



Recibido: 04-10-2023
Aceptado: 25-03-2024

El postcondicionamiento del miocardio con remifentanil en el corazón aislado y perfundido de rata

Myocardial postconditioning with remifentanyl in the isolated perfused rat heart

Dr. Pastor Luna-Ortiz,^{*,¶} Dr. Juan Carlos Torres,^{*,||} Dr. Santiago Pilar-Báez,^{‡,**}
Dr. Gustavo Pastelín-Hernández,^{*,‡‡} Dr. Martín Martínez-Rosas^{§,§§}

Citar como: Luna-Ortiz P, Torres JC, Pilar-Báez S, Pastelín-Hernández G, Martínez-Rosas M. El postcondicionamiento del miocardio con remifentanil en el corazón aislado y perfundido de rata. *Rev Mex Anestesiología*. 2024; 47 (2): 91-95. <https://dx.doi.org/10.35366/115315>

Palabras clave:

isquemia, reperfusión, postcondicionamiento, remifentanil, receptores opioides.

Keywords:

ischemia, reperfusion, post-conditioning, remifentanyl, opioid receptors.

* Departamento de Farmacología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

‡ Facultad Mexicana de Medicina Universidad La Salle.

§ Departamento de Fisiología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

ORCID:

¶ 0009-0005-8520-0216

|| 0000-0002-3669-7482

** 0009-0007-6829-6337

‡‡ 0000-0002-7739-6678

§§ 0000-0001-5687-0345

Correspondencia:

Martín Martínez-Rosas

E-mail:

martin.martinez@cardiologia.org.mx

RESUMEN. La isquemia miocárdica perioperatoria es un evento observado durante la cirugía en pacientes de alto riesgo y aumenta significativamente la morbilidad postoperatoria. El corazón puede tolerar los efectos de la lesión aguda por la isquemia-reperfusión (I/R) si se aplican varios ciclos cortos de I/R previos a la isquemia miocárdica sostenida. Esta estrategia cardioprotectora puede ser usada previamente (preacondicionamiento isquémico) o posteriormente (postcondicionamiento isquémico) al período de isquemia sostenida letal. El condicionamiento farmacológico consiste en el uso de fármacos para obtener efectos cardioprotectores similares al condicionamiento isquémico. Los opioides se han utilizado en el condicionamiento farmacológico, en particular el remifentanil es el más extensamente estudiado en la cardioprotección. Estudios previos demuestran que protege contra el daño por la I/R aplicándolo pre, trans y postreperfusión tanto en estudios experimentales como en la práctica clínica. En este trabajo se estudia el postcondicionamiento inducido con remifentanil en el modelo de Langendorff de corazón aislado y perfundido de rata. Este modelo permite reproducir la isquemia miocárdica en el corazón aislado de un animal anestesiado. Las variables registradas fueron: presión intraventricular izquierda (PVI), frecuencia cardíaca (FC) y actividad contráctil del corazón expresada como el trabajo cardíaco ($TC = PVI \times FC$). La isquemia se produjo al suspender la perfusión de la solución Krebs-Henseleit durante 30 minutos, posteriormente se estableció la reperfusión durante dos horas, observándose la respuesta del corazón aislado en las diferentes condiciones. En los corazones control con I/R, el TC disminuyó un 40%. Por otro lado, el remifentanil recuperó los niveles basales de TC del control sin I/R, demostrando su efecto cardioprotector.

ABSTRACT. Perioperative myocardial ischemia can occur during surgery in high-risk patients, which could increase postoperative morbidity and mortality. The heart can tolerate the effects of acute ischemia-reperfusion (I/R) injury if several short cycles of I/R are applied prior to sustained myocardial ischemia. This strategy is used before (ischemic preconditioning) or after (ischemic postconditioning) sustained lethal ischemia. In pharmacological conditioning, drugs are used to obtain cardioprotective effects like ischemic preconditioning. Opioids have been used in pharmacological conditioning. Remifentanyl is the most extensively studied opioid in cardioprotection. Previous studies show that remifentanyl protects against I/R damage by applying it pre, trans and post-reperfusion in experimental studies and in clinical practice. In this work we studied the postconditioning induced with remifentanyl in the Langendorff model of isolated and perfused rat heart. This model reproduces myocardial ischemia in the heart isolated from an anesthetized animal. The variables recorded were left intraventricular pressure (LVP), heart rate (HR), and heart contractile activity expressed as cardiac work ($TC = LVP \times HR$). Ischemia occurred when the perfusion was stopped for 30 minutes. Later, reperfusion was restored for two hours, observing the response of the isolated heart under the different conditions. In control hearts with I/R, the TC decreased by 40%. On the other hand, remifentanyl recovered the basal levels of TC control without I/R. Further studies are needed to evaluate the effectiveness of remifentanyl postconditioning in daily clinical practice.



Abreviaturas:

- I/R = isquemia-reperusión.
- ROD = receptor opioide delta.
- ROK = receptor opioide kappa.
- PVI = presión intraventricular izquierda.
- FC = frecuencia cardíaca.
- TC = trabajo cardíaco.
- ppm = pulsos por minuto.
- PostC = postacondicionamiento.
- RISK = cinasas de recuperación de lesiones por reperusión (*Reperfusion Injury Salvage Kinases*).
- mPTP = poro de transición de la permeabilidad en la mitocondria.

INTRODUCCIÓN

La isquemia miocárdica perioperatoria es un evento generalmente observado durante la cirugía de pacientes de alto riesgo y aumenta significativamente la morbimortalidad postquirúrgica⁽¹⁾. Por otro lado, se ha descrito que el corazón puede tolerar los efectos de la lesión aguda inducida por la isquemia-reperusión (I/R) cuando se aplican varios ciclos cortos de I/R previos a la isquemia miocárdica sostenida potencialmente letal⁽²⁾. Esta estrategia puede producir efectos cardioprotectores si se aplica antes (preacondicionamiento isquémico) o después (postacondicionamiento isquémico) de la isquemia letal⁽³⁾. Es posible obtener efectos cardioprotectores

similares al preacondicionamiento y postacondicionamiento isquémico mediante la administración de diversos fármacos (condicionamiento farmacológico). El condicionamiento con opioides se ha estudiado desde hace varias décadas y se ha descrito que su efecto cardioprotector se realiza a través de la activación de sus receptores, especialmente el receptor opioide delta (ROD) y el receptor opioide kappa (ROK) que se encuentran altamente expresados en los tejidos cardíacos⁽³⁻⁹⁾. En la actualidad, los opioides se han convertido en poderosas herramientas utilizadas ampliamente en el manejo de la anestesia^(10,11).

El remifentanil es un agente analgésico opioide sintético que tiene características farmacológicas únicas, es rápidamente metabolizado por esterases sanguíneas hístico no específicas, lo que le imparte una vida media corta y un margen terapéutico amplio^(12,13). Además, presenta una potencia analgésica similar a la del fentanyl y 100 veces mayor que la de la morfina⁽¹⁴⁾. Estas propiedades permiten mantener altas concentraciones de remifentanil en el plasma sin los efectos prolongados adversos de los opiáceos⁽¹⁵⁾. Sin embargo, en el postoperatorio inmediato frecuentemente se requieren otros analgésicos, ya que el remifentanil es de acción corta e incluso puede causar hiperalgesia⁽¹⁶⁾.

Por otro lado, además de sus efectos analgésicos, el remifentanil produce efectos cardioprotectores en modelos

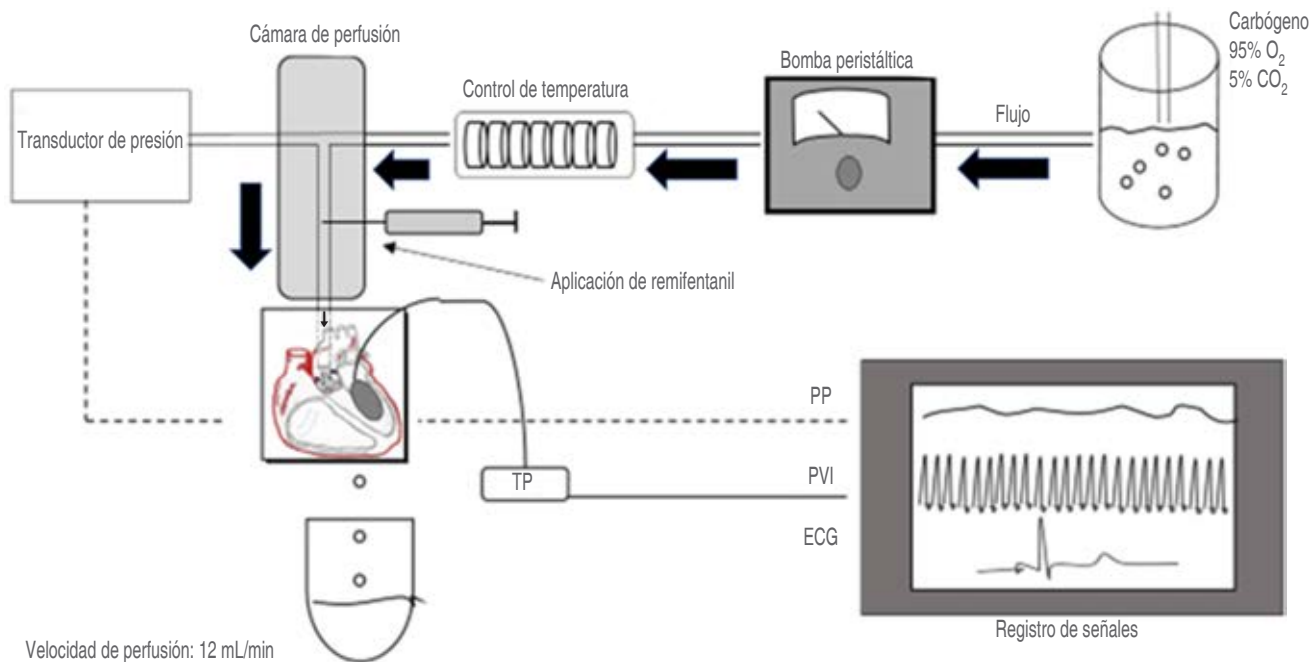


Figura 1: Esquema del sistema de perfusión retrógrada de Langendorff. El corazón extraído de la rata anestesiada se conecta mediante una cánula a la cámara de perfusión la cual es alimentada mediante una bomba peristáltica por la solución de Krebs-Henseleit (pH 7.4 y 37 °C) que es burbujeadada constantemente con carbógeno. La velocidad de perfusión fue de 12 mL/min en todo el experimento. El transductor de presión (TP) se introdujo al ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral para registrar la presión ventricular izquierda (PVI). TP = transductor de presión. PP = pulso por minuto. PVI = presión ventricular izquierda. ECG = electrocardiograma.

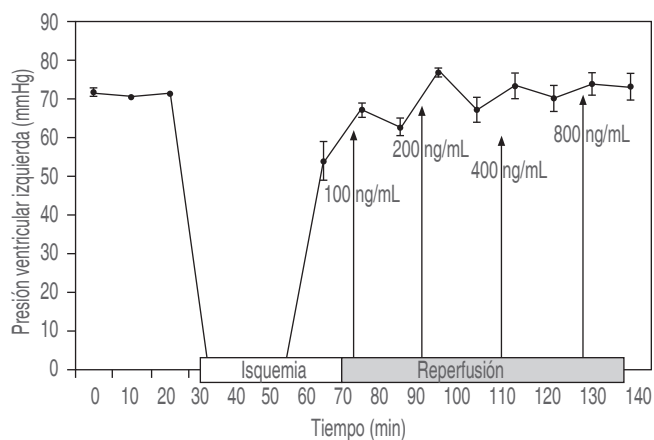


Figura 2: Curva dosis-respuesta del efecto del remifentanil sobre la presión ventricular izquierda (mmHg) en corazones sometidos a isquemia-reperfusión (n = 6) (barras \pm DE).

animales y en la práctica clínica⁽¹⁷⁻²⁰⁾, aunque las bases moleculares de esta cardioprotección no están completamente dilucidadas. Adicionalmente, se ha demostrado que el remifentanil no presenta efecto inotrópico negativo en estudios realizados en aurícula derecha humana aislada con y sin insuficiencia cardíaca⁽²¹⁻²³⁾. Estas propiedades han llevado a que el remifentanil sea el opiáceo más extensamente estudiado en la cardioprotección⁽¹⁹⁻²⁶⁾. Diversos estudios demuestran que el remifentanil puede inducir cardioprotección contra el daño por I/R en la pre, trans y postreperfusión a través de una gama muy amplia de mecanismos que van desde efectos antiinflamatorios hasta efectos antiapoptóticos^(11,15,17-27). En este estudio se reporta el postcondicionamiento (PostC) del miocardio inducido con remifentanil en el corazón aislado y perfundido de rata.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los procedimientos utilizados fueron aprobados por el comité local para el uso de animales en enseñanza e investigación. Los experimentos se efectuaron en ratas macho de ocho semanas de edad de 200-300 gramos de peso. Se formaron tres grupos experimentales (seis animales por grupo): 1. Control sin isquemia-reperfusión, 2. Control con isquemia-reperfusión y 3. Postcondicionamiento con remifentanil (aplicado sólo durante la perfusión). Los animales se anestesiaron con pentobarbital sódico (60 mg/kg). El corazón se aisló mediante toracotomía y fue conectado a través de la aorta ascendente a un sistema de Langendorff (Figura 1). Este sistema permite mantener la perfusión de las arterias coronarias con una solución con nutrientes, oxigenada y a temperatura de 37 °C que fluye retrógradamente desde la aorta. El corazón conectado a la bomba peristáltica se perfundió retrógradamente a través de

la circulación coronaria con una solución de Krebs-Henseleit con la siguiente composición (mM): NaCl (118), KCl (4.7), CaCl₂ (2.0), MgSO₄ (1.2), KH₂PO₄ (1.2), EDTA (0.5), NaHCO₃ (25), glucosa (11). La solución se mantuvo a un pH 7.4 y a una temperatura de 37 °C, con burbujeo constante de una mezcla de 95% de O₂ y 5% de CO₂ (carbógeno). La velocidad de perfusión se mantuvo a 12 mL/min en todo el experimento, es decir, tanto en el período preisquémico como durante la perfusión. La isquemia global se produjo deteniendo la perfusión durante 30 min. Un balón de látex conectado a un transductor tipo Grass se introdujo al ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral para registrar la presión ventricular izquierda (PVI). Dos electrodos de estimulación se colocaron en la orejuela derecha con lo que se controló la frecuencia cardíaca (FC) a 312-324 pulsos por minuto (ppm). Con los datos de PVI y de FC se calculó el trabajo cardíaco (TC) mediante la siguiente relación: TC = PVI \times FC (mmHg/ppm). El remifentanil se aplicó (100 ng/mL) desde el inicio de la perfusión y se aumentó progresivamente la dosis para estudiar su efecto sobre la perfusión del corazón de la rata.

Análisis estadístico. Los datos se presentan como media \pm desviación estándar (DE). La significancia estadística se determinó mediante la prueba de ANOVA de una vía. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

El remifentanil se aplicó desde el inicio de la perfusión del corazón aislado a dosis crecientes para estudiar el efecto sobre la PVI durante la perfusión. En la Figura 2 se presenta la curva dosis-respuesta a partir de 100 ng/mL.

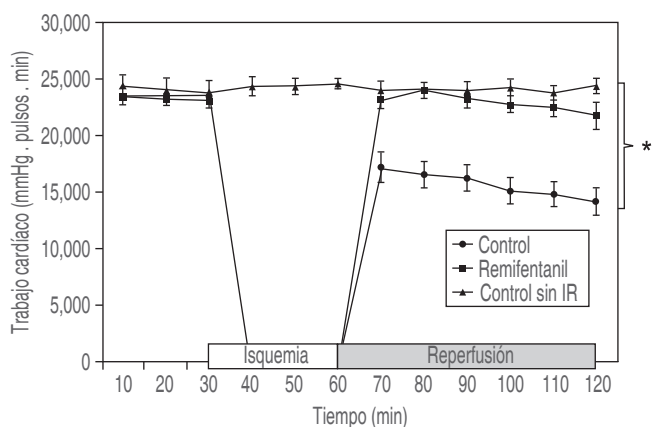


Figura 3: Curso temporal de la tomografía computarizada en los corazones que no fueron expuestos a isquemia-reperfusión [I/R] (triángulos), corazones con I/R de 30 min (círculos) y corazones con aplicación de remifentanil 200 ng/mL (cuadros). n = 6 por grupo, $p \leq 0.05$ * control vs remifentanil (barras \pm error estándar (ES)).

En la *Figura 3* se comparan las curvas del curso temporal del efecto en el TC en las tres condiciones: control sin I/R, control con I/R y el grupo de PostC con remifentanil. En condiciones control sin I/R, se mantuvo un mismo nivel de TC durante todo el experimento entre 24,000 y 25,000 mmHg/ppm. En los corazones control con I/R, el TC disminuyó un 40%. En el grupo con PostC con remifentanil en comparación con el grupo control con I/R, el TC se recuperó a los niveles basales del control sin I/R.

DISCUSIÓN

En esta investigación se demuestra que el remifentanil aplicado en el inicio de la reperfusión (postacondicionamiento) en el modelo de corazón aislado y perfundido de rata, la función cardíaca expresada como el TC, se mantiene aun después de la I/R. El efecto cardioprotector del remifentanil inicia desde la primera dosis de 100 ng/mL; sin embargo, a partir de 200 ng/mL se recupera el TC de los niveles control. En trabajos previos realizados en animales y humanos se ha demostrado que el remifentanil induce cardioprotección tanto en pre como en postacondicionamiento^(3,15,17-27). La cardioprotección inducida por el remifentanil se ha demostrado mediante la reducción en la liberación de marcadores bioquímicos de daño miocárdico después de la I/R^(18,19). En estos resultados, la cardioprotección inducida por este opioide se manifiesta por la conservación de la función contráctil cardíaca expresada como el TC, después de la I/R. Aunque la cardioprotección contra la lesión por I/R inducida por remifentanil se ha propuesto que se lleva a cabo por la activación de los tres subtipos de receptores opiáceos (delta, mu y kappa)^(28,29), los ROD y los ROK, al ser los más abundantes en el tejido cardíaco, podrían ser los principales mediadores en la cardioprotección inducida por este fármaco⁽⁴⁻⁶⁾. En este sentido, se ha demostrado que la activación farmacológica selectiva de ROD y ROK lleva a una cardioprotección diferencial inducida por opioides⁽²⁸⁻³²⁾.

Por otro lado, múltiples vías de señalización pueden estar implicadas al activarse estos receptores acoplados a proteínas G. Una de estas vías son las cinasas de recuperación de las lesiones por reperfusión (RISK, por sus siglas en inglés: *Reperfusion Injury Salvage Kinases*) que implica la participación de Akt y la ERK 1/2 (cinasas reguladas por señales extracelulares 1/2) y el aumento en el factor de activación de supervivencia (SAFE, por sus siglas en inglés: *Survivor Activating Factor Enhancement*) que implica la activación del STAT3 (el transductor de señales y activador de la transcripción 3)⁽³³⁻³⁵⁾.

Además de estas vías, se ha propuesto la activación de la vía de la proteincinasa C (PKC)⁽³⁶⁾. Estas vías conducen a la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP (IKATP) en la membrana celular y en la mitocondria (IKATPm)⁽³⁷⁾. Estas respuestas en su conjunto previenen la formación del poro de transición de la permeabilidad en la

mitocondria (mPTP, por sus siglas en inglés)⁽³⁷⁾. El mPTP desempeña un papel fundamental en la lesión por I/R miocárdica⁽³⁷⁾. El mPTP permanece cerrado durante la isquemia y se abre al comienzo de la reperfusión⁽³⁸⁾. La supresión de la apertura del mPTP en la reperfusión temprana conduce a la cardioprotección contra la lesión por reperfusión^(39,40). En el caso de los opioides a través de la activación de sus receptores ROD y ROK en corazones de rata, podrían llevar a la inhibición de la apertura de este poro como se ha propuesto previamente⁽⁴¹⁾. Los eventos de señalización que vinculan la activación de los receptores ROD y ROK con la inhibición de la apertura de mPTP siguen estudiándose, ya que al parecer las vías participantes en el efecto cardioprotector del remifentanil son múltiples.

Por otro lado, un mecanismo adicional de la cardioprotección inducida por los opioides es la inhibición del estrés del retículo endoplásmico mediante el mantenimiento de la homeostasis de zinc⁽⁴²⁾; además de sus efectos antiapoptóticos^(43,44). En este sentido, recientemente Lewinska y colaboradores informaron que, en cardiomiocitos humanos, el preacondicionamiento con remifentanil protege contra la senescencia celular y la necroptosis inducidas por la hipoxia que puede estar relacionada con la disminución de la isquemia miocárdica y la lesión inducida por reperfusión por el remifentanil en pacientes sometidos a cirugía cardíaca⁽⁴⁵⁾.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio en corazón aislado y perfundido de rata indican que el remifentanil protege al corazón contra la lesión de I/R manteniendo el TC. Este fármaco tiene un gran potencial para su aplicación en el escenario clínico de PostC ya que se puede usar en un rango amplio de dosis sin efectos colaterales en el perioperatorio. Sin embargo, se requieren más estudios en la práctica clínica diaria para evaluar la efectividad del PostC con remifentanil en el perioperatorio.

REFERENCIAS

1. Biccard BM. Detection and management of perioperative myocardial ischemia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27:336-343.
2. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74:1124-1136.
3. Irwin MG, Wong GT. Remifentanil and opioid-induced cardioprotection. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29:S23-26.
4. Schultz JE, Rose E, Yao Z, Gross GJ. Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat hearts. *Am J Physiol*. 1995;268:H2157-2161.
5. Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (delta)-opioid receptor in the intact rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1997; 29:2187-2195.
6. Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ. Ischemic preconditioning is mediated by a peripheral opioid receptor mechanism in the intact rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1997;29:1355-1362.

7. Zhang WM, Jin WQ, Wong TM: Multiplicity of kappa opioid receptor binding in the rat cardiac sarcolemma. *J Mol Cell Cardiol.* 1996;28:1547-1554.
8. Zimlichman R, Gefel D, Eliahou H, et al. Expression of opioid receptors during heart ontogeny in normotensive and hypertensive rats. *Circulation.* 1996;93:1020-1025.
9. Benedict PE, Benedict MB, Su TP, Bolling SF. Opiate drugs and delta receptor-mediated myocardial protection. *Circulation.* 1999;100:II357-60.
10. Headrick JP, See Hoe LE, Du Toit EF, Peart JN. Opioid receptors and cardioprotection – ‘opioidergic conditioning’ of the heart. *Br J Pharmacol.* 2015;172:2026-2050.
11. Roth S, Torregroza C, Feige K, et al. Pharmacological conditioning of the heart: an update on experimental developments and clinical implications. *Int J Mol Sci.* 2021;22:2519.
12. Patel SS, Spencer CM. Remifentanyl. *Drugs.* 1996;52:417-427.
13. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanyl versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology.* 1996;84:821-833. Erratum in: *Anesthesiology.* 1996;85:695.
14. Michelsen LG, Salmenpera M, Hug CC Jr, Szlam F, VanderMeer D. Anesthetic potency of remifentanyl in dogs. *Anesthesiology.* 1996;84:865-872.
15. Beers R, Camporesi E. Remifentanyl update: clinical science and utility. *CNS Drugs.* 2004;18:1085-1104.
16. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2014;112:991-1004.
17. Zhang Y, Irwin MG, Wong TM. Remifentanyl preconditioning protects against ischemic injury in the intact rat heart. *Anesthesiology.* 2004;101:918-923.
18. Xu ZD, Jin M, He WX, et al. Remifentanyl preconditioning lowers cardiac troponin I levels in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2009;29:1554-1556.
19. Wong GT, Huang Z, Ji S, Irwin MG. Remifentanyl reduces the release of biochemical markers of myocardial damage after coronary artery bypass surgery: a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24:790-796.
20. Greco M, Landoni G, Biondi-Zoccai G, et al. Remifentanyl in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26:110-116.
21. Hanouz JL, Yvon A, Guesne G, et al. The *in vitro* effects of remifentanyl, sufentanyl, fentanyl, and alfentanil on isolated human right atria. *Anesth Analg.* 2001;93:543-549.
22. Duman A, Saide Sahin A, Esra Atalik K et al. The *in vitro* effects of remifentanyl and fentanyl on isolated human right atria and saphenous veins. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17:465-469.
23. Ogletree ML, Sprung J, Moravec CS. Effects of remifentanyl on the contractility of failing human heart muscle. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;19:763-767.
24. Wong GT, Li R, Jiang LL, Irwin MG. Remifentanyl post-conditioning attenuates cardiac ischemia-reperfusion injury via kappa or delta opioid receptor activation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54:510-518.
25. Sheng M, Zhang G, Wang J, et al. Remifentanyl induces cardio protection against ischemia/reperfusion injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress through the maintenance of zinc homeostasis. *Anesth Analg.* 2018;127:267-276.
26. Yu CK, Li YH, Wong GT, Wong TM, Irwin MG. Remifentanyl preconditioning confers delayed cardioprotection in the rat. *Br J Anaesth.* 2007;99:632-638.
27. Zhang Y, Irwin MG, Wong TM, Chen M, Cao CM. Remifentanyl preconditioning confers cardioprotection via cardiac kappa- and delta-opioid receptors. *Anesthesiology.* 2005;102:371-378.
28. Mukhomedzyanov AV, Popov SV, Maslov LN. δ 2-Opioid receptors as a target in designing new cardioprotective drugs: the role of protein kinase C, AMPK, and sarcolemmal KATP channels. *Bull Exp Biol Med.* 2022;173:33-36. doi: 10.1007/s10517-022-05487-2.
29. Wong TM, Wu S. Roles of kappa opioid receptors in cardioprotection against ischemia: the signaling mechanisms. *Sheng Li Xue Bao.* 2003;55:115-120.
30. Popov SV, Mukhomedzyanov AV, Maslov LN, et al. The Infarct-reducing effect of the δ 2 opioid receptor agonist deltorphin II: the molecular mechanism. *Membranes (Basel).* 2023;13:63.
31. Mukhomedzyanov AV, Tsibulnikov SY, Krylatov AV, Maslov LN. Comparative analysis of infarct size limiting activity of δ -opioid receptor agonists in reperfused heart *in vivo*. *Bull Exp Biol Med.* 2021;170:604-607.
32. Mukhomedzyanov AV, Tsibulnikov SY, Maslov LN. Comparative analysis of infarct size limiting activity of κ -opioid receptor agonists in *in vivo* reperfused heart. *Bull Exp Biol Med.* 2021;170:594-597.
33. Lecour S. Multiple protective pathways against reperfusion injury: a SAFE path without aktion? *J Mol Cell Cardiol.* 2009;46:607-609.
34. Wang K, Liu Z, Zhao M, et al. κ -opioid receptor activation promotes mitochondrial fusion and enhances myocardial resistance to ischemia and reperfusion injury via STAT3-OPA1 pathway. *Eur J Pharmacol.* 2020;874:172987.
35. Zhang S, Zhou Y, Zhao L, et al. κ -opioid receptor activation protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via AMPK/Akt/eNOS signaling activation. *Eur J Pharmacol.* 2018;833:100-108.
36. Zhang Y, Chen ZW, Girwin M, Wong TM. Remifentanyl mimics cardioprotective effect of ischemic preconditioning via protein kinase C activation in open chest of rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2005;26:546-550.
37. Suleiman MS, Halestrap AP, Griffiths EJ. Mitochondria: a target for myocardial protection. *Pharmacol Ther.* 2001;89:29-46.
38. Griffiths EJ, Halestrap AP. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion. *Biochem J.* 1995;307:93-98.
39. Halestrap AP, Clarke SJ, Javadov SA. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion—a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res.* 2004;61:372-385.
40. Hausenloy DJ, Duchon MR, Yellon DM. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening at reperfusion protects against ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2003;60:617-625.
41. Jang Y, Xi J, Wang H, Mueller RA, Norfleet EA, Xu Z. Postconditioning prevents reperfusion injury by activating delta-opioid receptors. *Anesthesiology.* 2008;108:243-250.
42. Sheng M, Zhang G, Wang J, et al. Remifentanyl induces cardio protection against ischemia/reperfusion injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress through the maintenance of zinc homeostasis. *Anesth Analg.* 2018;127:267-276.
43. Kim HS, Cho JE, Hong SW, Kim SO, Shim JK, Kwak YL. Remifentanyl protects myocardium through activation of anti-apoptotic pathways of survival in ischemia-reperfusion rat heart. *Physiol Res.* 2010;59:347-356.
44. Li J, Hu HP, Li Y, Shao W, Zhang JZ, Wang LM. Influences of remifentanyl on myocardial ischemia-reperfusion injury and the expressions of Bax and Bcl-2 in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22:8951-8960.
45. Lewinska A, Adamczyk-Grochala J, Bloniarz D, et al. Remifentanyl preconditioning protects against hypoxia-induced senescence and necroptosis in human cardiac myocytes *in vitro*. *Aging.* 2020;12:13924-13938. doi: 10.18632/aging.103604.