

Преко́ндициони́рование миокарда: естественные механизмы кардиопротекции в норме и патологии

Кратковременная (преходящая) ишемия миокарда инициирует каскад определенных биохимических процессов в кардиомиоцитах. Эти процессы направлены на защиту миокарда от повреждений, связанных с его ишемизацией. Благодаря этому короткому, но эффективному «курсу закаливания» миокард становится подготовленным к последующей ишемии, в связи с чем он гораздо более успешно защищается от агрессивных факторов, обусловленных ухудшением питания и оксигенации сердца. Этот физиологический феномен, названный «ишемическим преко́ндициони́рованием» (ишемическая подготовка), был открыт не так давно, но уже привлек к себе внимание со стороны множества ученых. В случае острой ишемии этот механизм может предотвратить развитие инфаркта миокарда (ИМ), а если последний все же происходит, ишемическое преко́ндициони́рование обеспечивает меньшие размеры инфаркта, уменьшает вероятность появления аритмии, предохраняет от значительных нарушений функций миокарда левого желудочка, а также уменьшает повреждения миокарда, связанные с реперфузией.

Феномен ишемического преко́ндициони́рования особенно актуален для клинических ситуаций, в которых имеет место острая ишемия миокарда: нестабильная стенокардия, ИМ, а также проведение таких вмешательств, чреватых ятрогенной ишемией, как баллонная ангиопластика, аортокоронарное шунтирование и т.п. Этот эндогенный защитный механизм, повышающий резистентность сердца к серьезному ишемическому повреждению, может использоваться целенаправленно, например, кратковременная ишемия с помощью внутрисосудистого баллона дает возможность провести последующее вмешательство на коронарных сосудах с меньшей степенью повреждения миокарда. Важно знать и об изменениях ишемического преко́ндициони́рования (угнетение, стимулирование) при различных патологических процессах и сопутствующих заболеваниях. Кроме того, ряд используемых нами медикаментозных препаратов также могут неблагоприятно либо стимулирующе влиять на ишемическое преко́ндициони́рование и тем самым снижать его эффективность, блокировать его или напротив — инициировать, подкреплять его, увеличивать его продолжительность. Поэтому очень важно быть в курсе последних научных представлений об этом феномене, как можно глубже изучить проблему адаптации миокарда к ишемии и разработать подходы, направленные на более эффективную защиту сердца как от ишемических, так и от реперфузионных поражений.

К сожалению, большая часть сведений об ишемическом преко́ндициони́ровании в норме и патологии в настоящее время почерпнута из экспериментальных исследований на

животных, однако некоторая клиническая информация, пригодная для использования в реальной практике, уже имеется, и она активно пополняется с каждым годом новыми доказательными данными. В этой публикации мы подготовили короткий обзор наиболее важных материалов, посвященных проблеме ишемического преко́ндициони́рования у здоровых людей и при различных патологических процессах, а также некоторым другим вопросам, непосредственно связанным с этим феноменом.

История вопроса

В статье «Preconditioning in humans» Shereif H. Rezkalla и Robert A. Kloner (США) приводят основные доказательные данные, связанные с историей открытия и изучения ишемического преко́ндициони́рования [1].

Впервые феномен ишемического преко́ндициони́рования был обнаружен R. Lange et al. (1984), которые в своем экспериментальном исследовании на животных показали, что исчерпание АТФ после повторных коротких ишемий происходит в меньшей степени, чем в случае однократного эпизода ишемии. Уже в 1986 г. С.Е. Murry et al. представили результаты работы, в которой были описаны преимущества коротких эпизодов преходящей ишемии (продолжительностью 5 мин) на миокард, а именно уменьшение размера инфаркта на 25% при последующей окклюзии коронарной артерии сердца собаки продолжительностью 40 мин (по сравнению с отсутствием предварительного проведения 5-минутной ишемии в группе контроля). Для обозначения этого любопытного феномена авторы предложили использовать термин «ишемическое преко́ндициони́вание». Это исследование не только убедительно продемонстрировало реальные преимущества обнаруженного защитного механизма, но и представило популярную впоследствии модель изучения ишемического преко́ндициони́рования. С тех пор этот феномен активно изучается различными авторами.

В 1991 г. G.S. Liu et al. установили, что для активации ишемического преко́ндициони́рования необходима стимуляция аденозинового рецептора A1 (аденозином или агонистом аденозиновых рецепторов), а использование антагониста этого рецептора блокирует запуск ишемического преко́ндициони́рования. Так был обнаружен один из основных триггеров этого процесса — аденозин. Вскоре были открыты два других механизма запуска ишемического преко́ндициони́рования — посредством брадикинина (Т.М. Wall et al., 1994) и опиоидов (J.E.J. Schultz et al., 1995). Другие фундаментальные работы вскоре позволили изучить множество нюансов инициации и развития ишемического преко́ндициони́рования, которые вкратце описаны в разделе

«Патофизиологическое обоснование» этой статьи. Однако в центре внимания научных исследований оставались реальные клинические преимущества ишемического preconditionирования и способы применения их в рутинной практике лечения кардиологических больных.

Продемонстрировать у человека протективный эффект ишемического preconditionирования, подобный тому, что был показан в уже упомянутом исследовании С.Е. Murgu et al. (1986) для сердца собаки, был призван один из субанализов клинического исследования TIMI-4 (1995). Благодаря этому субанализу было обнаружено, что у пациентов, испытывавших приступы стенокардии до развития ИМ, имели место в среднем меньшие размеры инфаркта и более благоприятные клинические исходы. Например, частота развития тяжелой сердечной недостаточности (СН) или кардиального шока в группе больных с предшествующими приступами стенокардии составляла 1%, в то время как в контрольной группе (без признаков стенокардии до ИМ) – 7% ($p=0,006$). Эти данные были подтверждены вскоре и в исследовании TIMI-9B (1998), в котором у пациентов с предшествующей стенокардией (в течение 24 ч до первых симптомов ИМ) было меньше сердечно-сосудистых событий в первые 30 суток после развития инфаркта, а также отмечалась тенденция к более низкому уровню креатинфосфокиназы в плазме крови по сравнению с контрольной группой.

После этого и другие клинические исследования неоднократно подтверждали благоприятное влияние предшествующей инфаркту стенокардии на течение ИМ (размеры инфаркта, развитие осложнений, клинические исходы).

Патофизиологическое обоснование

Каким образом ишемия может сыграть preconditionирующее, то есть «подготавливающее», действие? Во время кратковременного (нефатального) ишемического эпизода кардиомиоциты начинают выделять аденозин и брадикинин, что, в свою очередь, вызывает активацию универсального внутриклеточного мессенджера – протеинкиназы С. Под ее действием АТФ-зависимые калиевые каналы гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, закрытые в норме, открываются. За счет этого происходит защитное укорочение сердечных потенциалов действия. Такой эффект имеет энергосберегающее значение, и при возникновении в ближайшее время повторной ишемии миокарда отмечаются снижение его метаболической активности, уменьшение скорости распада АТФ, замедление гликолиза и снижение скорости нарастания внутриклеточного ацидоза. Благодаря всему этому миокард лучше переносит ишемию, в том числе более длительную и выраженную.

James M. Downey, Amanda M. Davis и Michael V. Cohen (США) в своей статье «Signaling pathways in ischemic preconditioning» [2] подробно объясняют, какие различия в активации ишемического preconditionирования с помощью аденозина, брадикинина и опиоидов. Если аденозин активирует протеинкиназу С непосредственно через фосфолипазы, то брадикинин и опиоиды запускают



сложный каскад реакций, вовлекающий фосфатидилинозитол-3-киназу, протеинкиназу Akt, NO-синтазу, гуанилил-циклазу, протеинкиназу G, митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы, радикалы кислорода.

Такое разнообразие путей активации ишемического preconditionирования свидетельствует об исключительной важности этого феномена: даже если в силу каких-то обстоятельств блокируется один из путей, остальные позволяют полноценно запустить защитный механизм. При этом аденозиновый путь, который является самым коротким, простым и потому реже повреждается, чаще всего играет роль основного.

Таким образом, феномен ишемического preconditionирования определяют три ключевые составляющие: аденозин как основной триггер процесса, протеинкиназа С как ведущий внутриклеточный мессенджер и АТФ-зависимые калиевые каналы как конечный эффекторный белок. Воздействие на них тем или иным способом может либо угнетать, либо стимулировать preconditionирование, что и будет показано ниже в нашем обзоре.

Клинические преимущества

Благоприятные (кардиопротективные) эффекты ишемического preconditionирования выражаются в уменьшении размера инфаркта, улучшении механической функции сердца, снижении частоты желудочковой аритмии на фоне ишемии, которая без реализации этого феномена привела бы к гораздо более серьезным клиническим последствиям или даже к летальному исходу. Кроме того, ишемическое preconditionирование уменьшает степень повреждения ткани миокарда в результате реперфузии. Эти эффекты продемонстрированы не только в многочисленных экспериментах на животных, но и в реальных клинических исследованиях. В своей статье S.H. Rezkalla и R.A. Kloner [1] публикуют ряд убедительных доказательных данных, посвященных изучению ишемического preconditionирования у человека.

Так, в исследовании TIMI-4 (1995) наличие стенокардии в анамнезе у пациентов с ИМ предопределило меньшие размеры инфаркта, а также более низкую частоту развития таких осложнений, как застойной СН и кардиогенного шока (в 7 раз меньше, чем в контрольной группе; $p=0,006$).

Интересными представляются клинические данные, указывающие на противоаритмический эффект ишемического preconditionирования. В исследовании Z.K. Wu et al. (2002) участвовало 86 пациентов, которым проводилось

аортокоронарное шунтирование. У тех больных, которым за 3 мин до вмешательства ненадолго пережимали аорту, частота развития желудочковых тахикардий во время вмешательства и на протяжении первых суток после него была меньшей, чем в контрольной группе. Похожие результаты были получены К.Е. Airaksinen и Н.В. Huikuri (1997), которые использовали модель проведения ангиопластики коронарных сосудов у человека. Кроме того, по данным P.J. Gheeraert et al. (2001) пациенты, испытывавшие ранее приступы стенокардии, лучше выживали после сердечного приступа, приведшего к остановке сердца, что также указывает на защиту от фатальных аритмий.

Как уже было сказано, ишемическое прекондиционирование может быть специально вызвано простыми механическими способами непосредственно перед предстоящим серьезным вмешательством на коронарных сосудах. Уже несколько десятилетий назад было замечено, что кратковременное раздувание введенного в венечную артерию баллона непосредственно перед чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) обеспечивает лучшие результаты после операции, уменьшая региональную ишемию и предупреждая связанные с этой ятрогенной ишемией боли в области сердца, гипотензию, сердечные аритмии. До недавних пор этот эффект объясняли стимулированием коллатерального кровообращения, однако некоторые исследования последних лет обнаружили, что такое благоприятное влияние происходит вне зависимости от улучшения перфузии миокарда.

По данным небольшого ($n=36$) исследования L. Argaud et al. (2004) предварительное кратковременное раздувание баллона перед проведением коронарной баллонной ангиопластики не приводило к увеличению уровня коллатеральной перфузии (оцениваемой с помощью фотонно-эмиссионной компьютерной томографии), однако способствовало менее выраженной ишемии, связанной с вмешательством (оцениваемой по результатам электрокардиографии). Это было первое подобное исследование, благодаря которому началось более тщательное изучение феномена ишемического прекондиционирования при ЧКВ.

S.H. Rezkalla и R.A. Kloner [1] признают, что в современных условиях окклюзия сосуда, обусловленная установкой стента, обычно не продолжается более 30 с, и феномен ишемического прекондиционирования при ЧКВ не играет такого значения, как раньше. Тем не менее, в сложных клинических ситуациях установка стента может продлиться больше времени, и прекондиционирование в этих случаях будет «страховать» от нежелательных последствий региональной ишемии.

Такие же данные были получены и в отношении аортокоронарного шунтирования. В случае проведения операции на остановленном сердце и с помощью аппарата искусственного кровообращения для стимуляции ишемического прекондиционирования можно прибегать к лекарственным препаратам (аденозин, никорандил). Результаты соответствующих исследований не всегда демонстрировали отчетливые преимущества такой тактики, поэтому на сегодняшний день ни один из таких препаратов не используется

в рутинной практике данных операций, хотя есть основания считать, что они могут быть полезны у пациентов высокого риска, особенно в случае острого коронарного синдрома. Подробнее о доказательной базе, касающейся аденозина, никорандила и других стимуляторов ишемического прекондиционирования, читайте ниже в соответствующих разделах этой статьи. Наиболее доступным и опирающимся на убедительные доказательства методом стимулирования ишемического прекондиционирования перед аортокоронарным шунтированием является кратковременное наложение зажима на аорту за 1-2 мин до начала операции, считают S.H. Rezkalla и R.A. Kloner [1]. Однако следует помнить, что эта методика несколько повышает риск развития эмболического инсульта во время операции; кроме того, она сложна для выполнения у пожилых пациентов с выраженным атеросклерозом аорты.

В случае выполнения аортокоронарного шунтирования на бьющемся сердце (без подключения искусственного кровообращения) наиболее приемлемым методом стимулирования ишемического прекондиционирования следует считать кратковременное (1-2 мин) наложение зажима на аорту за 2-3 мин до начала операции. По данным Z.K. Wu et al. (2000) такая методика обеспечивала меньший риск развития желудочковых и предсердных аритмий; кроме того, у пациентов отмечалась более низкая частота сердечных сокращений по сравнению с группой контроля.

Важным открытием стало то, что ишемическое прекондиционирование уменьшает повреждения миокарда, связанные с реперфузией. Этот феномен еще называют «посткондиционированием», хотя по сути он представляет собой ту же подготовку миокарда к ишемическим повреждениям, только в условиях уже состоявшейся критической ишемии (воспроизводится путем создания коротких ишемических эпизодов либо фармакологическим стимулированием механизма прекондиционирования уже на фоне реперфузии). J.M. Downey, A.M. Davis и M.V. Cohen [2] считают это открытие одним из революционных, позволивших изменить парадигму практического использования феномена прекондиционирования. В реальной практике как ишемическое, так и фармакологическое прекондиционирование невозможно использовать у большинства пациентов для предотвращения развития инфаркта, поскольку такие больные поступают в клинику уже после того, как происходит критическая для миокарда ишемия. Однако зная, что прекондиционирование может оказать благоприятный эффект даже на этапе уже произошедшей серьезной ишемии, а именно – в качестве механизма, защищающего от реперфузионных повреждений, врач все же может использовать арсенал доступных средств для активации прекондиционирования. Это тем более важно, что для защиты миокарда от реперфузионных повреждений у нас в настоящее время имеется не так уж много подходов. Доказательные данные свидетельствуют, что таким протективным действием обладают инсулин (C.P. Baines et al., 1999), агонисты аденозиновых рецепторов A1 и A2 (Z. Xu et al., 2000), предсердный натрийуретический пептид (X.-M. Yang et al., 2006), эритропоэтин (Z. Cai, G.L. Semenza, 2004; C.J. Parsa et al., 2004),

Важным открытием стало то, что ишемическое прекондиционирование уменьшает повреждения миокарда, связанные с реперфузией. Этот феномен еще называют «посткондиционированием». Это одно из революционных открытий, позволяющих изменить парадигму практического использования феномена прекондиционирования.

брадикинин (X.-M. Yang et al., 2004), кардиотропин-1 (Z. Liao et al., 2002) и некоторые другие вещества, однако большинство полученных доказательств пока опираются только на экспериментальные данные и остаются достаточно противоречивыми. Более подробно о «посткондиционировании» и перспективах целенаправленного использования этой стратегии после перенесенного ИМ говорится в статьях Helene Thibault, Christophe Piot и Michel Ovide (Франция) «Postconditioning in man» [7] и Jakob Vinten-Johansen (США) «Postconditioning: a mechanical maneuver that triggers biological and molecular cardioprotective responses to reperfusion» [8].

Ишемическое прекондиционирование в норме и при патологии

Наличие и выраженность феномена ишемического прекондиционирования может зависеть от различных факторов – пола, возраста, наличия определенных заболеваний, изменений структуры и функций миокарда, приема некоторых лекарственных средств.

S.H. Rezkalla и R.A. Kloner [1] считают, что двумя наиболее неблагоприятными для ишемического прекондиционирования факторами следует считать пожилой возраст и сахарный диабет (СД). Как постарение, так и патологические процессы, связанные с диабетом, резко угнетают нормальные адаптивные способности миокарда. Подробнее об этих и других факторах, способных повлиять на естественные кардиопротективные механизмы, читайте далее.

Возраст

P. Abete et al. (1997) в своем исследовании с участием более 500 пациентов с ИМ обнаружили, что у лиц старше 65 лет исчезали преимущества, обусловленные предсуществующей стенокардией. У более молодых пациентов, отмечавших наличие стенокардии до развития инфаркта, имело место снижение риска развития кардиогенного шока, застойной СН, а также уменьшение внутригоспитальной смертности по сравнению с группой лиц того же возраста без приступов стенокардии до ИМ. Однако после 65 лет наличие стенокардии до развития ИМ не способствовало снижению риска осложнений и смерти, что свидетельствовало об угнетении процессов ишемического прекондиционирования в миокарде.

Как подчеркивают Dennis V. Cokkinos и Costas Pantos (Греция) в статье «Myocardial protection in man – from research concept to clinical practice» [3], с точки зрения науки

изменения, которым подвергаются механизмы прекондиционирования в пожилом возрасте, на сегодняшний день остаются неясны.

Однако в 2001 г. P. Abete et al. показали, что регулярная физическая нагрузка приводит к «удлинению молодости» миокарда, отдаляя возрастное угнетение ишемического прекондиционирования.

Пол

Большое количество эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований подтверждают протективное значение эстрогена в женском организме и, напротив, пагубные для сердечно-сосудистой системы последствия снижения его концентрации в крови после менопаузы.

Реализация кардиопротективных эффектов эстрогена происходит разными путями. В основе большинства кардиопротективных свойств эстрогена лежат его благоприятные эффекты на липидный профиль и эндотелиальную функцию, хотя можно говорить и о прямом влиянии гормона на кардиомиоциты. Так, большое значение имеет стимулирование этим гормоном выработки NO-синтазы, которая играет одну из ключевых ролей в открытии АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий и, соответственно, в запуске ишемического прекондиционирования миокарда. Хотя следует отметить, что в этом смысле эстрогены остаются недостаточно изученными.

В статье «Cardioprotection in females: a role for nitric oxide and altered gene expression», посвященной кардиопротекции у женщин [4], Elizabeth Murphy и Charles Steenbergen (США) обосновывают роль женских половых гормонов в защите миокарда от ишемических и реперфузионных повреждений.

Сахарный диабет

Наличие СД крайне неблагоприятно сказывается на адаптации миокарда к ухудшению кровоснабжения, угнетая ишемическое прекондиционирование.

D.V. Cokkinos и С. Pantos [3, 5] приводят ряд данных экспериментальных исследований, свидетельствующих о более низкой резистентности миокарда подопытных животных, больных диабетом, к ишемии и реперфузионным поражениям даже после предварительной кратковременной ишемии (S.B. Kristiansen et al., 2004; P.V. Katakam et al., 2006). Эти данные указывают на то, что ишемическое прекондиционирование в условиях гипергликемии не запускается или достаточно ослаблено, чтобы обеспечивать какие-либо клинические преимущества.

В исследовании M. Ishihara et al. (2001), включившем более 600 пациентов с ИМ передней стенки, наличие предшествующей стенокардии обуславливало меньшие размеры ИМ (судя по уровню креатинфосфокиназы крови), однако на фоне СД эти преимущества исчезали.

Как свидетельствуют D.V. Cokkinos и С. Pantos [3], похожий эффект угнетения ишемического прекондиционирования наблюдался и на фоне метаболического синдрома: в экспериментальном исследовании T. Thim et al. (2006) размеры ИМ у крыс с метаболическим синдромом не изменялись при стимулировании ишемического

прекондиционирования как перед ишемией, так и перед реперфузией.

Исследование W.K. Laskey и D. Beach (2003), в котором 382 пациентам была проведена коронарная баллонная ангиопластика, позволило сделать важный вывод: у некоторых больных, особенно у пожилых и у диабетиков, preconditionирование гораздо меньше выражено, что приводит к более высокому риску ишемических осложнений после проведенного вмешательства.

Однако С. Pantos, I. Mourouzis и D.V. Cokkinos [5] в своей статье привели некоторые доказательные данные, указывающие на то, что на ранних стадиях диабета естественные кардиопротективные механизмы немного активируются, и сердце может даже отвечать небольшим увеличением резистентности к ишемии. Но этот адаптивный эффект быстро истощается, и миокард диабетика становится крайне чувствительным к ишемии, а феномен ишемического preconditionирования не запускается. Кроме того, при СД практически не работают или очень ослаблены механизмы фармакологического preconditionирования.

Гиперхолестеринемия и атеросклероз

D.V. Cokkinos и С. Pantos [3] сообщают о том, что гиперхолестеринемия и атеросклероз сосудов также имеют непосредственное отношение к угнетению ишемического preconditionирования. В статье [5] эта проблема расписана более подробно, приведено множество доказательных данных, указывающих на неблагоприятное влияние гиперхолестеринемии на работу миокарда (более высокую чувствительность к ишемии и реперфузии, большие размеры инфаркта).

Однако имеющиеся на сегодняшний день данные противоречивы: одни авторы указывают на ингибирование этого защитного механизма на фоне липидного дисбаланса (L. Szekeres et al., 1997), другие приводят доказательства того, что ишемическое preconditionирование все же имеет место и в таких ситуациях (D. Kremastinos et al., 2000; E.K. Pliodromitis et al., 2006). Интересным представляется исследование Y. Ueda et al. (1999), в котором применение правастатина способствовало восстановлению утраченного эффекта ишемического preconditionирования и его благоприятного влияния на размеры ИМ.

Патология миокарда

Существенное влияние на реализацию кардиопротективных механизмов имеет состояние самого миокарда. В частности, в центре внимания ученых находятся такие поражения, как гипертрофия миокарда, наличие постинфарктных изменений. В статье D.V. Cokkinos и С. Pantos [3] вкратце описаны современные взгляды на проблему чувствительности измененного миокарда к ишемии. Более подробно эта информация изложена в публикации «Protection of the abnormal heart» Constantinos Pantos, Iordanis Mourouzis и Dennis V. Cokkinos (Греция) [5].

Гипертрофия миокарда предрасполагает к более выраженным поражениям сердца в случае ишемии (как региональной, так и общей). Это обусловлено нарушениями метаболизма ткани сердца, активацией ренин-ангиотензиновой

и симпатической систем, воспалительными изменениями миокарда и доказано как в многочисленных экспериментальных исследованиях на животных, так и в наблюдениях за переносимостью ишемической нагрузки в клинической практике (особенно после вмешательств на коронарных артериях). Отмечена также четкая корреляция между степенью гипертрофии и чувствительностью миокарда к ишемии. Однако на сегодняшний день большая часть таких неблагоприятных эффектов объясняется нарушением перфузии ткани миокарда, а целенаправленный поиск влияния гипертрофии миокарда на ишемическое preconditionирование не смог пока его обнаружить. По данным M.E. Speechly-Dick et al. (1994), С.I. Pantos et al. (1996), K.G. Rajesh et al. (2004), K.L. Butler et al. (2006) и других авторов ишемическое preconditionирование сохранялось даже в гипертрофированном миокарде и успешно защищало его от ишемической нагрузки.

Наряду с этим, имеется ряд доказательств того, что регрессия гипертрофии левого желудочка под влиянием лекарственных препаратов (ингибиторов АПФ, β -блокаторов, блокаторов кальциевых каналов) способствовала улучшению ответа миокарда на ишемию. Эти данные почерпнуты главным образом из экспериментальных исследований на животных, однако представляют большой интерес в свете возможного практического использования. Так, в исследовании K. Okamoto et al. (1993) такой эффект наблюдался после применения каптоприла, в исследовании T. Haneda et al. (2000) – селипролола и ателолола, в исследовании H. Obata et al. (1990) – дилтиазема.

Исключением является гипертрофия миокарда, обусловленная повышением активности тиреоидных гормонов; такую гипертрофию называют «доброкачественной», поскольку она в основном благоприятно отражается на резистентности миокарда к нагрузкам, в том числе к ишемии (см. ниже раздел «Патология щитовидной железы»).

Проблема влияния **дисфункции миокарда** на его кардиопротективные свойства остается недостаточно изученной и предоставляет противоречивые сведения. Многие авторы обнаружили, что при низкой фракции выброса левого желудочка миокард не может быть адекватно preconditionирован посредством ишемии, хотя фармакологическое preconditionирование остается возможным (например, S. Ghosh et al., 2001). Однако к настоящему времени нет серьезных исследований, посвященных непосредственно ишемическому preconditionированию у лиц с нарушенной функцией миокарда, а не только переносимости ишемии и последствий реперфузии для такого миокарда.

То же самое касается и проблемы **постинфарктных изменений**. Большинство экспериментальных исследований предоставляют данные, которые касаются вызванного искусственным путем единичного некроза миокарда при достаточно здоровом сердце в целом, в то время как в реальной практике приходится иметь дело с более сложной ситуацией, когда миокард отличается не только наличием постинфарктного рубца. Некоторые работы дают основание считать, что постинфарктное сердце менее чувствительно к ишемии (T. Shimohama et al., 2002; С. Pantos et al., 2005),

хотя в других исследованиях отмечается снижение резистентности к ишемии, особенно в сердце, подвергшемся нескольким инфарктам (A.J. Murray et al., 2006). Наряду с этим фармакологическое прекондиционирование, по всей видимости, остается действенным. Скорее всего, однозначного ответа на этот вопрос и не удастся получить, считают D.V. Cokkinos и С. Pantos [3, 5]. Очевидно, указывают они, что кардиопротективные возможности миокарда в случае перенесенного ИМ зависят от множества различных факторов (размера инфаркта, наличия осложнений, сопутствующей патологии), а также от степени декомпенсации и ремоделирования миокарда в целом.

На переносимость ишемической нагрузки влияет наличие не только некроза миокарда, но и его **оглушенность** (постишемическая дисфункция острого характера, миокард после длительной серьезной ишемии и последующей успешной реперфузии) и **гибернация** (персистирующая дисфункция миокарда в результате хронической гипоперфузии, «спящий» миокард). О взаимосвязях между ишемическим прекондиционированием и состояниями оглушенности или гибернации миокарда подробно рассказывают Christophe Depre и Stephen F. Vatner (США) в своей статье «Cardioprotection in stunned and hibernating myocardium» [6]. Они приводят данные, указывающие на то, что гибернация миокарда оставляет сохранными основные протективные функции кардиомиоцитов, в том числе способность к ишемическому прекондиционированию. Кроме того, авторы выдвигают гипотезу о том, что хроническая ишемия, как и острая, также сама по себе способна запускать кардиопротективные механизмы. Частично это происходит за счет угнетения апоптоза, частично — за счет активации ишемического прекондиционирования.

Патология щитовидной железы

В статьях D.V. Cokkinos и С. Pantos [3], С. Pantos, I. Mourouzis и D.V. Cokkinos [5] имеется ряд доказательных данных, посвященных влиянию нарушений функции щитовидной железы на феномен прекондиционирования. Авторы этих работ уже более десяти лет занимаются изучением этой проблемы, поэтому достаточно подробно излагают как собственные результаты, так и обзор наиболее важной литературы других ученых.

В частности, на сегодня известно, что индукция **гипертиреоза** сама по себе обуславливает определенные влияния на миокард, играющие роль защиты от ишемии. Это реализуется через особые механизмы, включающие увеличение фосфорилирования протеинкиназы С, повышение уровня активности митохондрий и др. (J. Zhao et al., 1998; С. Pantos et al., 2001; 2002; M.J. Goldenthal et al., 2004). В ряде случаев применение гормонов щитовидной железы обуславливало определенные благоприятные кардиоваскулярные эффекты и даже могло расцениваться как фактор, частично устраняющий нежелательное угнетение естественной кардиопротекции в стареющем организме.

В статье [5] описаны особенности гипертрофии миокарда, индуцированной тироксином. При такой гипертрофии не развиваются ни патоморфологические изменения фетального типа, ни фиброз миокарда. Функциональные

возможности такого миокарда в основном остаются на прежнем уровне или даже улучшаются (так, по данным некоторых экспериментальных исследований повышается резистентность миокарда к ишемическим и реперфузионным поражениям).

Однако, подчеркивают D.V. Cokkinos и С. Pantos [3], использование с целью улучшения адаптации миокарда к ишемии аналогов тиреоидных гормонов не может быть клинически успешным и вообще применимым на практике. В этом уже убедились многие ученые, исследовавшие возможности такой стратегии в своих работах.

Как ни странно, **гипотиреоз** также проявляет существенный кардиопротективный эффект. На фоне сниженного содержания гормонов щитовидной железы сердце потребляет меньше кислорода и, соответственно, АТФ, а запасы гликогена, протеинкиназы С и других важных субстратов и медиаторов в таком миокарде выше, чем в нормальном сердце. Например, С. Pantos et al. (2003) были поражены тем, что, в отличие от ожидаемого снижения резистентности миокарда к ишемии, у гипотиреоидных крыс наблюдалась намного лучшая сохранность функции левого желудочка после выраженной ишемии по сравнению с группой контроля. Подобные данные были получены и другими авторами — L.S. Carter et al. (1987), M. Abe et al. (1992), M. Eynan et al. (2002).

Однако, как и в случае с гипертиреозом, индуцирование гипотиреоза не может быть использовано в клинической практике, хотя в последнее время иногда поднимается вопрос возможности разработки такого подхода, как «кардиоселективный гипотиреоз». Например, в рамках такого гипотетического подхода изучается селективный ингибитор $\alpha 1$ -рецепторов триодтиронина — дронедазон, который проявляет одновременно и противоритмические, и кардиопротективные эффекты.

Сульфаниламидные сахароснижающие препараты

Обращают на себя внимание данные, указывающие на ятрогенное угнетение ишемического прекондиционирования при назначении определенных лекарственных препаратов. В частности, S.H. Rezkalla и R.A. Kloner [1] описывают проблему применения сульфаниламидных сахароснижающих препаратов.

В ряде исследований последних лет было показано, что лечение противодиабетическими препаратами группы сульфаниламидов неблагоприятно влияет на феномен ишемического прекондиционирования (R.L. Engler, D.M. Yellon, 1996; J.C. Cleveland Jr. et al., 1997; J.J. Meier et al., 2004), в связи с чем использование таких препаратов ассоциируется с возрастанием риска кардиоваскулярных событий. Оказалось, что сульфаниламиды закрывают АТФ-зависимые калиевые каналы не только в поджелудочной железе (тем самым инициируя выброс инсулина и проявляя свое сахароснижающее действие), но и в сердце (тем самым блокируя защитный механизм ишемического прекондиционирования).

Справедливости ради необходимо отметить, что такая избирательность характерна не для всех сульфаниламидов, а преимущественно для препаратов этой группы первого поколения. Препараты последующих поколений имеют

более высокую селективность и гораздо меньше влияют на миокард. Так, чувствительность АТФ-зависимых калиевых каналов в кардиомиоцитах к глибенкламиду значительно (примерно в 6 раз) ниже, чем в β -клетках поджелудочной железы. В то же время концентрация, необходимая для блокирования тока через АТФ-зависимые калиевые каналы кардиомиоцитов, у более современного сульфаниламида — глимепирида — в 5 раз превышает такую концентрацию у глибенкламида (K. Geisen et al., 1996).

Несмотря на огромное количество исследований, посвященных данной проблеме, на сегодняшний день влияние сульфаниламидов на феномен ишемического прекондиционирования и, соответственно, на кардиоваскулярную заболеваемость и смертность остается недостаточно изученным: по поводу такого влияния для одних препаратов (таких как гликлазид, репаглинид) сведения практически отсутствуют, для других (например, глибенкламид) — они весьма противоречивы. Очень важно выяснить, как соотносятся между собой метаболический контроль, который обеспечивается сульфаниламидными сахароснижающими препаратами, и их потенциальный кардиоваскулярный риск.

Подходы к стимулированию (продолгованию) ишемического прекондиционирования

Существует множество указаний на то, что эффект прекондиционирования может быть стимулирован с помощью регулярной физической активности, а также ряда лекарственных препаратов. Далее описаны наиболее изученные подходы и перспективные направления решения этой задачи.

Физическая активность

S.H. Rezkalla и R.A. Kloner [1] приводят доказательные данные, свидетельствующие, что физическая активность обеспечивает подкрепление и усиление эффекта ишемического прекондиционирования. Например, интересны результаты исследования D. Zdrenghea et al. (1998), в котором физическая нагрузка в рамках нагрузочного теста у пациентов с известной ишемической болезнью сердца (ИБС) способствовала лучшей переносимости такой же нагрузки через час (меньшей депрессии сегмента *ST* на пике выполнения упражнения). Другие авторы неоднократно демонстрировали похожие результаты, причем существуют данные, указывающие на то, что полученные преимущества связаны скорее с феноменом ишемического прекондиционирования, чем с вовлечением коллатерального кровообращения (P.D. Lambiase et al., 2003).

Однако известно, что эффект физических нагрузок на стимулирование ишемического прекондиционирования имеет кратковременный характер [1]. В исследовании F. Tomai et al. (1999) 50 больным со стабильной стенокардией и ангиографически подтвержденной ИБС проводилось три последовательных нагрузочных теста — два из них в рамках одних суток, а третий через 24 ч после второго. Хотя при проведении второго нагрузочного теста преимущества, связанные с ишемическим прекондиционированием за счет физической нагрузки во время первого нагрузочного теста, были очевидны, к моменту проведения третьего нагрузочного теста они исчезали. Поэтому сердечно-сосудистым

Регулярная, по возможности ежедневная физическая нагрузка отодвигает момент «возрастного угасания» феномена ишемического прекондиционирования.

больным рекомендуется регулярная, по возможности ежедневная физическая нагрузка, особенно лицам пожилого возраста, у которых достаточная физическая активность отодвигает момент «возрастного угасания» феномена ишемического прекондиционирования (P. Abete et al., 2001).

Однако некоторые и экспериментальные, и клинические исследования указывают на то, что физическая нагрузка может способствовать удлинению эффекта ишемического прекондиционирования [3]. Если в обычных условиях кардиопротективное действие прекондиционирования, как правило, исчерпывается в течение часа после инициирующей ишемии, то ишемия, обусловленная физической нагрузкой, в ряде случаев продлевает защитные эффекты прекондиционирования до 24–72 часов (N. Yamashita et al., 1999; P.D. Lambiase et al., 2003).

Таким образом, все эти данные еще раз подтверждают исключительную важность регулярной физической активности для сердечно-сосудистых больных, в особенности для таких групп риска, как больные ИБС, а также лица пожилого возраста.

Что касается лекарственных препаратов, способных стимулировать и/или продлевать эффект ишемического прекондиционирования, то эта область остается одной из наиболее привлекательных для научных исследований в кардиологии. На сегодняшний день известно несколько препаратов, проявивших более или менее стимулирующее влияние на этот феномен. Из них наиболее активно изучаются аденозин, никорандил, нитроглицерин.

Аденозин

Аденозин, как было сказано выше, является ключевым триггером процесса ишемического прекондиционирования. Это естественный метаболит организма — эндогенный пуриновый нуклеозид. Аденозин модулирует многие физиологические процессы, особенно в сердце и коронарных сосудах, поэтому уже давно используется в качестве лекарственного препарата. Логичной представляется также мысль о применении аденозина для прямого индуцирования прекондиционирования (фармакологическое прекондиционирование).

В 2000 г. U.E. Heidland et al. представили результаты небольшого исследования ($n=30$), в котором было показано, что внутрикоронарное введение аденозина перед проведением чрескожной коронарной ангиопластики обеспечивало меньшую степень ишемии миокарда, связанной с вмешательством, а также увеличивало переносимость более длительного раздувания баллона по сравнению с контролем. Подобный эффект аденозина наблюдался и при введении его перед аортокоронарным шунтированием, приводя к лучшим результатам операции, меньшему количеству осложнений, более благоприятным исходам (R.M. Mentzer Jr. et al., 1997; R.M. Mentzer Jr., 1999).

Интересные результаты были получены в рамках исследования AMISTAD-II (Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine, 2005), в котором приняли участие более 2 тыс. пациентов с острым ИМ. Введение аденозина в первые 15 мин от начала тромболитической терапии или непосредственно перед ЧКВ обеспечивало меньшие размеры инфаркта, подтвержденные скintiграфией с технецием 99m . Причем действие аденозина было дозозависимым. Следует подчеркнуть, что именно доказанное уменьшение размеров инфаркта в настоящее время расценивается как важнейшее клиническое доказательство кардиопротекции.

Однако, говорится в статье S.H. Rezkalla и R.A. Kloner [1], на сегодняшний день нельзя определенно сказать, стоит ли относить клинические преимущества аденозина только на счет стимулирования прекодиционирования миокарда, или же определенную роль также играют уменьшение феномена замедленного или отсутствующего кровотока (no-reflow) и другие описанные в литературе эффекты этого препарата. Кроме того, в некоторых исследованиях не удалось продемонстрировать преимущества аденозина (например, по данным D. Belhomme et al., 2000).

Никорандил

Привлекательной также представляется идея использования прямых активаторов АТФ-зависимых калиевых каналов. К настоящему времени известен ряд препаратов, обладающих таким действием (диазоксид, кромакалим, бимакалим и др.); в 2000 г. G.J. Grover и K.D. Garlid представили интересный обзор, посвященный этому «семейству» лекарственных средств. Общей чертой для всех этих препаратов является то, что они проявляют определенный кардиопротективный эффект только в случае назначения их перед ишемией; прекодиционирование на фоне реперфузии («посткондиционирование») при использовании активаторов АТФ-зависимых калиевых каналов не происходит. Это, разумеется, серьезно ограничивает их клиническое применение.

Следует остановиться на таком представителе активаторов АТФ-зависимых калиевых каналов, как никорандил. Впервые никорандил был получен в 70-е годы японскими учеными. В качестве лекарственного препарата он был зарегистрирован не так давно, будучи одобрен для лечения стенокардии в Японии и ряде европейских стран. По химической структуре никорандил родственен нитратам, традиционно используемым в лечении стенокардии, однако отличается от них рядом благоприятных свойств, которые обеспечивают определенный кардиопротективный эффект, а также значительно улучшают переносимость препарата.

Авторы статей [1, 3] приводят доказательные данные, которые свидетельствуют, что назначение никорандила пациентам с острым ИМ непосредственно перед интервенционным вмешательством на коронарных сосудах приводит к улучшению функции левого желудочка, снижает риск кардиальных осложнений. Этот эффект объясняется частично сосудорасширяющими свойствами препарата и, соответственно, улучшением микроциркуляции в миокарде, а частично — стимулированием прекодиционирования.

Например, H. Matsuo et al. (2003) в своем исследовании продемонстрировали, что у пациентов со стенокардией,

которым проводилось ЧКВ (коронарная транслюминальная ангиопластика), применение никорандила за 5 мин до раздувания баллона обуславливало значительно меньшую степень ишемии, чем в контрольной группе. При этом перфузия миокарда, оцениваемая с помощью компьютерной томографии с использованием одиночной фотонной эмиссии, не отличалась существенно в группах никорандила и плацебо. Это свидетельствует о том, что, по крайней мере, значительная доля благоприятного эффекта никорандила является следствием его прямого действия на ткань миокарда (фармакологическое прекодиционирование), а не только вазодилатации и улучшения микроциркуляции в миокарде. Кроме того, работы N. Taira (1989), E.K. Pliodromitis et al. (2003), T.-M. Lee et al. (2002) также указывают на то, что применение никорандила перед ангиопластикой оказывает иницирующее действие на прекодиционирование, в том числе у пожилых пациентов.

К сожалению, в исследованиях T. Kawamura et al. (2005) и P. Blanc et al. (2001) не удалось показать преимуществ назначения никорандила перед аортокоронарным шунтированием. Кроме того, крупное мультицентровое исследование J-WIND (2004) не представило доказательств того, что никорандил способен предупредить реперфузионные повреждения миокарда у пациентов с уже развившимся ИМ. Однако исследование M. Kitakaze (2006) показало, что регулярное применение никорандила у больных ИМ достоверно уменьшает риск повторной ишемии, а в исследовании IONA (2002) было обнаружено уменьшение серьезных коронарных событий на фоне постоянного приема препарата у больных со стабильной стенокардией.

Нитраты

Кардиопротективные возможности нитратов в настоящее время также нередко обсуждаются в научной литературе. Оказалось, что при внутривенном и внутрикоронарном введении нитроглицерин проявляет определенный стимулирующий эффект на ишемическое прекодиционирование. Основная сложность в трактовании таких результатов состоит в том, что необходимо дифференцировать сосудорасширяющий эффект нитроглицерина и связанные с ним благоприятные влияния (улучшение перфузии миокарда, открытие коллатералей) от прямого кардиопротективного действия. Некоторые авторы сумели это продемонстрировать. Так, в небольшом исследовании M.A. Leesar et al. (2001) внутрикоронарное применение нитроглицерина за сутки до проведения коронарной ангиопластики существенно уменьшало ишемию миокарда, связанную с раздуванием баллона, по сравнению с группой контроля. Причем эти преимущества проявлялись тогда, когда вазодилататорный эффект нитроглицерина уже исчезал, что, как полагают авторы исследования, четко указывает на благоприятное влияние препарата на ишемическое прекодиционирование.

К сожалению, даже регулярное использование нитратов не ассоциируется со снижением смертности, частоты острых ишемических событий и потребности в реваскуляризации. Поэтому препараты этого класса продолжают использоваться преимущественно в качестве антиангинальных средств.

Ингибиторы Na^+/H^+ -обменника

Как утверждают D.V. Cokkinos и С. Pantos [3], препараты этой группы оказались достаточно эффективными в предупреждении повреждения миокарда при условии назначения их до начала ишемии. Однако, к сожалению, представитель этой группы карипорид в хорошо спланированном исследовании ESCAMI (2001) не продемонстрировал клинических преимуществ у пациентов с ИМ, хотя небольшое исследование M. Vuerke et al. (1999) ранее показало более обнадеживающие результаты у той же категории пациентов (некоторое улучшение функции левого желудочка и региональной подвижности миокарда).

Гормональные препараты

Учитывая способность эстрогенов стимулировать механизм ишемического preconditionирования посредством NO-синтазы и открытия АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий [4], интересно также рассмотреть потенциальные терапевтические возможности этих препаратов в борьбе с ишемией миокарда. Ряд экспериментальных исследований показал способность эстрогенов уменьшать размер инфаркта (например, E. Sbarouni et al., 1998), однако эти данные остаются противоречивыми, отмечают D.V. Cokkinos и С. Pantos [3].

Обнадеживающие результаты предоставляют и работы, посвященные изучению кардиопротективных влияний тестостерона. Некоторые авторы отмечают способность этого гормона улучшать восстановление функции миокарда после ишемических и реперфузионных повреждений (F. Callils et al., 2003), снижать количество кардиомиоцитов, погибших вследствие ишемии или реперфузии. Интересные данные также показало рандомизированное клиническое исследование с участием пациентов, страдающих СН (С. Malkin et al., 2006). Эти эффекты также имеют отношение к стимулированию открытия митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов [3].

Тем не менее, перспектива рутинного использования как эстрогена, так и тестостерона с целью обеспечения кардиопротекции и предупреждения ишемических событий остается маловероятной.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II

Препараты этих двух классов способны возвращать способность миокарда к ишемическому preconditionированию в случае СН. Так, в экспериментальных исследованиях Т. Miki et al. (2001) и В.К. Podesser et al. (2002) такой эффект достигался с помощью назначения валсартана и квинаприлата. В эксперименте E.R. Schwarz et al. (1997) блокатор рецепторов ангиотензина II способствовал уменьшению размеров ИМ, а работа Y. Nozawa et al. (1999) продемонстрировала, что ингибирование АПФ может снижать порог стимулирования механизма preconditionирования. D.V. Cokkinos и С. Pantos [3] приводят и другие данные, указывающие на потенциальные преимущества препаратов этих двух групп в эксперименте.

Однако, поскольку и ингибиторы АПФ, и блокаторы рецепторов ангиотензина II весьма широко используются в клинической практике, в том числе и при СН, оказывая разнонаправленные положительные влияния (снижение АД, препятствование ремоделированию миокарда и т.д.), достаточно

сложно в клинических исследованиях оценить в отдельности их влияние на ишемическое preconditionирование.

β -Блокаторы

Хотя эти препараты и не имеют прямого стимулирующего влияния на ишемическое preconditionирование, множество авторов подтвердили в различных исследованиях их благоприятное действие на миокард, подверженный ишемии. Кроме того, β -блокаторы оказывают антиапоптотический эффект (К. Nayaakawa et al., 2003) и тем самым усиливают преимущества, связанные с реализацией феномена preconditionирования, как при ишемии, так и при реперфузии. Одним из наиболее изученных препаратов в этом отношении является карведиллол, который хорошо зарекомендовал себя в экспериментальных и клинических исследованиях.

* * *

Таким образом, феномен ишемического preconditionирования заслуживает самого детального изучения. Внедрение в практику подходов, способствующих активации и продлению действия этого естественного защитного механизма, позволит значительно снизить кардиоваскулярную заболеваемость и смертность. Некоторые из таких подходов в современной науке уже известны, они подразумевают применение фармакологических средств и немедикаментозные методы.

Вероятно, в ближайшем будущем оценка способности миокарда к ишемическому preconditionированию и перспективность целенаправленного стимулирования этого механизма может стать одной из важных составляющих кардиологической медицинской помощи как для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, так и в urgentных ситуациях, например при ИМ. Особый интерес в этом контексте вызывает влияние ишемического preconditionирования на реперфузионные повреждения миокарда («postconditionирование»), что обозначает возможность запустить кардиопротекцию даже после состоявшейся критической ишемии.

Литература

1. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Preconditioning in humans. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 201-206.
2. Downey J.M., Davis A.M., Cohen M.V. Signaling pathways in ischemic preconditioning. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 181-188.
3. Cokkinos D.V., Pantos C. Myocardial protection in man – from research concept to clinical practice. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 345-362.
4. Murphy E., Steenbergen C. Cardioprotection in females: a role for nitric oxide and altered gene expression. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 293-300.
5. Pantos C., Mourouzis I. Protection of the abnormal heart. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 319-330.
6. Depre C., Vatner S.F. Cardioprotection in stunned and hibernating myocardium. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 307-317.
7. Thibault H., Ovize M. Postconditioning in man. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 245-248.
8. Vinten-Johansen J. Postconditioning: a mechanical maneuver that triggers biological and molecular cardioprotective responses to reperfusion. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 235-244.
9. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Ischemic preconditioning and preinfarction angina in the clinical arena. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2004; 1: 96-102.
10. Cohen M.V., Downey J.M. Adenosine: trigger and mediator of cardioprotection. *Basic Res Cardiol* 2008; 103 (3): 203-15.
11. Penna C., Mancardi D., Raimondo S., Geuna S., Pagliaro P. The paradigm of postconditioning to protect the heart. *J Cell Mol Med* 2008; 16; 12 (2): 435-458.

Автор обзора Александра Ратманова

Комментарий специалиста

Острый инфаркт миокарда и исследования по защите миокарда: сохраняется ли надежда на успех?

В современной кардиологии существует несколько положений, которые, несмотря на многочисленные экспериментальные исследования, до настоящего времени не получили серьезных доказательств, основывающихся на результатах рандомизированных клинических исследований. Среди них и возможность защиты миокарда при его ишемии и реперфузии.

Несмотря на то что привлекательная гипотеза о возможности ограничения размера некроза была предложена Е. Браунвальдом еще в начале 70-х годов прошлого столетия, ее клинические обоснования длительное время базировались на данных хотя и многочисленных, но, как правило, небольших и нерандомизированных исследований.

В экспериментальных исследованиях различных животных с воспроизведением динамической модели некротизации предварительно ишемизированного миокарда (чаще всего ишемия-реперфузия) было обнаружено, что большое количество лекарственных средств может уменьшать окончательный размер повреждения миокарда. Однако, как оказалось по результатам клинических исследований, у человека те же препараты не влияли на размер некроза. В начале 80-х годов стало понятно, что у поздно госпитализированных больных с развившимся острым инфарктом миокарда (ОИМ) или при сохраняющейся окклюзии коронарной артерии эффективность лекарственных вмешательств по ограничению повреждения перинфарктной зоны низкая и при отсутствии соответствующего строго спланированного рандомизированного многоцентрового исследования не может быть доказана.

Именно на тот период времени (середина 80-х годов) пришлось становление доказательной медицины с формированием идеологии проведения подобных исследований, а концепция ограничения размера некроза трансформировалась (под влиянием того же Е. Браунвальда) в теорию «открытой коронарной артерии». Действительно, возможность уменьшения размера некроза, образовавшегося вследствие полной окклюзии коронарной артерии или интермиттирующего нарушения коронарного кровотока, существенным образом зависит от длительности отсутствия кровотока в зоне окклюзии, что определяет перспективность его восстановления после реперфузии. В этом случае фактор времени становится ключевым в реализации усилий по уменьшению размера окончательного некроза.



Александр Николаевич ПАРХОМЕНКО

Член правления Европейского общества кардиологов, глава рабочей группы по неотложной кардиологии Ассоциации кардиологов Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор

Более раннее проведение фибринолитической терапии и/или первичного коронарного вмешательства (ПКВ) независимо от вида реперфузии, имеет несомненные преимущества перед поздней, даже успешной реваскуляризацией.

Все приведенные факторы имеют огромное влияние на успех исследований по изучению влияния препаратов на обратимо поврежденный миокард. К большому сожалению, много больных ОИМ поступает в стационар слишком поздно. Для оптимального проведения реперфузионной терапии необходимо ввести тромболитик в первые 4 ч заболевания. Именно в этот период времени открытие инфарктзависимой коронарной артерии может привести к уменьшению размера некроза, и в это же время следует ожидать максимального эффекта метаболически активных препаратов на длительно ишемизированный, но еще жизнеспособный миокард.

Учитывая тот факт, что для сохранения жизнеспособности миокарда в зоне окклюзии-реперфузии важно поддержание кровотока не только на уровне эпикардиальных артерий, но и в микроциркуляторном русле, внимание исследователей привлекают методы оценки адекватности восстановления тканевой перфузии с использованием инвазивных (ангиографических) критериев и неинвазивных маркеров (динамика сегмента ST по данным ЭКГ).

Комментарий специалиста

Важной составляющей усилий по ограничению размеров ОИМ является предупреждение развития феномена не восстановленного после открытия коронарных артерий кровотока («no-reflow» или «slow-flow»), патогенез и значение которого нами были описаны ранее («Украинский кардиологический журнал», 2007, № 5, с. 17-25). Только сохраненная возможность доставки кислорода и лекарственных средств с потенциально кардиопротекторными свойствами позволяют в клинических условиях подтвердить или опровергнуть гипотезу сохранения жизнеспособности кардиомиоцитов.

Следует отметить, что ОИМ у человека имеет ряд особенностей, отличающих его от экспериментального некроза миокарда у животных. К таким особенностям относятся его динамический характер, вследствие которого периоды полной окклюзии сменяются периодами частичного восстановления кровотока (клинический эквивалент защитного феномена прекодиционирования), а также формирование тромботической окклюзии на фоне предшествующей атеросклеротической бляшки и стенозирующего атеросклероза в других сосудистых бассейнах, эндотелиальной дисфункции сосудов, активации провоспалительных и протромбогенных факторов. Не подлежит сомнению и роль predisposing генетических факторов (полиморфизм различных участков отдельных генов). Кроме того, в эксперименте лекарство вводят зачастую до перекрытия коронарной артерии, а в реальной клинической практике введение препарата осуществляется значительно позже – после постановки диагноза. Как правило, период времени от начала заболевания до начала его лечения в условиях обычной клиники превышает 3 ч.

Все приведенное свидетельствует о невозможности прямого переноса в клинику полученных в эксперименте результатов, свидетельствующих о защитном действии на миокард лекарственного средства или вмешательства.

Уровень современных знаний позволяет не только объяснить, почему до сих пор в ряде клинических исследований концепция защиты кардиомиоцитов не подтвердилась, но и определить категорию больных, у которых следует ожидать реализации эндогенных механизмов защиты при синдроме ишемии-реперфузии (детально эти механизмы описаны нами в монографии «Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца» под редакцией А.А. Мойбенко, В.Е. Досенко, А.Н. Пархоменко, «Наукова думка», 2008) и проявления эффектов лекарственных средств, обладающих свойствами коррекции метаболических процессов, но вводимых слишком поздно после развития коронарной катастрофы. По-видимому, защита миокарда максимально оправдана у больных в ранние сроки (лучше в первые 4-6 ч, но при наличии продолжающейся ишемии, проявлениях сердечной недостаточности – и позже 12 ч заболевания),

при проведении ревазуляризации миокарда (как при фибринолитической терапии, так и при ПКВ), у больных пожилого возраста. Врачи должны понимать, что терапия по защите миокарда не просто является дополнительным сопровождением для любого ОИМ, а направлена на реализацию потенциальных возможностей организма по уменьшению прогрессирования ишемического и реперфузионного повреждения, а также ограничению размеров некроза миокарда. Именно эти составляющие важны в разработке подходов по предупреждению патологического постинфарктного ремоделирования и перехода транзиторной дисфункции миокарда в клинически значимую сердечную недостаточность, что и определяет отдаленный прогноз. Такой подход отражает реализацию идеологии миокардиальной цитопротекции.

Публикуемый в настоящем номере журнала обзор по проблеме ишемического прекодиционирования миокарда освещает клиническое значение одного из ключевых механизмов эндогенной защиты сердца и современные возможности его фармакологической и нефармакологической стимуляции. Воздействие на различные механизмы защиты миокарда (включая посткодиционирование) сможет в будущем изменить наше лечение при ОИМ и других состояниях, связанных с острым ишемическим повреждением сосудов и тканей.

Концепция защиты миокарда при его ишемии и реперфузии уже частично реализуется благодаря использованию ингибиторов АПФ, β -блокаторов, статинов и других современных фармакологических средств, длительный прием которых не только снижает частоту развития ОИМ, но способствует уменьшению его размера. Однако остается актуальной проблема поиска стратегий, которые способны проявить быстрый кардиоцитопротективный эффект в случае коронарной катастрофы и тем самым защитить жизнеспособный миокард в зоне ишемии. Имеются основания полагать, что этой цели могут служить специальные режимы повторного раздувания баллончика при ургентном стентировании, охлаждения миокарда, а также применение фармпрепаратов (аденозина, модуляторов метаболизма оксида азота и др.).

Сегодня в широкое понятие защиты миокарда, или кардиопротекции, мы склонны включать раннее восстановление коронарной перфузии, поддержание устойчивого эпикардального и тканевого кровотока без развития повторной окклюзии, ишемического и реперфузионного повреждения миокардиального матрикса и клеток миокарда (кардиоцитопротекция), раннюю стимуляцию процессов репарации сердца (высвобождение и утилизацию клеток-предшественников эндотелия, стволовых клеток и т.д.). Отдельные этапы этого пути уже пройдены, однако основные достижения еще впереди.