

# Nowe oblicze modyfikowanej reperfuzji: *postconditioning*

New face of modified reperfusion: *postconditioning*

Grzegorz Smolka<sup>1</sup>, Krzysztof S. Gołba<sup>1</sup>, Marcin Malinowski<sup>2</sup>, Marek Deja<sup>2</sup>,  
Jolanta Biernat<sup>1</sup>, Beata Reszka<sup>1</sup>, Anna-Maria Dalecka<sup>1</sup>, Stanisław Woś<sup>2</sup>

<sup>1</sup>III Klinika Kardiologii, Śląska Akademia Medyczna, Katowice

<sup>2</sup>II Klinika Kardiologii, Śląska Akademia Medyczna, Katowice

## Streszczenie

W pracy omówiono mechanizmy uszkodzenia reperfuzyjnego mięśnia sercowego oraz sposoby jego zmniejszania. Zdefiniowano pojęcie kontrolowanej reperfuzji (*postconditioning*) i przedstawiono badania eksperymentalne i kliniczne z jej zastosowaniem. Zestawiono proponowane sposoby oddziaływania kontrolowanej reperfuzji na rozmiar uszkodzenia reperfuzyjnego oraz porównano je z mechanizmami hartowania przez niedokrwienie.

## Abstract

In this review authors describe the mechanisms and possibilities of attenuation of ischaemia reperfusion injury in the myocardium. They describe modified reperfusion (*postconditioning*) and discuss its use in basic and clinical research. The proposed effects of modified reperfusion on the reperfusion injury were also depicted and compared to the mechanisms and action of ischemic preconditioning.

**Keywords:** *postconditioning*, ischaemia reperfusion injury, reperfusion

Kardiologia Polska 2005; 63; 4 (Supl. 2): 450-456

Choroba naczyń wieńcowych stała się współcześnie głównym problemem zdrowotnym świata zachodniego. Wprowadzenie w ostatnich latach technik szybkiego udrażniania tętnicy dozwolonej zmniejszyło śmiertelność w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego (ACS – *acute coronary syndrome*). Jednak otwarcie tętnicy dozwolonej, szybkie przywrócenie w niej przepływu i doprowadzenie do reperfuzji wcześniej ostro niedokrwionego obszaru mięśnia sercowego okazało się bronią obosieczną. Gwałtowny napływ krwi do obszaru zawału niesie bowiem z sobą koszt uszkodzenia reperfuzyjnego. W efekcie w przebiegu zawału i w czasie jego interwencyjnego leczenia dochodzi do polietiologicznego uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego (IRI – *ischemia-reperfusion injury*).

## Mechanizmy uszkodzenia reperfuzyjnego

Zarówno mechaniczne (angioplastyka wieńcowa), jak i farmakologiczne udrożnienie tętnicy przebiega

z mniej lub bardziej wyrażoną mikroembolizacją dystalnie położonych drobnych naczyń [1]. W przypadku pierwotnej angioplastyki wieńcowej zatory te składają się z fragmentów pękniętej blaszki miażdżycowej i tworzącej się na jej powierzchni skrzepliny [2]. Dodatkowo w obszarze niedokrwienia dochodzi do aktywacji i agregacji płytek krwi [3]. Uczestniczą one w procesie zapalnym toczącym się w ścianie naczynia, uwalniając liczne czynniki chemotaktyczne [4], nasilając infiltrację leukocytów, a przepływ krwi dodatkowo upośledzają płytkowe substancje wazospastyczne. Ważność roli płytek w okresie reperfuzji dokumentuje codzienna praktyka stosowania abciximabu. Farmakologiczne zablokowanie receptorów GPIIb/IIIa w okresie reperfuzji zmniejsza mikroembolizację, poprawia perfuzję mięśnia sercowego i zmniejsza pozawałowe uszkodzenie lewej komory serca [5]. Mechaniczne usunięcie fragmentów pękniętej blaszki miażdżycowej i skrzepliny z tętnicy dozwolą-

---

## Adres do korespondencji:

dr hab n. med Krzysztof S. Gołba, II Klinika Kardiologii, Śląska Akademia Medyczna, ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice,  
e-mail: kgołba@slam.katowice.pl

wej w trakcie angioplastyki nie daje jak dotąd spodziewanych efektów, co być może zależy od doboru pacjentów i sposobu mechanicznej protekcji [6, 7].

Uważa się, że krytyczne są pierwsze minuty przywrócenia napływu krwi do wcześniej niedokrwionego obszaru. Z czynnościowego punktu widzenia charakterystyczny dla okresu reperfuzji jest silniejszy od niedokrwionego przykurcz reperfuzyjny (*reperfusion-induced hypercontracture*). Opiswane są dwa niezależne mechanizmy przykurczu: jeden związany z przeladowaniem kardiomiocytów jonami wapnia i drugi, określany jako stężeniowy (*rigor-type*). Ten ostatni pojawia się po dłuższym okresie niedokrwienia (co jest częste w warunkach klinicznych) w wyniku skrajnie niskiego stężenia ATP w kardiomiocytach [8]. W ekstremalnych warunkach prowadzi to do, znanego szczególnie kardiologom, obrazu kamiennego serca (*stone heart*) [9]. Okres reperfuzji ma również charakterystyczne tło biochemiczne. Podczas niedokrwienia wzrasta ilość wolnych rodników tlenowych (ROS – *reactive oxygen species*). Jednak prawdziwy wyrzut tych cząsteczek, produkowanych przez neutrocyty, kardiomiocyty, komórki śródbłonka czy tkanki okołonaczyniowe, następuje już w pierwszych sekundach reperfuzji [10]. Pojęcie *wolne rodniki* obejmuje nie tylko ROS, ale także *reactive nitrogen species* (RNS) – wysoce aktywne pochodne tlenku azotu (NO – *nitric oxide*) ONOO<sup>-</sup> czy N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. We wczesnej fazie reperfuzji wzrasta zarówno aktywność syntazy NO, jak i niespecyficzna, niezależna od syntazy jego produkcja, dostarczając substratu do powstawania RNS. Rola NO w propagacji uszkodzenia reperfuzyjnego jest złożona, m. in. w zależności od aktualnego stężenia toksyczna lub ochronna. Jakkolwiek NO może uszkadzać komórki bezpośrednio lub po reakcji z O<sup>2</sup> (jako ONOO<sup>-</sup>), wiele wskazuje na jego ochronne działanie w przebiegu IRI, najpewniej poprzez wzrost komórkowego stężenia cGMP i częściowe hamowanie łańcucha oddechowego [11].

W niedokrwionym obszarze nadmiar metabolitów przemian beztlenowych prowadzi do wzrostu przezbłonowego gradientu osmotycznego. Przy jednoczesnym zastojem w mikrokrążeniu i wzroście przepuszczalności sarkolemy (m.in. w wyniku działania ROS) dochodzi do obrzęku kardiomiocytów. Zwiększone przenikanie jonów przez sarkolemmę w okresie IRI oraz zaburzona regulacja gradientu stężeń prowadzą do wzrostu stężenia Ca<sup>2+</sup> w kardiomiocytach. Towarzystwem niedokrwieniu kwasica wewnątrzkomórkowa aktywuje sarkolemalny wymiennik Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>, usuwający protony z wnętrza komórki w zamian za jony sodu. Wychwyt jonów wapnia do wnętrza komórek mięśnia sercowego jest wtórny do obecnego w nich nadmiaru jonów sodu i odbywa się przez pracujący w *odwróconym* trybie wymiennik Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>. Wapń gromadzony jest w nadmiarze w retiku-

lum endoplazmatycznym, po czym uwalniany do cytozolu. Jeśli niedokrwienie nie upośledziło skrajnie zdolności mitochondriów do syntezy ATP, to przywrócenie przepływu krwi prowadzi do wzrostu jego stężenia i niekontrolowanej aktywacji miofibrilli [12].

Będąc jednym z pierwszych etapów procesu gojenia gromadzenie się neutrocytów w obszarze zawału może prawdopodobnie nasilać IRI. Gdy nie dojdzie do reperfuzji, to powolna (ze szczytem w 2.–4. dobie) infiltracja neutrocytów ogranicza się do granicznych części obszaru uszkodzonego niedokrwieniem. Przywrócenie przepływu krwi prowadzi do przyspieszenia i wzrostu akumulacji tych krwinek. Udział neutrocytów w propagacji uszkodzenia reperfuzyjnego może być związany z uwalnianiem przez nie wolnych rodników, proteaz (elastaza, kolagenaza), czynników prozapalnych, interakcjami z endotelium, embolizacją mikrokrążenia. Nie można wykluczyć ich roli w indukcji apoptozy [13]. Zahamowanie adhezji neutrocytów przeciwciałami przeciwko P-selektynie w różnym stopniu zmniejszyło uszkodzenie miokardium w eksperymencie zwierzęcym, efektu tego nie potwierdzono jednak klinicznie. Podobnie użycie przeciwciał przeciwko antygenowi CD18 (fragment molekuly adhezyjnej) pomimo zachęcających wyników eksperymentalnych nie zmniejszyło uszkodzenia mięśnia sercowego u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego [14]. Kliniczna ocena reperfuzji niedokrwionego obszaru osoczem ubogoleukocytarnym, czy to podczas pierwotnej angioplastyki wieńcowej [15], czy CABG [16] jak dotąd nie uzasadnia rutynowego stosowania takiej procedury.

Reperfuzja niedokrwionego miokardium prowadzi również do otwarcia niespecyficznych kanałów białkowych w błonie mitochondrialnej – tak zwanych megakanałów (mPTP – *mitochondrial permeability transition pores*) [17]. Czynnikiem wyzwalającym otwarcie mPTP jest przeladowanie wapniem, szczególnie w obecności stresu oksydacyjnego, niedoboru energetycznego i depolaryzacji błony mitochondrialnej. Przez otwarte megakanały swobodnie przechodzą cząsteczki o rozmiarach do 1,5 kDa, co poprzez wzrost ciśnienia osmotycznego prowadzi do obrzęku mitochondriów i przerwania ciągłości błony zewnętrznej. Uwalnianie do cytozolu cytochromu c i innych białek proapoptotycznych aktywuje kaspazy, z typowymi dla apoptozy konsekwencjami w przebudowie komórki [18]. Błona wewnętrzna przestaje być barierą dla protonów, które przechodząc do wnętrza mitochondrium, rozprzegają fosforylację oksydacyjną. Efektem tego jest hydroliza ATP, aktywacja fosfolipaz, nukleaz i proteaz i ostatecznie nekroza. Zamknięcie megakanałów może powstrzymać ten proces, jednakże uruchomiona już apoptoza z czasem doprowadzi do unicestwienia komórki.

Niedokrwienie modyfikuje również mitochondrialne ATP-zależne kanały potasowe ( $K_{ATP}$ ), co prawdopodobnie poprzez zmianę depolaryzacji błony mitochondrialnej zmniejsza napływ wapnia do wnętrza tych organelli i nasila syntezę ATP. Zarówno mitochondrialne, jak i sarkolemmalne  $K_{ATP}$  są ważnym ogniwem hartowania przez niedokrwienie. Jego efekt można uzyskać również farmakologicznie, zmniejszając uszkodzenie niedokrwionego miokardium lekami otwierającymi  $K_{ATP}$  (diazoksyd lub nikorandil), co wykorzystuje się w badaniach klinicznych [19]. Otwartym pozostaje pytanie o skuteczność takiego postępowania w momencie rozpoczęcia reperfuzji.

Rozmiar uszkodzenia reperfuzyjnego zależy jest również od aktywności licznych kinaz białkowych. Wiadomo, że szczególną rolę odgrywają kaskada 3-kinazy fosfatydyloinozytolu – kinaza Akt (*PI-3K – kinase Akt*) oraz kinaza regulowana czynnikami zewnątrzkomórkowymi (*ERK 1/2 – extra-cellular signal regulated kinase*) zaliczane do grupy kinaz antyapoptotycznych RISK – *reperfusion injury salvage kinases* [20]. Efektorami układu RISK są proapoptotyczne proteiny, których inaktywacja hamuje nadmierne otwieranie mitochondrialnych megakanałów. Działanie to może być wzmacnianie przez NO produkowany w wyniku stymulacji śródbłonkowej syntazy NO przez Akt.

Kolejnym układem obronnym, chroniącym serce przed skutkami IRI jest adenozyne i jej metabolity. Stężenie endogennej adenozyne wzrasta gwałtownie podczas niedokrwienia [21], a jej źródłem są głównie kardiomiocyty. Aktywacja adenozynergiczna zmniejsza zaburzenia kurczliwości, ale także rozległość nekrozy i apoptozy, wpływając na większość z opisanych powyżej zjawisk towarzyszących IRI.

### Ograniczanie uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego

Poszukiwanie możliwych do zastosowania w praktyce klinicznej sposobów zmniejszania IRI stało się w dobie gwałtownego rozwoju kardiologii interwencyjnej w ACS szczególnie ważne. Badania podstawowe i praktyka kliniczna wskazują na trzy kierunki poszukiwań.

### Hartowanie przez niedokrwienie

Pierwszy z nich, z prawie dwudziestoletnią historią, to próby wykorzystywania mechanizmów *ischemic preconditioning*, czyli hartowania przez niedokrwienie (HPN). W 1986 r., opisując zjawisko HPN w eksperymencie zwierzęcym, Murry i wsp. już wtedy powiązali je z naturalnym mechanizmem ochronnym, jakim jest wydaje się być *preinfarction angina*, czyli dusznica przedzawałowa [22]. Niestety HPN w klasycznej posta-

ci wymaga przygotowania serca, zanim jeszcze dojdzie do niedokrwienia. Tym samym zastosowanie go w praktyce klinicznej teoretycznie możliwe było tylko w kardiologii. Okazało się jednak, że HPN nie przewyższa siły działania ochronnego roztworów kardioplegicznych [23]. Co gorsza, nie udało się również wykazać skuteczności HPN w ochronie mięśnia sercowego w przebiegu zabiegów bez używania krążenia pozaustrojowego [24].

### Hartowanie farmakologiczne

W miarę rozwoju wiedzy na temat mechanizmów HPN zaczęto próby stosowania interwencji farmakologicznych mających je naśladować. Ukuto nawet termin farmakologicznego hartowania (*pharmacological preconditioning* przez analogię do *ischemic preconditioning*) i mimetyków hartowania. Skuteczność nikorandilu (tzw. *otwieracza*) mitochondrialnych kanałów  $K_{ATP}$  w zmniejszaniu IRI udokumentowana została w badaniu klinicznym [19], podobnie jak kardioprotekcyjne działanie adenozyne podczas terapii reperfuzyjnej (pierwotnej angioplastyki wieńcowej lub fibrylizacji) [25]. Postuluje się również nadrzędną rolę aktywacji receptorów adenozynowych w uruchamianiu układu RISK podczas reperfuzji [26].

Należy pamiętać, że farmakoterapia rozpoczynana w okresie niedokrwienia praktycznie zawsze obejmuje w dalszym swoim przebiegu okres reperfuzji. Badania podstawowe wskazują na działanie ochronne w takim schemacie także bradykininy czy insuliny. W tym ostatnim przypadku jednak nadzieje wiązane z bardzo klasycznym leczeniem, jakim jest podawanie okołożawłowo insuliny i potasu, nie wytrzymały próby dużego randomizowanego badania CREATE-ECLA [27].

### Kontrolowana reperfuzja

Poszukiwanie możliwości modyfikowania okresu reperfuzji stało się potrzebą chwili, gdy okazało się, że mimo sukcesów technicznych rewaskularyzacji w przebiegu ACS śmiertelność z powodu ostrego zawału utrzymuje się na wysokim poziomie. Wiadomo także, że wielkość zawału oraz obszar i stopień przebudowy lewej komory są czynnikami determinującymi rokowanie pacjenta.

Wczesna wiedza o możliwości zmniejszania uszkodzenia uprzednio niedokrwionego obszaru poprzez modyfikowanie tempa i składu napływającej krwi pochodzi z przełomu lat osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych. Powstała w wyniku niepokoju kardiologów o losy serca po jego zatrzymaniu na czas trwania krążenia pozaustrojowego. Podstawą tej wiedzy jest cykl prac grupy Geralda D. Buckberga. W serii eksperymentów bada-

cze udowodnili, że można uniknąć bądź przynajmniej zminimalizować szkodę reperfuzyjną po okresie całkowitego niedokrwienia, stosując krótki, kilkuminutowy, wlew ciepłej krwi wzbogaconej potasem (krwistej kardioplegii) zamiast prostego odklepowania aorty we wczesnym okresie reoksygenacji [28]. Zasady kontrolowanej reperfuzji opracowane przez Buckberga obejmują: 1) reoksygenację za pomocą krwi celem przywrócenia metabolizmu tlenowego niezbędnego dla procesów reperacyjnych w komórce, 2) dostarczanie tlenu przez określony okres czasu, a nie wg określonej dawki celem maksymalizacji jego użyczenia, 3) utrzymanie zatrzymania serca we wczesnym okresie reperfuzji celem zmniejszenia zapotrzebowania energetycznego, co pozwala na przesunięcie ograniczonych w tym okresie ilości ATP na procesy naprawcze oraz do pomp jonowych (np. pompy sodowej), 4) uzupełnienie substratów (np. glutaminy) dla aerobowej produkcji energii, 5) podniesienie pH reperfuzatu dla przeciwdziałania kwasicy tkankowej, co optymalizuje czynność enzymów w okresie reperfuzji, 6) okresowe obniżenie ilości dostępnych jonów wapnia z zastosowaniem środków chelatujących, 7) podniesienie osmolalności reperfuzatu i obniżenie ciśnienia reperfuzji do poniżej 50 mmHg dla przeciwdziałania obrzękowi, 8) ogrzanie reperfuzatu do 37°C, co optymalizuje tempo przemian metabolicznych.

Kliniczna wartość kardiologicznej kontrolowanej reperfuzji została dobrze udokumentowana. Kirklin i wsp. wykazali w analizie wieloczynnikowej obejmującej 3872 przypadki CABG bez użycia kontrolowanej reperfuzji i 2351 z jej użyciem, że ta pierwsza zwiększa znacznie prawdopodobieństwo przeżycia, zwłaszcza w grupie pacjentów z długim okresem zaklepowania aorty [29].

Idąc śladami Buckberga, prowadzono przez ostatnie 20 lat poszukiwania różnych sposobów ochrony przed IRI. Najnowsza strategia badawcza nakazuje skoncentrowanie się na okresie reperfuzji. Asumpt ku temu dały pionierskie prace grupy Jakoba Vincent-Johansena. Pierwotna obserwacja polegała na porównaniu efektów klasycznego HPN z procedurą trzykrotnego powtórzenia 30-sekundowych cykli napływu i reokluzyj przedniej tętnicy zstępującej (po wcześniejszym okresie 60 min niedokrwienia) w modelu zwierzęcym. Okazało się, że stopień zmniejszenia martwicy w wyniku obu procedur był identyczny [30]. Badacze przez analogię do terminu *preconditioning* nadali procedurze nazwę *postconditioning*. Pojawił się także skrótowiec POSTCON. W zasadzie jednak mamy do czynienia z modyfikowaną czy kontrolowaną reperfuzją. Stąd zabawny tytuł komentarza redakcyjnego Gerda Heuscha w JACC traktującego o POSTCON (Tabela II).

**Tabela I.** Hipotetyczne mechanizmy ochronnego działania modyfikowanej reperfuzji (POSTCON)

mechanizm	źródło
ograniczenie reakcji zapalnej śródbłonka	Zhao ZQ, et al. <i>Am J Physiol Heart Circ Physiol</i> <b>285</b> , H579-88
ograniczenie produkcji ROS	Zhao ZQ, et al. <i>Am J Physiol Heart Circ Physiol</i> <b>285</b> , H579-88
otwieranie mitochondrialnych kanałów K <sub>ATP</sub>	Yang XM, et al. <i>J Am Coll Cardiol</i> <b>44</b> , 1103-10.
aktywacja śródbłonkowej syntazy NO	Tsang A, et al. <i>Circ Res</i> <b>95</b> , 230-2.
aktywacja ERK 1/2	Yang XM, et al. <i>J Am Coll Cardiol</i> <b>44</b> , 1103-10.
aktywacja PI3-Akt	Hausenloy DJ, et al. <i>Am J Physiol Heart Circ Physiol</i> <b>288</b> , H971-6
aktywacja receptorów adenozynowych	Kin H et al. <i>Cardiovasc Res</i> <b>67</b> , 124-33.
hamowanie otwierania megakanałów – mPTP	Argaud L, et al. <i>Circulation</i> <b>111</b> , 194-7.

**Tabela II.** Warto przeczytać

Piper HM; Abdallah Y, Schafer C. The first minutes of reperfusion: a window of opportunity for cardioprotection. <i>Cardiovasc Res</i> 2004; 61: 365-71.
Heusch G. Postconditioning: old wine in a new bottle? <i>J Am Coll Cardiol</i> 2004; 44:1111-2.
Vinten-Johansen J; Zhao ZQ; Zatta AJ, et al. Postconditioning. A new link in nature's armor against myocardial ischemia-reperfusion injury. <i>Basic Res Cardiol</i> 2005; 100: 295-310.
Hausenloy DJ; Tsang A, Yellon DM. The reperfusion injury salvage kinase pathway: a common target for both ischemic preconditioning and postconditioning. <i>Trends Cardiovasc Med</i> 2005; 15: 69-75.
Tsang A; Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial postconditioning: reperfusion injury revisited. <i>Am J Physiol Heart Circ Physiol</i> 2005; 289: H2-7.

### “Postconditioning: old wine in a new bottle?”

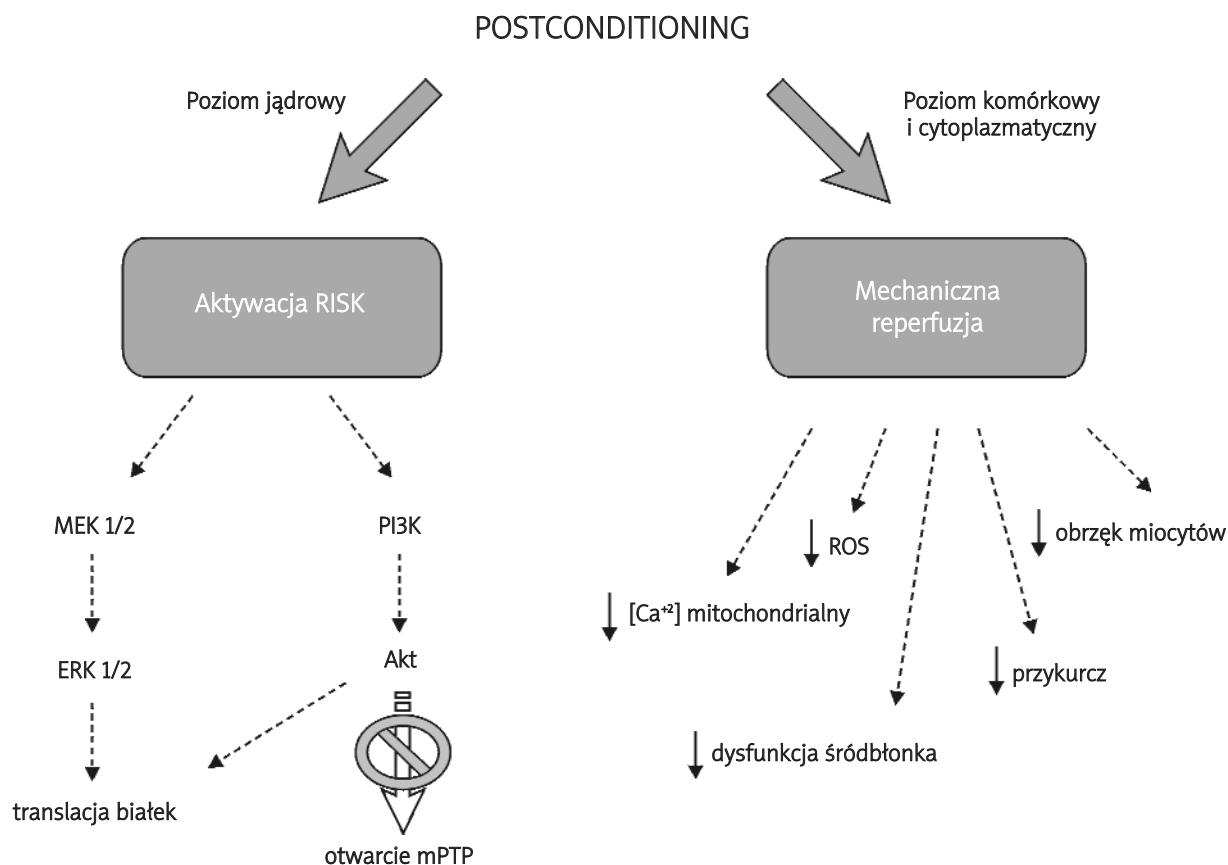
Wiadomo, że modyfikowana reperfuzja (POSTCON) zmniejsza ilość arytmii okołoreperfuzyjnych [31, 32]. Potwierdzenie, że w mechanizmie POSTCON dochodzi do ograniczenia obszaru uszkodzenia uzyskano również w badaniach z innymi gatunkami zwierząt [33, 34]. Sprzeczne są natomiast dane na temat ewentualnej addycji POSTCON i HPN [34, 35].

Postuluje się wiele mechanizmów, mogących tłumaczyć ochronne działanie mechanicznie modyfikowanej reperfuzji. Zostały one zestawione w Tabeli I i na Rycinie 1.

Podobnie jak w przypadku HPN można się spodziewać istnienia możliwych interwencji farmakologicznych naśladujących POSTCON. Stymulacja układu RISK ator-

wastatyną podawaną w okresie reperfuzji u myszy w preparacie Langendorfa redukowała uszkodzenie mięśnia sercowego [36]. Wiadomo z kolei, że atorwastatyna zmniejsza uwalnianie mioglobiny, troponiny I oraz frakcji sercowej kinazy kreatynowej w czasie planowej plastyki naczyń wieńcowych [37]. Wykazano, że erytropoetyna u szczurów, stymulując RISK, ogranicza wielkość zawału [38].

Porównanie POSTCON z HPN sugeruje istnienie wielu podobieństw. Powstaje więc pytanie, czy rzeczywiście modyfikowana reperfuzja to nowa kategoria protekcji, czy też jest to raczej jeden mechanizm wyzwalany różnymi drogami aktywacji. Szczególnie interesujące dane wskazują na wspólną dla obu zjawisk aktywację RISK [39]. Potwierdzono, że podobnie jak POSTCON także HPN hamuje otwieranie megakanatów i to z udziałem



**Rycina 1.** Schemat możliwego działania ochronnego *postconditioningu*: (1) Mechaniczna reperfuzja moduluje uszkodzenie reperfuzyjne poprzez zmniejszenie produkcji ROS, zmniejszenie przeładowania wapniem mitochondriów, zmniejszenie dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, zmniejszenie obrzęku komórek i zmniejszenie nasilenia przykurczu reperfuzyjnego. (2) Aktywacja szlaku kinaz grupy RISK prowadząca do translacji białek ochronnych, mechanizmów antyapoptotycznych i zapobiegania otwarciu megakanatów.

mPTP – megakanaty; ROS – wolne rodniki; RISK – kinazy chroniące przed uszkodzeniem reperfuzyjnym: MEK 1/2-ERK 1/2, PI3K-Akt



RISK [40]. Przeczyć hipotezie sugerującej, że POSTCON jest jedynie opisem HPN przeniesionym w okres reperfuzji, może wspomniana możliwość addytywności efektów czy różnice w aktywacji poszczególnych typów receptorów adenyzykowych [26]. Podobnie udział kinazy proteinowej C został udokumentowany w HPN, jednak wydaje się mało prawdopodobny w przebiegu modyfikowanej reperfuzji [41]. Wydaje się również, że cykliczny napływ krwi w przebiegu POSTCON różni się prawdopodobnie od Buckbergowskiego *gradual* czy *gentle reperfusion*. Zwolniony, stały napływ krwi do obszaru uprzedniego niedokrwienia u psów zmniejszył rozmiar wczesnego uszkodzenia i dysfunkcję endotelium, jednakże w odróżnieniu od modyfikowanej reperfuzji powodował zwiększone gromadzenie neutrocytów w zagrożonym obszarze [42]. W innym badaniu ograniczony napływ krwi w okresie reperfuzji u świń nie zmienił obszaru uszkodzenia [43]. Nie można oczywiście wykluczyć zmienności efektów wynikających z różnic międzygatunkowych.

Możliwość dodatkowego ograniczania rozmiaru IRI u chorego leczonego fibrynolitycznie lub pierwotną angioplastyką wieńcową jest niezwykle frapującym kierunkiem rozwoju leczenia ACS. Wyniki badań eksperymentalnych wskazują na wiele możliwych kierunków badań, jednak udokumentowanie ich skuteczności klinicznej wydaje się niezwykle trudne. Polietiologiczny charakter IRI, wielość niekontrolowanych zmiennych w badaniu klinicznym, konieczność stosowania zastępczych punktów końcowych, a wreszcie różnice międzygatunkowe w odniesieniu do prac eksperymentalnych – to niektóre z możliwych przyczyn niepowodzeń. Kontrolowana mechanicznie reperfuzja może być łatwym i tanim sposobem zwiększenia efektywności pierwotnej angioplastyki wieńcowej. Zabieg ten mógłby być uzupełniony o podanie leku do obszaru niedokrwienia bezpośrednio przed przywróceniem pełnego przepływu krwi w tętnicy pozawałowej, dając w efekcie mechanicznie i farmakologicznie modyfikowaną reperfuzję. Skuteczność takiego postępowania jest przedmiotem trwających badań klinicznych.

### Piśmiennictwo

- Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 1112-7.
- Kotani J, Nanto S, Mintz GS, et al. Plaque gruel of atheromatous coronary lesion may contribute to the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2002; 106: 1672-7.
- Sakuma T, Leong-Poi H, Fisher NG, et al. Further insights into the no-reflow phenomenon after primary angioplasty in acute myocardial infarction: the role of microthromboemboli. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 15-21.
- Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets* 2001; 12: 261-73.
- De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 1759-65.
- Stone GW, Webb J, Cox DA, et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1063-72.
- Mizote I, Ueda Y, Ohtani T, et al. Distal Protection Improved Reperfusion and Reduced Left Ventricular Dysfunction in Patients With Acute Myocardial Infarction Who Had Angiographically Defined Ruptured Plaque. *Circulation* 2005; 112: 1001-7.
- Piper HM, Abdallah Y, Schafer C. The first minutes of reperfusion: a window of opportunity for cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 365-71.
- Cooley DA, Reul GJ, Wukasch DC. Ischemic contracture of the heart: „stone heart”. *Am J Cardiol* 1972; 29: 575-7.
- Zweier JL, Flaherty JT, Weisfeldt ML. Direct measurement of free radical generation following reperfusion of ischemic myocardium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 1404-7.
- Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: C227-41.
- Schafer C, Ladilov Y, Inserte J, et al. Role of the reverse mode of the Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger in reoxygenation-induced cardiomyocyte injury. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 241-50.
- Zhao ZQ, Velez DA, Wang NP, et al. Progressively developed myocardial apoptotic cell death during late phase of reperfusion. *Apoptosis* 2001; 6: 279-90.
- Baran KW, Nguyen M, McKendall GR, et al. Double-blind, randomized trial of an anti-CD18 antibody in conjunction with recombinant tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction: limitation of myocardial infarction following thrombolysis in acute myocardial infarction (LIMIT AMI) study. *Circulation* 2001; 104: 2778-83.
- Patel MB, Kilgore KS, Ortolano GA, et al. Conditioned blood reperfusion during angioplasty (CoBRA) treatment of acute myocardial infarction. *Perfusion* 2001; 16 Suppl: 39-49.
- Sawa Y, Matsuda H. Myocardial protection with leukocyte depletion in cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 13: 73-81.
- Griffiths EJ, Halestrap AP. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion. *Biochem J* 1995; 307 (Pt 1): 93-8.
- Martinou JC, Green DR. Breaking the mitochondrial barrier. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 63-7.
- Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, et al. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2005; 112: 1284-8.
- Hausenloy DJ, Yellon DM. New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK) -pathway. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 448-60.

21. Headrick JP. Ischemic preconditioning: bioenergetic and metabolic changes and the role of endogenous adenosine. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 1227-40.
22. Murry C, Jennings R, Reimer K. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-36.
23. Uchiyama Y, Otani H, Okada T, et al. Integrated pharmacological preconditioning in combination with adenosine, a mitochondrial KATP channel opener and a nitric oxide donor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 148-59.
24. Penttila HJ, Lepojarvi MV, Kaukoranta PK, et al. Ischemic preconditioning does not improve myocardial preservation during off-pump multivessel coronary operation. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1246-52.
25. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1775-80.
26. Kin H, Zatta AJ, Lofye MT, et al. Postconditioning reduces infarct size via adenosine receptor activation by endogenous adenosine. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 124-33.
27. The CREATE-ECLA Trial Group Investigators\*. Effect of Glucose-Insulin-Potassium Infusion on Mortality in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The CREATE-ECLA Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005; 293: 437-46.
28. Follette DM, Fey K, Buckberg GD, et al. Reducing postischemic damage by temporary modification of reperfusate calcium, potassium, pH, and osmolarity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82: 221-38.
29. Kirklin JW. The science of cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4: 63-71.
30. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H579-88.
31. Smolka G, Ochala A, Wojakowski W, et al. Controlled reperfusion during primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2003; 92: 192L.
32. Galagudza M, Kurapeev D, Minasian S, et al. Ischemic postconditioning: brief ischemia during reperfusion converts persistent ventricular fibrillation into regular rhythm. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 1006-10.
33. Yang XM, Proctor JB, Cui L, et al. Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1103-10.
34. Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, et al. Postconditioning: a form of „modified reperfusion” protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway. *Circ Res* 2004; 95: 230-2.
35. Halkos ME, Kerendi F, Corvera JS, et al. Myocardial protection with postconditioning is not enhanced by ischemic preconditioning. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 961-9.
36. Efthymiou CA, Mocanu MM, Yellon DM. Atorvastatin and myocardial reperfusion injury: new pleiotropic effect implicating multiple prosurvival signaling. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 45: 247-52.
37. Pasceri V, Patti G, Nusca A, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004; 110: 674-8.
38. Bullard AJ, Govewalla P, Yellon DM. Erythropoietin protects the myocardium against reperfusion injury in vitro and in vivo. *Basic Res Cardiol* 2005; 100: 397-403.
39. Hausenloy DJ, Tsang A, Mocanu MM, et al. Ischemic preconditioning protects by activating prosurvival kinases at reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H971-6.
40. Juhaszova M, Zorov DB, Kim SH, et al. Glycogen synthase kinase-3beta mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J Clin Invest* 2004; 113: 1535-49.
41. Armstrong SC. Protein kinase activation and myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 427-36.
42. Sato H, Jordan JE, Zhao ZQ, et al. Gradual reperfusion reduces infarct size and endothelial injury but augments neutrophil accumulation. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1099-107.
43. Sjaastad I, Grund F, Ilebekk A. Effects on infarct size and on arrhythmias by controlling reflow after myocardial ischaemia in pigs. *Acta Physiol Scand* 2000; 169: 195-201.