

Rola hipotermii w leczeniu zawału serca – aktualny stan wiedzy

The role of hypothermia in the treatment of myocardial infarction: state of the art

Tomasz Kameczura¹, Marek Rajzer²,
Piotr Busznam^{3,4}, Sebastian Stec⁵,
Jerzy Wiliński⁶, Rafał Januszek^{7,8},
Michał Zabojszcz⁹

¹Instytut Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu,
Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski

²Klinika Kardiologii Elektroфизиологии Interwencyjnej
oraz Nadciśnienia Tętniczego w Krakowie

³Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu,
Uniwersytet Andrzeja Frycza-Modrzewskiego
w Krakowie, Oddział Bielsko-Biała

⁴Centrum Badawczo-Rozwojowe
American Heart of Poland w Bielsku-Białej

⁵MediNice, Centrum Badawczo-Rozwojowe,
Rzeszów/Krosno

⁶ Oddział Chorób Wewnętrznych
z Pododdziałem Kardiologicznym,
Szpital Powiatowy im. bł. Marty Wieckiej w Bochni

⁷Oddział Kliniczny Kardiologii oraz Interwencji
Sercowo-Naczyniowych,
Szpital Uniwersytecki w Krakowie

⁸Wydział Rehabilitacji Ruchowej,
Akademia Wychowania Fizycznego w Krakowie

⁹*Collegium Medicum*,
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

STRESZCZENIE

W prezentowanej pracy omówiono w skrócie korzyści i ograniczenia wybranych metod stosowanych w celu zmniejszenia strefy uszkodzenia w przebiegu zawału serca, w tym terapie komórkowe, antyoksydanty czy hipotermię uogólnioną. Została także szerzej zaprezentowana nowa metoda — bezpośrednia hipotermia serca. Przedstawiono jej teoretyczne założenia, protokół procedury, technikę jej wykonania oraz pierwsze dostępne wyniki. W opinii autorów metoda ma duży potencjał i oczywiście wymaga dalszych badań.

Słowa kluczowe: kardioprotekcja, regeneracja, terapia komórkowa, hipotermia, bezpośrednia hipotermia serca

Kardiol. Inwazyjna 2020, 15 (1), 16–20

ABSTRACT

The current paper briefly discusses the benefits and limitations of different methods used to limit the injury following myocardial infarction, including cell therapies, antioxidants and general hypothermia. In this paper also a new therapeutic method - direct heart hypothermia - has been presented in details. Theoretical background, the procedure protocol, technique of implantation and first available results were shown. In the opinion of the authors, the method has great potential and requires further research.

Key words: cardioprotection, regeneration, stem cells, hypothermia, direct heart hypothermia

Kardiol. Inwazyjna 2020, 15 (1), 16–20

Wstęp

Obecnie, wśród najintensywniej badanych nowych, eksperymentalnych terapii mogących wpłynąć na ograniczenie strefy niedokrwienia w zawałe serca, wymienia się: terapie komórkowe oraz antyoksydanty. Przebadano nową metodę — bezpośrednią hipotermię serca (DHH, *direct heart hypothermia*).

Terapie komórkowe

Kardiomiocyty są komórkami zróżnicowanymi i nie podlegają procesom regeneracji. W zawałe serca, zniszczony kardiomiocyt zostaje zastąpiony fibroblastem, ten proces prowadzi do przebudowy lewej komory i rozwoju objawów niewydolności serca. Odkrycie terapii z użyciem komórek macierzystych, sprawia, że regeneracja uszkodzonego kardiomiocyta stała się prawdopodobna [1–4]. Wśród nowych eksperymentalnych terapii leczenia ostrego zawału serca wymienia się terapię embrionalnymi komórkami pnia (ESC, *embryonic stem cells*) posiadającymi możliwość transformacji w inne w pełni wykształcone komórki, w tym kardiomiocyty [5, 6]. Terapie te łączą się jednak z występowaniem powikłań, takich jak trudne do opanowania arytmie, ostre reakcje immunologiczne [7] czy transformacja nowotworowa komórek pnia [8, 9]. Zaletą terapii indukowanymi pluripotencjalnymi komórkami macierzystymi (iPSCs,

induced pluripotent stem cells), jest brak ryzyka ostrej reakcji immunologicznej, jednak ze względu na obniżoną możliwość różnicowania, komórki tej terapii charakteryzują się wysokim stopniem mutacji [10]. Terapia ludzkimi komórkami mięśni szkieletowych (SkMCs, *human skeletal muscle stem cells*) pobieranymi od pacjenta jest pozbawiona ryzyka odrzucenia, komórki są łatwe w izolacji i w przygotowaniu a procedura pozbawiona wątpliwości natury etycznej. Wyniki badań na zwierzętach wskazują na istotny wpływ tej terapii na zahamowanie przebudowy pozawałowej lewej komory [11]. Jak się jednak okazuje, przeszczepione do strefy zawałowej komórki mięśni szkieletowych nie wytwarzają białkowych połączeń międzykomórkowych, tak zwanych *gap junction*, co w klinice przejawia się nasileniem arytmii [12]. Komórki szpiku kostnego (BMCs, *bone marrow cells*) charakteryzują się możliwością samoodnowy, proliferacji i różnicowania, między innymi w kardiomiocyty. Terapia tą metodą jest pozbawiona wątpliwości etycznych oraz reakcji odrzucenia przez biorcę [13], natomiast przeprowadzone eksperymenty wskazują, że daje możliwość redukcji strefy zawału, promuje procesy angiogenezy oraz poprawia funkcję skurczową lewej komory [14]. Terapię mezenchymalnymi komórkami pnia (MSCs, *mesenchymal stem cells*) charakteryzuje łatwe namnażanie w warunkach *in vitro*. MSCs posiadają jednak ograniczoną możliwość transformacji w kardiomiocyty, za to istotnie pobudzają procesy angiogenezy. Podane pacjentowi zapobiegają przebudowie lewej komory i poprawiają funkcję skurczową lewej komory [15]. Wraz z rozwojem badań nad terapiami komórkowymi, stosunkowo niedawno pojawiła się nowa metoda, z użyciem sercowych komórek macierzystych (CSCs, *cardiac stem cells*). Komórki te, w badaniach przeprowadzonych na zwierzęcym modelu zawału serca, posiadały zdolność migracji do uszkodzonego miokardium, promowały procesy regeneracji i poprawiały żywotność zawałowej mięśniówki serca [16]. Ze względu na obiecujące wyniki tej metody, do tej pory wyizolowano liczne podtypy komórkowe CSCs, takie jak: Islet-1+, Sca-1+, BMI1+ i wiele innych. Badania nad tą grupą komórek doczekały się fazy eksperymentów na ludziach [17–19]. Jak się okazało ESC, MSCs i CSCs posiadają zdolność produkcji czynników parakrynych, w formie egzosomów i pęcherzyków podobnych do egzosomów [20]. Egzozomy to mikropęcherzyki otoczone błoną komórkową, wydzielane przez niemal wszystkie komórki organizmu. Biorą udział w transporcie składników pomiędzy komórkami oraz w wymianie informacji chemicznej. Uważa się, że egzozomy posiadają ogromny potencjał do wykorzystania w diagnostyce i leczeniu różnych chorób, w tym nowotworów czy zawału serca. Egzozomy wydzielane przez mysie MSCs zawierają czynnik miR-22, który w badaniach wykazał działanie anty-apoptotyczne na komórki

kardiomiocytów, istotnie zmniejszył strefę zawału i korzystnie wpłynął na zachowanie funkcji skurczowej lewej komory w eksperymencie, w którym indukowano ostry zawał [21]. Egzozomy ludzkich CPCs zawierają czynniki miR-210, miR-132 i miR-146a-3p, które wykazały podobne właściwości w badaniach na modelu ostrego zawału u szczurów [22].

Antyoksydanty w leczeniu zawału serca

Stres oksydacyjny odgrywa istotną rolę w pozawałowej przebudowie lewej komory i rozwoju niewydolności serca. W literaturze można spotkać nieliczne prace opisujące badania antyoksydantów stosowanych w ostrej fazie zawału serca. Pośród badanych substancji, aplikowanych w ostrej fazie zawału wymienia się kwas askorbinowy, deferoksaminę oraz N-acetylocysteinę (A/D/N). Zastosowanie tej kombinacji antyoksydantów w badaniu na zwierzętach ograniczyło zjawisko apoptozy idukowanej stresem oksydacyjnym w przebiegu reperfuzji naczyńa dozawałowego. W przebiegu tej terapii w fibroblastach serca obserwowano ograniczenie procesu fragmentacji pro-kapsazy 9 i 3 oraz podwyższone stężenie protein Bcl-xL (białko o działaniu anty-apoptotycznym), jak również promocję procesu transformacji sercowych fibroblastów w miofibroblasty [23]. W innym badaniu w modelu na szczurach z cukrzycą i indukowanym zawale serca oceniano działanie nanocząsteczek kurkuminy i porównywano do działania konwencjonalnej kurkuminy. Wykazano, że osoczowe stężenia badanych markerów stresu oksydacyjnego tj. malonodialdehydu i syntazy tlenu azotu istotnie się zmniejszyły w obu grupach. Należy zaznaczyć, że stężenie wymienionych oksydantów było niższe w grupie, w której podawano nanocząsteczkową kurkuminę [24]. Jest to interesujące zjawisko, ponieważ wskazuje na fakt, że nie tylko stosowanie substancji o potencjale antyoksydacyjnym ma znaczenie dla neutralizacji stresu oksydacyjnego, ale również sposób ich stosowania, w tym przypadku uwagę zwraca zastosowanie nanotechnologii.

Hipotermia terapeutyczna

Już sam rys historyczny hipotermii terapeutycznej (TH, *therapeutic hypothermia*) jest bardzo interesujący. Pierwsze doniesienia literatury o idei obniżenia temperatury ludzkiego ciała pochodzą z 1803 roku (tzw. rosyjska metoda resuscytacji) i opisują przypadki chłodzenia śniegiem ludzi po nagłej śmierci. W latach 1930–1940 stosowano TH u pacjentów ze schorzeniami nowotworowymi. Od 1950 roku TH była stosowana podczas zabiegów kardiochirurgicznych oraz w celu neuroprotekcji mózgu i rdzenia kręgowego po urazach mechanicznych. Pierwsze badanie z TH przeprowadził Benson i wsp. [25] u 19 pacjentów po kardiogennym zatrzymaniu krążenia

w 1959 roku. Lata 1950–1960 przyniosły serię badań nad hipotermią głęboką (temperatura docelowa $< 30^{\circ}\text{C}$), jednak ze względu na liczne powikłania, takie jak koagulopatie, migotanie komór oraz infekcje zarzucono tę metodę. W końcu eksperymenty na modelach zwierzęcych w latach 90. XX wieku wykazały mniejszą liczbę powikłań TH (badano wtedy umiarkowaną [$32\text{--}33,9^{\circ}\text{C}$] i łagodną hipotermię [MTH, *mild therapeutic hypothermia*], $34\text{--}35,9^{\circ}\text{C}$) oraz jako pierwsze wykazały redukcję deficytów neurologicznych u pacjentów po zatrzymaniu krążenia. Obecnie wiadomo, że redukcja uszkodzenia tkanki mózgowej w przebiegu terapii MTH wynika ze zwolnienia metabolizmu komórek nerwowych, zmniejszenia zużycia tlenu i glukozy, redukcji stężenia mleczanów i poziomu komórkowej kwasicy. Zwolnienie procesów metabolicznych wiąże się także z obniżonym poziomem produkcji wolnych rodników oraz tromboksanu A2 (silny promotor agregacji płytek krwi i substancja obkurczająca naczynia). Ponadto w badaniach nad MTH wykazano, że działa ona przeciwwzapalnie poprzez zmniejszenie stężeń cytokin i leukotrienów, stabilizuje barierę krew–mózg, zmniejsza uszkodzenie komórek śródbłonna naczyniowego i ma działanie przeciwdrgawkowe [26, 27]. Warto dodać, że procedura ta może być przeprowadzona zarówno przy użyciu sprzętu nieinwazyjnego (woreczki z lodem, koce, chłodzące bloczki wypełnione hydrożelem), jak i za pomocą metod/urządzeń inwazyjnych, na przykład poprzez infuzję dożylną zimnych płynów do żył obwodowych lub centralnych, chłodzenie jam ciała (płukanie jam ciała, otrzewnej, pęcherza moczowego, odbytnicy) czy przez krążenie pozaustrojowe. Poddany procedurze MTH pacjent jest zaintubowany, wprowadzony w stan śpiączki farmakologicznej, a w celu uniknięcia drżeń mięśniowych podawane są środki depolaryzujące płytkę nerwowo-mięśniową. Łagodna hipotermia jest jedyną terapią poprawiającą rokowanie u pacjentów po zatrzymaniu krążenia. Od 2012 roku terapia ta posiada najwyższą klasę wskazań (IB) i jest zalecana przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne [28]. Zalecenia *American Heart Association* z 2015 roku również wymieniają MTH jako równoważną metodę leczenia u pacjentów z kardiologicznym, pozaszpitalnym zatrzymaniem krążenia [29]. Wśród wskazań do stosowania MTH wymienia się zatrzymanie krążenia w mechanizmie migotania komór (VF, *ventricular fibrillation*), częstoskurczu komorowego bez tętna (pVT, *pulseless ventricular tachycardia*), asystolii (AS), rozkojarzenia mechaniczno-elektrycznego (PEA, *pulseless electrical activity*), jak również u pacjentów po skutecznej resuscytacji (z przywróconą skuteczną hemodynamicznie akcją serca), bez powrotu świadomości [28]. Nie ma wątpliwości, że stosowanie tej metody u pacjentów po VF/pVT przynosi realne korzyści w postaci mniejszej śmiertelności i mniejszego uszczerbku neurologicznego [30, 31].

Bezpośrednia hipotermia serca

Okołożawałowa redukcja aktywności metabolicznej niedokrwionej tkanki serca wydaje się jednym ze sposobów, którego umiejętne zastosowanie może w przyszłości prowadzić do mniejszego uszkodzenia lewej komory. Doniesienia literatury już sprzed kilkudziesięciu lat wskazują na to, że w przypadku królików, u których indukowano zawał serca i w okresie zawałowym chłodzono strefę zagrożoną zawałem obniżając jej temperaturę poprzez bezpośrednie przykładanie do niej woreczków z lodem dawało obiecujące rezultaty. Jak opisuje Hale i wsp. [32] w grupie zwierząt, w której chłodzono serce, uszkodzenie strefy zagrożonej zawałem było o 65% mniejsze niż w grupie kontrolnej. Postęp technologiczny oraz warsztat, jakim dysponują autorzy niniejszej pracy, sprawił, że postanowili zaplanować badanie nad DHH, w której wszystkie procedury wykonywane były metodą przezskórną. Dla osiągnięcia celów badania, opracowana została metoda nakłucia worka osierdziowego u świni wraz z wprowadzeniem do niego cewników chłodzących. Następnie zespół badawczy zaprojektował i zbudował prototyp urządzenia chłodzącego do bezpośredniej hipotermii serca (METcooler) oraz opracował protokół lokalnego chłodzenia tkanki serca zakładający obniżenie i utrzymanie temperatury chłodzenia na poziomie 32°C , przez 8 godzin, u każdego zwierzęcia, które przeżyło indukowany zawał serca. Pierwszorzędowy punkt końcowy, którym była ocena redukcji strefy zawału (IS, *infarct size*) oraz strefy zagrożonej zawałem (AAR, *area at risk*) okazał się istotnie korzystniejszy w grupie poddanej chłodzeniu. Zaobserwowano redukcję w zakresie wskaźnika IS o 8,6% oraz istotną poprawę w zakresie wskaźnika AAR o 26,2%. Wyżej opisany eksperyment, pomimo stosunkowo agresywnego protokołu, okazał się w pełni wykonalny w ramach pracowni hemodynamicznej. Przy wsparciu takich metod jak skopia RTG, elektrokardiografia czy aparat USG z głowicą kardiologiczną i naczyniową, zarówno nakłucie przestrzeni osierdziowej, wprowadzenie cewników chłodzących do tej przestrzeni, procedura chłodzenia i usunięcie przewodów chłodzących z osierdzia, okazały się wykonalne bez istotnych powikłań. Należy wspomnieć, że wymienione procedury wykonywane były przez doświadczonych kardiologów inwazyjnych. Sama procedura nakłucia worka osierdziowego u świni, opisywana w literaturze przez Sanchez i wsp. [33], została istotnie zmodyfikowana przez zespół autorów pracy, co wynikało z potrzeby uzyskania takiego dostępu, który pozwalałby na swobodne manipulowanie cewnikami chłodzącymi w przestrzeni osierdziowej. Odbyło się to zatem przez nakłucie osierdzia w okolicach koniuszka lewej komory. Opracowany protokół obniżenia temperatury w przestrzeni osierdziowej był pionierski w tym badaniu. Prototyp urządzenia do bezpośredniej hipotermii serca, który powstał dla

potrzeb badania (METcooler), jest pierwszym tego typu urządzeniem opisanym w literaturze. Zapewniał on stałe krążenie płynu chłodzącego w obiegu zamkniętym, w warunkach sterylnych i w pełni automatyzowanym procesie kontroli takich parametrów płynu, jak temperatura, ciśnienie oraz prędkość przepływu. Projekt urządzenia zapewniał manualną regulację wymienionych parametrów, jak również wprowadzenie do krążącego płynu dodatkowych substancji, na przykład leków, takich jak Cordarone czy adrenalina. Kontrola ciśnienia zapewniała utrzymanie stałego ciśnienia w układzie i w osierdziu, pomimo dodatkowych aplikacji płynowych, zapobiegając wzrostowi ciśnienia w przestrzeni osierdziowej i okołocewnikowemu wyciekowi płynu do śródpiersia.

Potencjał DHH

Przeprowadzony eksperyment, który polegał na zastosowaniu DHH lokalnie, do worka osierdziowego, ograniczony w działaniu do jednego narządu był niewątpliwie pionierski. Zarówno bezpieczeństwo metody, jak i same efekty jej stosowania pozytywnie zaskoczyły. Oczywiście opisany eksperyment będzie wymagał przeprowadzenia kolejnych badań, podobnie jak dopracowanie urządzeń do przeprowadzenia DHH. Uzyskanie dostępu osierdziowego u pacjentów niestabilnych wydaje się ponadto umożliwiać prowadzenie skuteczniejszej farmakoterapii wstrząsu kardiogenego czy niestabilnych hemodynamicznie arytmii drogą podania doosierdziowego. Przeprowadzone doświadczenie utwierdziło autorów w przekonaniu, że jest to bardzo wydajna droga infuzji leków. Metoda DHH opracowana jako procedura wspomagająca w leczeniu ostrego zawału serca, już na tym etapie badań wydaje się mieć wiele innych zastosowań w kardiologii zabiegowej. Mowa tu na przykład o kardioprotekcji w przebiegu między innymi przezskórnych zabiegów zastawkowych. Perspektywa wdrożenia w przyszłości tej stosunkowo prostej procedury pozwalającej na selektywne prowadzenie skutecznej hipotermii i lokalnej farmakoterapii jednego narządu, w znieczuleniu miejscowym, wydaje się bardzo obiecująca.

Piśmiennictwo:

- Cai M, Shen R, Song L, et al. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells (BM-MSCs) Improve Heart Function in Swine Myocardial Infarction Model through Paracrine Effects. *Sci Rep.* 2016; 6: 28250, doi: [10.1038/srep28250](https://doi.org/10.1038/srep28250), indexed in Pubmed: [27321050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27321050/).
- Chen X, Lu M, Ma N, et al. Dynamic Tracking of Injected Mesenchymal Stem Cells after Myocardial Infarction in Rats: A Serial 7T MRI Study. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 4656539, doi: [10.1155/2016/4656539](https://doi.org/10.1155/2016/4656539), indexed in Pubmed: [27656215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27656215/).
- Brickwedel J, Gulbins H, Reichenspurner H. Long-term follow-up after autologous skeletal myoblast transplantation in ischaemic heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014; 18(1): 61–66, doi: [10.1093/icvts/ivt434](https://doi.org/10.1093/icvts/ivt434), indexed in Pubmed: [24130088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24130088/).
- Choudry F, Hamshere S, Saunders N, et al. A randomized double-blind control study of early intra-coronary autologous bone marrow cell infusion in acute myocardial infarction: the REGENERATE-AMI clinical trial†. *Eur Heart J.* 2016; 37(3): 256–263, doi: [10.1093/eurheartj/ehv493](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv493), indexed in Pubmed: [26405233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26405233/).
- Chong JJH, Yang X, Don CW, et al. Human embryonic-stem-cell-derived cardiomyocytes regenerate non-human primate hearts. *Nature.* 2014; 510(7504): 273–277, doi: [10.1038/nature13233](https://doi.org/10.1038/nature13233), indexed in Pubmed: [24776797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24776797/).
- Shiba Y, Fernandes S, Zhu WZ, et al. Human ES-cell-derived cardiomyocytes electrically couple and suppress arrhythmias in injured hearts. *Nature.* 2012; 489(7415): 322–325, doi: [10.1038/nature11317](https://doi.org/10.1038/nature11317), indexed in Pubmed: [22864415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22864415/).
- Reddy P, Arora M, Guimond M, et al. GVHD: a continuing barrier to the safety of allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(1 Suppl): 162–168, doi: [10.1016/j.bbmt.2008.10.014](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.10.014), indexed in Pubmed: [19147099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19147099/).
- Blin G, Nury D, Stefanovic S, et al. A purified population of multipotent cardiovascular progenitors derived from primate pluripotent stem cells engrafts in postmyocardial infarcted nonhuman primates. *J Clin Invest.* 2010; 120(4): 1125–1139, doi: [10.1172/JCI40120](https://doi.org/10.1172/JCI40120), indexed in Pubmed: [20335662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20335662/).
- Matsu-ura T, Sasaki H, Okada M, et al. Attenuation of teratoma formation by p27 overexpression in induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2016; 7: 30, doi: [10.1186/s13287-016-0286-3](https://doi.org/10.1186/s13287-016-0286-3), indexed in Pubmed: [26880084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26880084/).
- Mousavinejad M, Andrews PW, Shoraki EK. Current Biosafety Considerations in Stem Cell Therapy. *Cell J.* 2016; 18(2): 281–287, doi: [10.22074/cellj.2016.4324](https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4324), indexed in Pubmed: [27540533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27540533/).
- Sirmenis R, Kraniauskas A, Jarašienė R, et al. Recovery of infarcted myocardium in an in vivo experiment. *Medicina (Kaunas).* 2011; 47(11): 607–615, indexed in Pubmed: [22286576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22286576/).
- Ciecierska A, Chodkowska K, Motyl T, et al. Myogenic cells applications in regeneration of post-infarction cardiac tissue. *J Physiol Pharmacol.* 2013; 64(4): 401–408, indexed in Pubmed: [24101386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24101386/).
- Rangappa S, Makkar R, Forrester J. Review article: current status of myocardial regeneration: new cell sources and new strategies. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010; 15(4): 338–343, doi: [10.1177/1074248410376382](https://doi.org/10.1177/1074248410376382), indexed in Pubmed: [21098418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21098418/).
- Berry MF, Engler AJ, Woo YJ, et al. Mesenchymal stem cell injection after myocardial infarction improves myocardial compliance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290(6): H2196–H2203, doi: [10.1152/ajpheart.01017.2005](https://doi.org/10.1152/ajpheart.01017.2005), indexed in Pubmed: [16473959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16473959/).
- Singh A, Singh A, Sen D. Mesenchymal stem cells in cardiac regeneration: a detailed progress report of the last 6 years (2010–2015). *Stem Cell Res Ther.* 2016; 7(1): 82, doi: [10.1186/s13287-016-0341-0](https://doi.org/10.1186/s13287-016-0341-0), indexed in Pubmed: [27259550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27259550/).
- Liu Yu, Chen Li, Diaz AD, et al. Mesp1 Marked Cardiac Progenitor Cells Repair Infarcted Mouse Hearts. *Sci Rep.* 2016; 6: 31457, doi: [10.1038/srep31457](https://doi.org/10.1038/srep31457), indexed in Pubmed: [27538477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27538477/).

17. Laugwitz KL, Moretti A, Lam J, et al. Postnatal isl1+ cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages. *Nature*. 2005; 433(7026): 647–653, doi: [10.1038/nature03215](https://doi.org/10.1038/nature03215), indexed in Pubmed: 15703750.
18. Uchida S, De Gaspari P, Kostin S, et al. Sca1-derived cells are a source of myocardial renewal in the murine adult heart. *Stem Cell Reports*. 2013; 1(5): 397–410, doi: [10.1016/j.stemcr.2013.09.004](https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2013.09.004), indexed in Pubmed: 24286028.
19. Hensley MT, de Andrade J, Keene B, et al. Cardiac regenerative potential of cardiosphere-derived cells from adult dog hearts. *J Cell Mol Med*. 2015; 19(8): 1805–1813, doi: [10.1111/jcmm.12585](https://doi.org/10.1111/jcmm.12585), indexed in Pubmed: 25854418.
20. Suzuki E, Fujita D, Takahashi M, et al. Stem cell-derived exosomes as a therapeutic tool for cardiovascular disease. *World J Stem Cells*. 2016; 8(9): 297–305, doi: [10.4252/wjsc.v8.i9.297](https://doi.org/10.4252/wjsc.v8.i9.297), indexed in Pubmed: 27679686.
21. Feng Y, Huang W, Wani M, et al. Ischemic preconditioning potentiates the protective effect of stem cells through secretion of exosomes by targeting Mecp2 via miR-22. *PLoS One*. 2014; 9(2): e88685, doi: [10.1371/journal.pone.0088685](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088685), indexed in Pubmed: 24558412.
22. Barile L, Lionetti V, Cervio E, et al. Extracellular vesicles from human cardiac progenitor cells inhibit cardiomyocyte apoptosis and improve cardiac function after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2014; 103(4): 530–541, doi: [10.1093/cvr/cvu167](https://doi.org/10.1093/cvr/cvu167), indexed in Pubmed: 25016614.
23. Parra-Flores P, Riquelme JA, Valenzuela-Bustamante P, et al. The Association of Ascorbic Acid, Deferoxamine and N-Acetylcysteine Improves Cardiac Fibroblast Viability and Cellular Function Associated with Tissue Repair Damaged by Simulated Ischemia/Reperfusion. *Antioxidants (Basel)*. 2019; 8(12), doi: [10.3390/antiox8120614](https://doi.org/10.3390/antiox8120614), indexed in Pubmed: 31817022.
24. Boarescu PM, Boarescu I, Bocşan IC, et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Curcumin Nanoparticles on Drug-Induced Acute Myocardial Infarction in Diabetic Rats. *Antioxidants (Basel)*. 2019; 8(10), doi: [10.3390/antiox8100504](https://doi.org/10.3390/antiox8100504), indexed in Pubmed: 31652638.
25. Benson DW, Williams GR, Spencer FC, et al. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg*. 1959; 38: 423–428, indexed in Pubmed: 13798997.
26. Varon J, Acosta P. Therapeutic Hypothermia. *Chest*. 2008; 133(5): 1267–1274, doi: [10.1378/chest.07-2190](https://doi.org/10.1378/chest.07-2190).
27. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med*. 2009; 37(7 Suppl): S186–S202, doi: [10.1097/CCM.0b013e3181aa5241](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181aa5241), indexed in Pubmed: 19535947.
28. Steg PhG, James SK, Atar D, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012; 33(20): 2569–2619, doi: [10.1093/eurheartj/ehs215](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs215), indexed in Pubmed: 22922416.
29. Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015; 132(18 Suppl 2): S465–S482, doi: [10.1161/CIR.0000000000000262](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000262), indexed in Pubmed: 26472996.
30. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002; 346(8): 549–556, doi: [10.1056/NEJMoa012689](https://doi.org/10.1056/NEJMoa012689), indexed in Pubmed: 11856793.
31. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002; 346(8): 557–563, doi: [10.1056/NEJMoa003289](https://doi.org/10.1056/NEJMoa003289), indexed in Pubmed: 11856794.
32. Hale SL, Kloner RA. Myocardial temperature in acute myocardial infarction: protection with mild regional hypothermia. *Am J Physiol*. 1997; 273(1 Pt 2): H220–H227, doi: [10.1152/ajpheart.1997.273.1.H220](https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.273.1.H220), indexed in Pubmed: 9249493.
33. Sun F, Sánchez F, Crisóstomo V, et al. Subxiphoid Access to Normal Pericardium with Micropuncture Set: Technical Feasibility Study in Pigs. *Radiology*. 2006; 238(2): 719–724, doi: [10.1148/radiol.2382042182](https://doi.org/10.1148/radiol.2382042182).

Adres do korespondencji:

Tomasz Kameczura
 Instytut Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu,
 Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski
 e-mail: tomasz_kameczura@yahoo.com