronary microvascular embolization. *Circulation*. 1991; 84(2): 828–840, indexed in Pubmed: [1860225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1860225/).
  62. Guarini G, Kiyooka T, Ohanyan V, et al. Impaired coronary metabolic dilation in the metabolic syndrome is linked to mitochondrial dysfunction and mitochondrial DNA damage. *Basic Res Cardiol*. 2016; 111(3): 29, doi: [10.1007/s00395-016-0547-4](https://doi.org/10.1007/s00395-016-0547-4), indexed in Pubmed: [27040114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27040114/).

**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