

Czy możliwa jest dalsza poprawa wyników leczenia ostrych zespołów wieńcowych?

Marek Jerzy Dąbrowski

Klinika Kardiologii Oddziału Fizjoterapii II Wydziału Lekarskiego w Szpitalu Bielańskim, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Postępy Kardiologii Inter 2013; 9, 1 (31): 45–49

Streszczenie

Poprawa skuteczności leczenia zawału mięśnia sercowego, polegająca na przywróceniu przepływu w tętnicy odpowiedzialnej za zawał i niedokrwienie okołozawałowe, spowodowała wzrost zainteresowania uszkodzeniem mięśnia sercowego przez reperfuzję. Większość metod ochrony przed uszkodzeniem reperfuzyjnym, których skuteczność potwierdzono w eksperymentach przeprowadzanych u zwierząt doświadczalnych, była nieskuteczna w praktyce klinicznej. Jednym z problemów związanym ze stosowaniem interwencji powodujących zmniejszenie uszkodzenia reperfuzyjnego jest „bardzo wąskie okno czasowe”, wymuszające przeprowadzenie ich na początku przywrócenia przepływu. W przypadku stosowania środków farmakologicznych należy je podać przed uzyskaniem reperfuzji. Elementem łączącym różne metody ochrony przed uszkodzeniem przez reperfuzję są kanały mitochondrialne (mPTP), które otwierane są w pierwszych minutach reperfuzji. Ich otwarcie, związane ze wzrostem wewnątrzmitochondrialnego pH, należy uznać za moment generujący w sposób nieodwracalny wywołaną reperfuzją śmierć komórki (*lethal reperfusion injury*). Dlatego trudna do osiągnięcia, skuteczna interwencja musi wyprzedzać ten moment. Cyklosporyna A, blokująca bezpośrednio mPTP, okazała się skuteczna w pierwszych niewielkich próbach klinicznych. Drugim mechanizmem częściowo niezależnym, ale uczestniczącym w uszkodzeniu błony mitochondrialnej jest wpływ wolnych rodników tlenowych (*reactive oxide species* – ROS). Najprawdopodobniej ROS biorą udział w uszkodzeniu komórek poprzez wpływ na funkcję mPTP w mitochondriach. Wykrycie drobnocząsteczkowych białek mających dodatni ładunek elektryczny i łatwo przenikających do wnętrza mitochondriów otworzy być może nowe perspektywy leczenia. Jeśli potwierdzi się znaczenie kliniczne wymienionych związków, to nie można wykluczyć ich synergistycznego działania chroniącego przed reperfuzyjnym uszkodzeniem niedokrwionych tkanek, nie tylko miokardium. Czy i w jakim stopniu ta zarysowująca się, nowa perspektywa leczenia poprawi wczesne i odległe rokowanie chorych z ostrym zespołem wieńcowym, w tym chorych po nagłym zatrzymaniu krążenia, pokażą przyszłe lata.

Słowa kluczowe: zawał serca, reperfuzja, cyklosporyna A, Bendavia, wolne rodniki tlenowe.

Wstęp

Szacuje się, że rocznie około 15 mln osób na świecie choruje na zawał mięśnia sercowego. Z powodu zawału serca i jego konsekwencji umiera rocznie około 7 mln osób, ponad 300 tys. nagle (nagłe zatrzymanie krążenia – NZK). W około 40% jest to zawał serca z uniesieniem odcinka ST (*ST elevation myocardial infarction* – STEMI), któremu najczęściej towarzyszy całkowite zamknięcie tętnicy wieńcowej [1–3].

Najsukuteczniejszym sposobem leczenia ostrego zawału mięśnia sercowego jest wczesne przywrócenie perfuzji za pomocą angioplastyki wieńcowej i zastosowanie leków przeciwplatekcyjnych w celu zapobiegania zakrzepicy. Terapia taka zastosowana w pierwszych godzinach od zamknięcia tętnicy wieńcowej zmniejsza obszar martwicy mięśnia sercowego (zawału), co poprawia wczesne i odległe rokowanie.

W zakresie tego typu leczenia w Polsce osiągnięto niekwestionowany sukces – wypracowano skuteczny system inwazyjnego leczenia ostrej fazy zawału mięśnia sercowego oparty na sieci szpitali ze stałym dyżurem hemodynamicznym. Przynosi to istotne korzyści w postaci zmniejszenia śmiertelności wewnątrzszpitalnej z kilkunastu do około 4–5% (L. Poloński: Polski Rejestr OZW 2011 – dane niepublikowane oraz badanie własne niepublikowane).

Niniejsze opracowanie jest próbą odpowiedzi, zapewne częściowej, na tytułowe pytanie, które zadano autorowi podczas Zabrzeńskiej Konferencji Kardiologicznej w maju ubiegłego roku. Wówczas na odpowiedź były 3 minuty. Ponieważ zagadnienie jest ważne i „rozwojowe”, zostanie omówione szerzej, chociaż pewne jego aspekty (np. zapobieganie powikłaniom zabiegów) z konieczności potraktowano skrótowo.

Adres do korespondencji:

Marek Jerzy Dąbrowski MD, PhD, Klinika Kardiologii, Oddział Fizjoterapii, II Wydział Lekarski, Szpital Bielański, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Ceglowska 80, 02-809 Warszawa, Polska, tel./faks: +48 22 569 02 92, e-mail: marekda@bielanski.med.pl

Praca wpłynęła: 2.10.2012, przyjęta do druku: 14.01.2013.

Spektakularny postęp w omawianym zakresie mamy już z pewnością za sobą i niełatwo będzie uzyskać dalszą poprawę. Wyniki leczenia zawału serca zależą od jego rozmiarów i ewentualnych powikłań, do których należą głównie zakrzepica w stencie i krwawienia. Zakrzepica – groźna – jest stosunkowo rzadkim powikłaniem.

Narasta problem krwawień – w 2011 roku odnotowano ich dwukrotny wzrost (L. Poloński: Polski Rejestr OZW 2011 – dane niepublikowane). Jest to cena coraz bardziej agresywnego (skutecznego) leczenia przeciwplatekowego, a także stosowania angioplastyki u ludzi starszych, obciążonych dodatkowymi schorzeniami o wyższym ryzyku krwawień. Wydaje się, że rozwiązaniem jest indywidualny dobór leczenia u poszczególnych chorych i jednak unikanie nowych, silniejszych leków u osób starszych oraz podatnych na występowanie krwawień z powodów chorób współistniejących. Dokładne wskazania dotyczące ostrożności w stosowaniu nowych leków są zawarte w zaleceniach towarzystw naukowych.

Jak dążyć do zmniejszenia rozmiarów martwicy lub zawału?

Nadal nierozwiązanym problemem jest stosunkowo duże opóźnienie od pierwszego kontaktu z lekarzem rozpoznającym ostry zespół wieńcowy do uzyskania reperfuzji. Opóźnienie to wpływa bezpośrednio na wielkość martwicy (zawału), w myśl propagowanego hasła: „czas to mięsień”, a więc także na przebieg pozawałowy, którego istotą jest dynamika i jakość procesu przebudowy pozawałowej mięśnia sercowego. To z kolei determinuje wystąpienie lub nie w odległej perspektywie niewydolności serca ze wszystkimi jej konsekwencjami. Drugim nierozwiązanym problemem, łączącym się ściśle z poprzednim, jest stosunkowo duża, kilkunastoprocentowa śmiertelność roczna (L. Poloński: Polski Rejestr OZW 2011 – dane niepublikowane oraz badanie własne niepublikowane). Można przyjąć, że zależy ona od wielkości uszkodzenia miokardium oraz powikłań wewnątrzszpitalnych, np. krwawień okołozabiegowych. Zmniejszenie opóźnienia uzyskania reperfuzji jest podstawą wielokierunkowych starań mających na celu poprawę także wyników odległych, które są prowadzone od lat zarówno przez poszczególne zespoły, jak i propagatorów inwazyjnego leczenia ostrych zespołów wieńcowych, działających w ramach towarzystw naukowych i występujących w mediach. Poprawa sprawności organizacyjnej, jak wskazuje dotychczasowe doświadczenie, jest procesem trudnym, wieloletnim, zachodzącym wolno i wymagającym zmiany świadomości podmiotów leczenia (potencjalnych pacjentów), zespołów ratownictwa medycznego oraz osób odpowiedzialnych za organizację pracy na wszystkich etapach transportu i terapii.

Uszkodzenie przez reperfuzję

Drugim elementem wpływającym na wielkość zawału serca jest uszkodzenie przez reperfuzję. Na możliwość

zmniejszenia obszaru zawału mięśnia sercowego poprzez wpływanie na uszkodzenie reperfuzyjne wskazują liczne prace eksperymentalne przeprowadzane u zwierząt doświadczalnych i pojedyncze prace kliniczne [1, 4].

Dotychczasowe próby kliniczne dotyczące redukcji tego mechanizmu poszerzenia strefy zawału są bardzo ograniczone i ich wykorzystanie w praktyce klinicznej zależy od dalszego postępu wiedzy.

Ostry zawał serca przebiegający z uniesieniem odcinka ST leczony za pomocą angioplastyki wieńcowej (*percutaneous coronary intervention* – PCI) z implantacją stentu jest klinicznym modelem niedokrwienia i reperfuzji. Wczesna reperfuzja uzyskana za pomocą angioplastyki z implantacją stentu z jednej strony zapobiega szerzeniu się obszaru martwicy miokardium, z drugiej jednak powoduje uszkodzenie, często nieodwracalne, niedokrwionych wcześniej kardiomiocytów [2, 4–6]. Podobnie jest w zawale serca przebiegającym bez uniesienia odcinka ST (*non ST elevation myocardial infarction* – NSTEMI), ponieważ zarówno badania enzymatyczne, jak i w rezonansie magnetycznym wskazują na współistnienie nieodwracalnego uszkodzenia komórek miokardium.

Nieodwracalne uszkodzenie kardiomiocytów przez reperfuzję (*lethal myocardial reperfusion injury*) zmniejsza korzyści z wczesnego leczenia reperfuzyjnego, co powoduje poszerzenie strefy nieodwracalnie uszkodzonej, być może nawet o 50% w stosunku do masy mięśnia uszkodzonego przez niedokrwienie (badania eksperymentalne na zwierzętach) [2, 6]. Może się tym samym przyczynić do niekorzystnego przebiegu klinicznego w okresie pozawałowym, w tym do zwiększonej wczesnej i szpitalnej śmiertelności i/lub wystąpienia niewydolności serca pomimo skutecznego leczenia reperfuzyjnego w ostrej fazie [4].

Podsumowując – na wielkość martwicy (zawału) u chorych poddawanych leczeniu wpływa czas do uzyskania reperfuzji (metodą PCI, fibrynolizy lub spontanicznej) oraz uszkodzenie spowodowane przez reperfuzję. Na pierwszy element staramy się wpływać (dotychczas z ograniczoną skutecznością) poprzez skrócenie czasu *pain-balloon*.

Czy można zatem wpływać na drugi element?

Przez wiele lat zespoły stosujące leczenie reperfuzyjne były bezsilne w zapobieganiu poreperfuzyjnemu uszkodzeniu miokardium. Liczne i obiecujące badania eksperymentalne z użyciem modeli zwierzęcych i z zastosowaniem różnych technik zapobiegania uszkodzeniu po reperfuzji nie sprawdzały się w klinice [2, 4]. Doprowadziły one jednak do lepszego zrozumienia mechanizmów powstawania uszkodzenia zarówno niedokrwiennego, jak i reperfuzyjnego.

Odkrycie i potwierdzenie w wielu eksperymentach zwierzęcych, że za nieodwracalne uszkodzenie reperfuzyjne komórek (nie tylko kardiomiocytów) odpowiada zmiana przepuszczalności kanałów zlokalizowanych w wewnętrznej błonie mitochondrialnej (*mitochondrial permeability*

transition pore – mPTP), spowodowało ponowne zainteresowanie zespołów klinicznych możliwością kontrolowania uszkodzenia reperfuzyjnego [1, 2, 4, 6].

Kanały te według obecnej wiedzy są zamknięte w okresie niedokrwienia, a „otwierają się” we wczesnym okresie reperfuzji pod wpływem specyficznych białek cytozolu oraz niestabilnych związków utleniających będących nośnikami wolnych rodników tlenowych (*reactive oxygen species* – ROS) [7–10]. Sprawność tych kanałów odgrywa zasadniczą rolę w zachowaniu prawidłowego potencjału błony mitochondrialnej, a w konsekwencji prawidłowej funkcji mitochondriów i komórek miokardium w sytuacji niedokrwienia lub reperfuzji [6, 10].

W komórkach niedokrwionego mięśnia sercowego dochodzi do zmniejszenia zasobów ATP, kumulacji jonów wapniowych oraz innych zaburzeń elektrolitowych, którym towarzyszy zwiększenie liczby wolnych rodników. Prawdopodobnie niskie pH spowodowane niedokrwieniem zapobiega uaktywnieniu mPTP w tym okresie, a jego szybki wzrost w pierwszych minutach reperfuzji odblokowuje mPTP [7].

Otwarcie mPTP powoduje swobodne przenikanie białek i elektrolitów przez błonę mitochondrialną. W konsekwencji prowadzi to do obrzęku mitochondriów i utraty ich funkcji w procesie oddychania wewnątrzkomórkowego [2, 6, 7, 10].

Uważa się, że zablokowanie wewnątrzmitochondrialnego łańcucha oddechowego przyczynia się do zmiany potencjału błony mitochondrialnej, której następstwem jest przedostawanie się do cytozolu białek proapoptotycznych, w tym cytochromu C [3, 7, 9, 10]. Ubytek cytochromu C wewnątrz mitochondriów nasila zaburzoną niedokrwieniem sprawność łańcucha oddechowego, co zwiększa – w tym dodatkowym mechanizmie – dysfunkcję komórki uszkodzonej wcześniej niedokrwieniem [11].

W skrajnych sytuacjach otwarcie kanałów mitochondrialnych może być nieodwracalne i prowadzić do rozpadu mitochondriów [6, 9].

Ostatnie badania sugerują, że za uszkodzenie mitochondriów może być odpowiedzialne białko receptorowe oznaczone symbolem Nur 77. Białko to w warunkach prawidłowych znajduje się wewnątrz jąder komórkowych. Jego translokację do mitochondriów wywołuje stres oksydacyjny, co prowadzi do utraty cytochromu i śmierci komórki [12].

Jest wielce prawdopodobne, że w wewnętrznej błonie mitochondrialnej znajdują się dwa rodzaje kanałów odpowiadających za uszkodzenie mitochondriów w okresie reperfuzji. Oprócz kinazozależnych mPTP za uszkodzenie reperfuzyjne mogą odpowiadać kanały prowadzące do zmiany potencjału błony mitochondrialnej pod wpływem ROS i gromadzenia wewnątrz mitochondriów nadmiaru anionów [10, 13]. Zmiana potencjału błonowego mitochondriów pod wpływem ROS może niezależnie od funkcji mPTP powodować zaburzenia w powstawaniu ATP i w konsekwencji śmierć komórek [10].

Na podstawie badań eksperymentalnych sugeruje się także, że podobny mechanizm „mitochondrialny” jest odpo-

wiedzialny za zaburzenia na poziomie mikrokrążenia, co wywołuje zespół *no reflow phenomenon* towarzyszący reperfuzji [10]. Wykazano także istotną rolę zaburzeń funkcji mitochondriów spowodowanych niedokrwieniem lub reperfuzją w eksperymentalnym zatrzymaniu krążenia [7, 9].

Można przypuszczać, że zaburzenia związane z niedokrwieniem lub reperfuzją są szczególnie silnie wyrażone w narządach bogato unaczynionych, takich jak mózg, serce, nerki. Zaburzenia funkcji tych narządów przeważają w obrazie zespołu poreanimacyjnego.

Część autorów publikowanych prac eksperymentalnych uważa, że cytochrom C – traktowany jako marker uszkodzenia mitochondriów w bogato unaczynionych narządach – może być ważnym wskaźnikiem stopnia uszkodzenia okołoreanimacyjnego, prognozującym przeżycie po skutecznej reanimacji [2, 3, 7, 11].

Badania mające na celu potwierdzenie klinicznego znaczenia ochrony przed uszkodzeniem reperfuzyjnym przebiegają w trzech kierunkach. Pierwszym jest ocena skuteczności klinicznej zjawiska określanego jako hartowanie mięśnia podczas reperfuzji (*ischemic postconditioning*), drugi to badanie znaczenia substancji blokujących bezpośrednio mPTP, trzeci – znaczenie aktywacji kinaz białkowych (RISKS), które mają chronić przed uszkodzeniem reperfuzyjnym mitochondria komórek mięśnia sercowego [6].

Wstępne, pojedyncze badania kliniczne oceniające tak rozumiane zabiegi kardioprotekcyjne, podejmowane przeważnie w grupach chorych poddawanych pierwotnej angioplastyce wieńcowej, wskazują na potrzebę dalszych prób w tym kierunku.

Blokowanie przepuszczalności błony wewnętrznej mitochondriów

Hartowanie niedokrwieniem w okresie reperfuzji polega na kilkakrotnym, kilkudziesięciosiekundowym wypetnieniu balonika w trakcie wykonywania PCI w STEMI. Taka przerywana niedokrwieniem reperfuzja ma aktywować białkowe kinazy wpływające kardioprotekcyjnie przez blokowanie przepuszczalności mPTP [14].

Cyklosporyna A jest specyficznym inhibitorem przepuszczalności mPTP i zmniejsza poreperfuzyjne uszkodzenie narządów [1–3, 9]. W jedynej dotąd pracy klinicznej wykazano, że podanie cyklosporyny A przed reperfuzją w STEMI leczonym pierwotną PCI tętnicy odpowiedzialnej za zawał zmniejsza obszar uszkodzenia miokardium o około 20% [1, 5]. Nie stwierdzono przy tym działań ubocznych takiego leczenia przy podaniu leku w dawce 2,5 mg/kg m.c. w jednorazowym bolusie [1]. Nie odnotowano także niekorzystnego wpływu na pozawałową przebudowę lewej komory w obserwacji 6-miesięcznej od podania leku przed reperfuzją [4].

Obawy związane ze stosowaniem cyklosporyny A jako inhibitora mPTP wiązały się z brakiem specyficzności jej działania w reakcji z cyklofiliną D zlokalizowaną we wnętrzu mitochondriów. Niezależnie od hamującego wpływu na

mPTP poprzez hamowanie mitochondrialnej cyklofiliny D, cyklosporyna hamuje także cyklofilinę A zlokalizowaną w cytozolu, zaangażowaną w szlaku regulującym aktywność kalcyneuryny – białkowej fosfatazy. Szlak ten, zależny od białek aktywowanych jonami wapnia, uważany jest za jeden z istotniejszych w generowaniu kompensacyjnego przeroztu miokardium w strefie pozazawałowej [4, 6, 15, 16]. Mechanizm ten może więc mieć istotne znaczenie w procesie przebudowy pozawałowej lewej komory.

Udowodniono to u zwierząt doświadczalnych, wykazując zwiększoną tendencję do występowania pozawałowej niewydolności serca w przypadkach przedłużonego podawania cyklosporyny A [15, 16]. Nieznany był natomiast efekt dawki jednorazowej. Grupy badaczy z Lyonu i Montpellier wykazały brak takiego niekorzystnego wpływu leku [4].

W eksperymentalnym zatrzymaniu krążenia podanie cyklosporyny A przed reperfuzją zmniejszyło uszkodzenie poreperfuzyjne serca, wątroby i nerek, a także zwiększało szansę przeżycia zwierząt doświadczalnych [3, 9].

Prowadzone obecnie badanie z randomizacją być może potwierdzi kliniczne korzyści wynikające ze stosowania cyklosporyny A w zespołach ostrego niedokrwienia serca przed stosowanym leczeniem interwencyjnym.

Zastosowanie związków antyoksydacyjnych

Wykrycie drobnocząsteczkowych białek obdarzonych dodatnim ładunkiem elektrycznym, przenikających do mitochondriów – organelli, w których procesy utlenienia są niezwykle intensywne, zapoczątkowało badania nad możliwością ich zastosowania w blokowaniu uszkadzającego wpływu ROS w warunkach stresu oksydacyjnego. Do peptydów poddawanych takim badaniom należy Bendavia (MTP-131), której skuteczność, wyrażająca się zmniejszeniem uszkodzenia kardiomiocytów przez reperfuzję, wykazano u zwierząt doświadczalnych, u których zmniejszyła ona strefę zawału serca od kilkunastu do około 30% [13].

W przeprowadzonych badaniach stwierdzono brak protekcyjnego wpływu tego białka w okresie niedokrwienia. Największą efektywność wykazywało ono w okresie stresu oksydacyjnego spowodowanego przez reperfuzję po okresie niedotlenienia, wówczas gdy generowanie ROS jest wysokie [13]. Skuteczność białka polegała na neutralizowaniu ROS lub blokowaniu ich w miejscu powstawania – w mitochondriach. We wcześniejszych badaniach przeanalizowano dynamikę generowania ROS pod wpływem stresu oksydacyjnego i wykazano narastanie ich poziomu w pierwszych 5 min reoksygenacji i zanikanie po 20 min reperfuzyji [10, 13].

Najintensywniejszy rozpad ROS stwierdzono w ciągu 20 min od początku reperfuzyji, co pociągało za sobą obserwowaną w tym samym czasie największą intensywność obumierania komórek. Bendavia nie blokuje mPTP bezpośrednio – jak wykazano to dla wcześniej omówionej cyklosporyny A. Jej protekcyjne działanie w stosunku do kardiomiocytów polega głównie na wpływie antyoksydacyjnym

i utrzymaniu elektrochemicznego potencjału błony mitochondrialnej na właściwym poziomie poprzez neutralizację powstających ROS. Tym samym jest ona neutralizatorem ROS [10]. O wymiataczach (*scavengers*) wolnych rodników tlenowych mówi się od dawna, ale próby ich stosowania w praktyce klinicznej dotychczas nie przyniosły oczekiwanych rezultatów.

Protekcyjne działanie Bendavii w stosunku do mitochondriów podtrzymuje ich funkcję – produkcję ATP – i zapobiega uszkodzeniu kardiomiocytów [10]. Badania z randomizacją z zastosowaniem tego białka u ludzi właśnie się rozpoczynają.

Podsumowanie

Problemem łączącym wszystkie wymienione interwencje zmierzające do zmniejszenia uszkodzenia reperfuzyjnego jest „bardzo wąskie okno czasowe”, wymuszające stosowanie ich na początku przywrócenia przepływu. W przypadku stosowania środków farmaceutycznych należy je podać przed uzyskaniem reperfuzyji.

Wspólnym elementem łączącym wymienione interwencje są mPTP, które ulegają otwarciu w pierwszych minutach reperfuzyji [4]. Ich otwarcie należy uznać za moment generujący w sposób nieodwracalny wywołaną reperfuzją śmierć komórki. Dlatego trudna do osiągnięcia, skuteczna interwencja musi wyprzedzać ten moment.

Drugim mechanizmem, częściowo niezależnym, ale współuczestniczącym w uszkodzeniu błony mitochondrialnej, wiąże się z działaniem ROS. Najprawdopodobniej ROS uczestniczą w uszkodzeniu komórek, wpływając na funkcję mPTP w mitochondriach. Prawdopodobny jest jednak także wpływ uszkadzający błonę mitochondrialną w innym mechanizmie, niezależnym od mPTP [10, 13].

Jeśli potwierdzi się znaczenie kliniczne wymienionych związków, to nie można wykluczyć ich synergistycznego działania chroniącego przed reperfuzyjnym uszkodzeniem niedokrwionych tkanek, nie tylko miokardium.

Czy i w jakim stopniu ta zarysowująca się, nowa perspektywa leczenia poprawi wczesne i odległe rokowanie chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi, w tym po NZK, pokazażą przyszłe lata.

Piśmiennictwo

1. Piot C, Croisille P, Staat P i wsp. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 359: 473-481.
2. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007; 357: 1121-1135.
3. Cour M, Loufouat J, Paillard M i wsp. Inhibition of mitochondria permeability transition to prevent the post-cardiac arrest syndrome: a pre-clinical study. *Eur Heart J* 2011; 32: 226-235.
4. Mewton N, Croisille P, Gahide G i wsp. Effect of cyclosporine on left ventricular remodeling after reperfusion myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1200-1205.
5. Podolecka E. Czy można zmniejszyć uszkodzenie reperfuzyjne w ostrym zawałe serca? *Kardiologia Pol* 2010; 68: 1385-1390.

6. Reichek N, Parcham-Azad K. Reperfusion injury. *Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1206-1208.
7. Han F, Da Tong, Riobo NA i wsp. Early mitochondrial dysfunction in electron transfer activity and reactive oxygen species generation after cardiac. *Crit Care Med* 2008; 36 (11 Suppl.): 447-453.
8. Griffith EJ, Halestrap AP. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischemia but open upon reperfusion. *Biochem J* 1995; 307: 93-98.
9. Oka N, Wang L, Mi W i wsp. Cyclosporine A prevents apoptosis-related mitochondria dysfunction after neonatal cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 123-130.
10. Kloner RA, Hale SL, Dai W i wsp. Reduction of ischemia/reperfusion injury with Bendavia, a mitochondria-targeting cytoprotective peptide. *J Am Heart Assoc* 2012; 1: e 001644, doi: 10.1161/JAMA.112.001644.
11. Radhakrishnan J, Wang S, Ayoub IM i wsp. Circulating levels of cytochrome c after resuscitation from cardiac arrest: a marker of mitochondrial injury and predictor of survival. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: 767-775.
12. Cheng Z, Volkers M, Din S i wsp. Mitochondrial translocation of Nur 77 mediates cardiomyocyte apoptosis. *Eur Heart J* 2011; 32: 2179-2188.
13. Brown DA, O'Rourke B. Cardiac mitochondria and arrhythmias. *Cardiovasc Res* 2010; 88: 241-249.
14. Staat P, Rioufol G, Piot C i wsp. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005; 112: 2143-2148.
15. Youn TJ, Piao H, Kwon JS i wsp. Effects of the calcineurin dependent signaling pathway inhibition by cyclosporine A on early and late cardiac remodeling following myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 713-718.
16. Oie E, Bjørnerheim R, Clausen OP i wsp. Cyclosporin A inhibits cardiac hypertrophy and enhances cardiac dysfunction during postinfarction failure in rats. *Am J Physiol Heart Circ* 2000; 278: 2115-2123.