

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 612.014.4; 591.044

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКИХ И РЕПЕРFUЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ СЕРДЦА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Л.Н. Маслов

Учреждение РАМН НИИ кардиологии СО РАМН, Томск
E-mail: maslov@cardio.tsu.ru

NEW APPROACHES TO PROPHYLAXIS AND THERAPY OF ISCHEMIC AND REPERFUSION DAMAGES OF THE HEART AT ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

L.N. Maslov

Institute of Cardiology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Анализ литературных данных свидетельствует, что протекторный эффект аденозина при остром инфаркте миокарда (ОИМ), видимо, не зависит от уменьшения размеров очага инфаркта, а является следствием снижения частоты возникновения феномена no-reflow. Защитный эффект никорандила, наблюдаемый у больных с ОИМ, по-видимому, связан с улучшением коронарной перфузии в перинфарктной зоне. Опиоиды и каннабиноиды имитируют феномен пре- и посткондиционирования. Следовательно, эти соединения могут быть использованы в комплексной терапии ОИМ после клинических испытаний. Фитоадаптогены могут стать прототипом для создания препаратов, повышающих толерантность сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям.

Ключевые слова: сердце, ишемия, реперфузия.

Analysis of literature data testifies that protective effect of adenosine at acute myocardial infarction (AMI) apparently is not depend upon a decrease in the infarct size but is a consequence of a decrease of a rate of no-reflow phenomenon appearance. Protective effect of nicorandil observed in patients with AMI apparently is linked to an improvement of coronary perfusion in the peri-infarction border zone. Opioids and cannabinoids mimic pre- and postconditioning phenomenon. Thus, these compounds can be used in the complex therapy of AMI after clinical trial. Phytoadaptogenes can become a prototype for a creation of drugs increased cardiac tolerance to ischemic and reperfusion damages.

Key words: heart, ischemia, reperfusion.

Применение аденозина для лечения острого инфаркта миокарда. Известно, что в ишемическом preconditionировании сердца важную роль играет эндогенный аденозин [1]. Ишемическим preconditionированием принято называть повышение толерантности сердца к длительной ишемии-реперфузии после 1–3 сеансов кратковременной ишемии-реперфузии [1]. В 1999 г. были опубликованы результаты многоцентрового исследования [2], авторы которого попытались оценить кардиопротекторный эффект инфузии аденозина (70 мкг/кг/мин в течение 3 ч) у пациентов с ОИМ. Среднее время от возникновения ангинозного приступа до госпитализации составляло 1,5 ч. Роканализацию инфарктсвязанной коронарной артерии осуществляли в течение первых 6 ч от момента возникновения коронаротромбоза (в среднем через 3,5 ч). Размер инфаркта (дефект перфузии) оцени-

вали скintiграфически (^{99m}Tc -МИБИ) через 5–12 дней после реперфузии [2]. Оказалось, что размер дефекта перфузии был меньше ($p < 0,014$) у пациентов с передним инфарктом, получавшим аденозин. Поскольку дефект перфузии включает зону инфаркта и перинфарктную зону, неясно, оказывал ли аденозин инфаркт-лимитирующий эффект или обеспечивал улучшение кровотока в перинфарктной зоне. Итальянские кардиологи [3] попытались оценить кардиопротекторный эффект аденозина при интракоронарной инфузии во время ангиопластики инфарктсвязанной артерии, которую осуществляли в течение 3 ч от момента возникновения ОИМ. Размер инфаркта оценивали с помощью серийного определения активности кардиоспецифической креатинфосфокиназы МВ (КФК-МВ) в сыворотке крови. Пик активности КФК-МВ составлял 156 ЕД/л у пациентов, получавших адено-

зин, а в группе контроля – 346 ЕД/л [3]. Однако эти различия были недостоверны. Возможно, потому что выборки были невелики: в контроле и основной группе было по 27 больных. Вместе с тем, аденозин достоверно ($p = 0,02$) снижал летальность [3]. Исследователи из Портленда (США) [4] попытались выяснить, как скажется применение агониста аденозиновых (A_1 и A_2) рецепторов AMP579 на течение ОИМ с подъёмом сегмента ST. Пациенты были разделены на 4 группы: плацебо и три дозировки AMP579. Коронарную ангиопластику осуществляли в течение 6 ч от момента возникновения ОИМ. Агонист аденозиновых рецепторов инфузирова­ли в течение 6 ч. Размер инфаркта оценивали сцинтиграфически (^{99m}Tc -МИБИ) через 5–9 дней после коронарной ангиопластики [4]. Оказалось, что AMP579 не оказывает достоверного эффекта на размер инфаркта миокарда. Шведские кардиологи [5] попытались добиться повышения устойчивости сердца действию ишемии и реперфузии с помощью внутривенной инфузии аденозина (10 мг/кг) в течение 6 ч. Инфузию проводили одновременно с тромболитической терапией, которую начинали в первые 6 ч от момента возникновения ОИМ. Оказалось, что аденозин не влиял на насосную функцию сердца, возможно, потому что выбранная дозировка аденозина оказалась слишком мала. Бельгийские кардиологи [6] попытались выяснить, как скажется интракоронарная инфузия аденозина на реперфузионном повреждении сердца во время ангиопластики инфарктсвязанной артерии. Реперфузионное повреждение миокарда оценивали электрокардиографически по изменению комплекса QRS [6]. У пациентов, получавших аденозин, реперфузионные повреждения сердца были обнаружены в 19% случаев, а в контроле – у 33% больных ($p=0,004$) [6]. В многоцентровое исследование AMISTAD-II (Acute Myocardial Infarction Study Adenosine) было включено 2118 пациентов с ОИМ, которым выполнялась тромболитическая терапия или первичная коронарная ангиопластика в течение первых 6 ч от момента возникновения ОИМ [3]. Часть пациентов получало инфузию аденозина (50 или 70 мг/кг/мин) в течение 3 ч, а другая группа – плацебо [7]. Размер инфаркта миокарда (дефекта перфузии) оценивали на 5–9 день после возникновения ОИМ сцинтиграфически (^{99m}Tc -МИБИ). В группе плацебо размер дефекта перфузии составлял 27% от размеров ЛЖ. В группе больных, получавших аденозин в дозе 50 мг/кг/мин – 23% ($p > 0,05$ по отношению к плацебо). В группе больных, получавших аденозин в дозе 70 мг/кг/мин – 11% ($p=0,023$ по отношению к плацебо). Данный факт говорит о том, что инфузия аденозина способна эффективно повлиять на размер дефекта перфузии. К сожалению, авторы работы не проводили серийное определение ЛДГ или КФК-МВ, поэтому не ясно, как влияет аденозин на размер инфаркта (очаг некроза). В рамках многоцентрового исследования AMISTAD-II была сделана попытка выяснить, как повлияет инфузия аденозина на эффективность первичной коронарной ангиопластики [8]. Оказалось, что инфузия аденозина обеспечивала достоверное ($p<0,01$) уменьшение дефекта перфузии (сцинтиграфия с ^{99m}Tc -МИБИ) по сравнению с плацебо. В многоцентровом исследовании AMISTAD-II все пациенты были разделены на две группы:

(1) начало реперфузионной терапии менее чем через 3 ч от момента возникновения ОИМ с подъёмом сегмента ST; (2) начало реперфузионной терапии более чем через 3 ч от момента возникновения ОИМ [9]. В обеих группах часть пациентов получала внутривенно аденозин (50 или 70 мг/мин в течение 3 ч). Через месяц после инфаркта у всех больных сцинтиграфически (^{99m}Tc -МИБИ) оценивали размер дефекта перфузии. Оказалось, что инфузия аденозина в ранние сроки (<3 ч) после возникновения инфаркта достоверно ($p=0,014$) снижает летальность через месяц после инфаркта с 9,2% в контроле до 5,2% в группе с аденозином. В группе с поздним началом реперфузии (>3 ч) подобного защитного эффекта выявить не удалось [9]. Авторам не удалось выявить влияния аденозина на размер дефекта перфузии. Это может быть следствием того, что размер инфаркта (дефект перфузии) оценивали, через месяц после ОИМ, когда идёт активное рубцевание инфарктированного миокарда. Кроме того, ^{99m}Tc -МИБИ позволяет определить не размер инфаркта, а размер дефекта перфузии, поскольку накапливается в участках миокарда с нормальным кровоснабжением [10]. Возможно, что защитный эффект аденозина связан с ограничением размера очага инфаркта, как это отмечается в экспериментальных исследованиях [1], а сцинтиграфия, выполненная через 30 дней после инфаркта, не позволяет выявить инфаркт-лимитирующий эффект аденозина. Кроме того, эти данные, на наш взгляд, свидетельствуют, что позитивного эффекта инфузии аденозина удастся добиться только в ранние сроки после коронаротромбоза (<3 ч), когда окончательное формирование очага некроза еще не завершилось.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что инфузия аденозина способна уменьшить дефект перфузии, остающийся после реканализации инфарктсвязанной коронарной артерии [2, 7, 8]. Этот факт может говорить о том, что аденозин улучшает перфузию в перинфарктной зоне или уменьшает размер очага некроза. К сожалению, в единственной работе, посвященной оценке инфаркт-лимитирующего эффекта аденозина, не удалось выявить достоверного снижения пика КФК-МВ [3], поэтому вопрос о кардиопротекторной активности аденозина остаётся открытым. Если же уменьшение дефекта перфузии после применения аденозина связано с улучшением коронарного кровотока, то следовало бы ожидать, что аденозин повлияет на проявления феномена невосстановленного кровотока (no-reflow phenomenon). Действительно, в ряде работ было показано, что внутривенная или интракоронарная инфузия аденозина достоверно снижает частоту возникновения феномена no-reflow после реканализации инфарктсвязанной коронарной артерии [3, 8, 11–13]. Следовательно, есть основания полагать, что уменьшение дефекта перфузии после применения аденозина связано с улучшением коронарного кровотока в перинфарктной зоне.

Применение никорандила для лечения острого инфаркта миокарда. Известно, что АТФ-чувствительные K^+ -каналы ($K_{\text{АТФ}}$ -каналы) играют важную роль в ишемическом прекондиционировании [1], а «открыватели» этих каналов оказывают инфаркт-лимитирующий эффект [1]. В настоящее время для клиницистов доступны только два

активатора K_{ATP} -каналов: диазоксид и никорандил. Первый – не растворим в воде и существует только в таблетированной форме. Второй – водорастворим и существует не только в таблетированной, но и в инъекционной форме. Очевидно, по этой причине существует много публикаций, посвященных применению никорандила в комплексной терапии ОИМ. Приоритет в изучении протекторных свойств никорандила при ОИМ принадлежит японским кардиологам [14–16]. В 1997 г. исследователи из Осаки [14] показали, что интракоронарная инфузия никорандила сразу же после реваскуляризации инфарктированного миокарда улучшает состояние коронарной перфузии ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля (реперфузия без никорандила). Через месяц после реканализации инфарктсвязанной артерии у пациентов, получавших никорандил, отмечается улучшение сократимости инфарктированного миокарда по сравнению с контролем ($p < 0,01$) [14]. К сожалению, группы сравнения были невелики: 10 пациентов в контрольной группе и 10 – в основной [14]. В 1999 г. появилась работа [15], выполненная уже на 81 пациенте с ОИМ, которым проводилась коронарная ангиопластика. В группе контроля был 41 больной. Пациенты основной группы ($n = 40$) получали инфузию никорандила в течение 24 ч. Оказалось, что у пациентов, получавших никорандил, реже встречается сердечная недостаточность и желудочковые аритмии ($p < 0,05$) [15]. В исследование, опубликованное в 2003 г. [16], было включено уже 158 пациентов с коронарной ангиопластикой и суточной инфузией никорандила. Было установлено, что никорандил улучшает сократительную функцию сердца и снижает риск постинфарктного ремоделирования сердца [16]. В независимом исследовании, выполненном на пациентах с ОИМ, при стентировании инфарктсвязанной артерии [17] было показано, что инфузия никорандила в течение 24 ч после ангиопластики улучшает сократимость инфарктированного миокарда. В исследование, выполненное в Осаке [18], было включено 46 больных, которым во время ангиопластики инфарктсвязанной коронарной артерии проводили инфузию никорандила, и 37 пациентов без названного активатора K_{ATP} -каналов. В течение 48 ч после эндоваскулярного вмешательства у пациентов, получавших никорандил, не было ни одного случая фибрилляции желудочков, а в группе контроля подобные аритмии были зафиксированы у трёх больных [18]. К сожалению, выборки были слишком малы, чтобы говорить об антиаритмическом эффекте использованного препарата. В 2005 г. H. Ishii и соавт. [19] опубликовали результаты своих наблюдений в течение 2,4 года за пациентами, которым перед ангиопластикой инфарктсвязанной артерии внутривенно болюсом вводили никорандил. Оказалось, что частота неблагоприятных сердечных событий (смерть или повторная госпитализация) в группе больных, получавших никорандил, составила 6,5%, а группе контроля (ангиопластика без никорандила) – 15,4% ($p = 0,0058$). Снижение подъёма сегмента ST после эндоваскулярного вмешательства отмечалось у 79,5% больных с никорандилом и у 61,2% контрольных пациентов ($p = 0,0002$) [19]. Японские кардиологи попытались выяснить [20], какой способ введения никорандила при первичной коронарной ангиопла-

стике даёт наиболее выраженный защитный эффект: интракоронарное введение или сочетание интракоронарного введения и внутривенной инфузии. Защитный эффект оценивали по частоте неблагоприятных событий: реперфузионные аритмии, загрудинные боли, феномен no-reflow, а также частота регресса подъёма сегмента ST. Оказалось, что наиболее выраженный протекторный эффект даёт сочетание интракоронарного и внутривенного введения никорандила [20]. Японские кардиологи установили [21], что непрерывная внутривенная инфузия никорандила пациентам с ОИМ после коронарной ангиопластики приводит к снижению частоты возникновения желудочковых экстрасистол ($p = 0,012$) и укорачивает продолжительность эпизодов желудочковой тахикардии ($p = 0,03$). В исследование, выполненное кардиологами из Нагои [22], было включено 368 пациентов с ОИМ и подъёмом сегмента ST, которым была выполнена первичная коронарная ангиопластика в среднем через 4,5 ч после возникновения ОИМ. Все больные были разделены на 4 группы: (1) 52 пациента с прединфарктной стенокардией, получавших плацебо; (2) 129 больных без прединфарктной стенокардией, получавших болюсное внутривенное введение никорандила за 20–30 мин до реперфузии; (3) 56 пациентов с прединфарктной стенокардией, получавших никорандил; (4) 131 больной без прединфарктной стенокардии, получавших плацебо. Прединфарктной стенокардией называли ангинальные приступы продолжительностью менее 30 мин в течение суток до ОИМ. Необходимо отметить, что прединфарктную стенокардию принято рассматривать, как клинический прототип ишемического прекодиционирования [23]. В течение 5 лет у этих пациентов отслеживали частоту неблагоприятных сердечных событий (сердечная смерть и внеплевная госпитализация с сердечной недостаточностью) [22]. В первой группе эти события были зафиксированы в 7,7% случаев, во второй – 6,2% случаев, в третьей – 7,1% случаев, в четвёртой – 19,8% случаев. Между первыми тремя группами достоверных различий по частоте неблагоприятных сердечных событий выявить не удалось. Однако в первых трёх группах частота этих событий была достоверно ниже, чем в четвёртой группе [22]. Представленные данные косвенно свидетельствуют о том, что однократное применение никорандила может повлиять на постинфарктное ремоделирование сердца. Никорандил оказывал положительный эффект только у пациентов без прединфарктной стенокардии. Активатор K_{ATP} -каналов не усиливает защитный эффект прекодиционирования (прединфарктной стенокардии). Последний факт говорит о том, что внутриклеточный сигнальный механизм действия никорандила и прекодиционирования имеет сходную природу. В 2007 г. были опубликованы результаты многоцентрового, рандомизированного, слепого, плацебо-контролируемого исследования, выполненного в Японии на пациентах с ОИМ [24]. Пациенты были госпитализированы в течение 12 ч от момента появления симптомов ОИМ. Размер инфаркта оценивали с помощью серийного определения КФК. Никорандил внутривенно инфузировали в течение 24 ч (276 пациентов), в группе контроля (плацебо) было 269 больных. У 68% больных были установлены стенты в инфарктсвязанную артерию,

а у остальных осуществлялась тромболитическая терапия [24]. Пик активности КФК у пациентов, получавших никорандил, составлял 2557 ЕД/л, а в контроле – 2428 ЕД/л, у больных, получавших никорандил, пик тропонина Т – 6,18 нг/мл, в группе плацебо – 5,60 нг/мл. Эти различия между группами были не достоверны, поэтому авторы сделали вывод о том, что активатор K_{ATP} -каналов не влияет на размер инфаркта миокарда. Сходные данные были получены Т. Тоуата и соавт. [25], которым также не удалось обнаружить достоверного эффекта никорандила на величину пика КФК у пациентов с ОИМ и реперфузией миокарда. Среднее время от момента возникновения коронаротромбоза до реперфузии составляло около 5 ч. Всего в исследование было включено 68 пациентов с ОИМ. Однако мы считаем окончательный вывод о наличии или отсутствии инфаркт-лимитирующего эффекта у никорандила делать преждевременно. Согласно данным G. De Luca и соавт. [26], окончательное формирование очага инфаркта у человека завершается в течение 2–4 ч от момента возникновения коронаротромбоза. Возможно, что, если бы из исследования были исключены пациенты с прединфарктной стенокардией и коронароокклюзией более трёх часов, инфаркт-лимитирующий эффект никорандила удалось бы выявить. Японские кардиологи [27] попытались выяснить, как скажется назначение пациентам с первичной коронарной ангиопластикой никорандила на индексе спасения (Salvage index, SI). Этот индекс принято рассчитывать, как $SI = \text{зона риска} - \text{размер инфаркта}$ /зона риска. Размер зоны некроза оценивали по аккумуляции в миокарде ^{99m}Tc -пирофосфата на 3-й день после ангиопластики. Данный радиофармпрепарат накапливается только в необратимо повреждённых кардиомиоцитах [10]. Размер зоны риска определяли через 6 дней после инфаркта с помощью сцинтиграфии с ^{99m}Tc -МИБИ, который аккумулируется только в участках миокарда с нормальным кровотоком. Зона риска включает перинфарктную зону и очаг некроза. Оказалось, что существует позитивная корреляция между величиной SI и применением никорандила [27]. Этот факт говорит о том, что никорандил уменьшает размер зоны риска за счёт снижения размеров очага некроза либо за счёт улучшения кровотока в перинфарктной зоне. Нам представляется наиболее вероятным усиление перфузии в перинфарктной зоне. Действительно, многочисленные исследования свидетельствуют, что применение никорандила при реканализации инфарктсвязанной коронарной артерии достоверно снижает частоту возникновения no-reflow или slow reflow феномена [12, 15, 19, 28]. В прочем, некоторые авторы придерживаются точки зрения, что защитный эффект никорандила не зависит от состояния микроциркуляторного русла [25]. Они разделили всех пациентов с ОИМ на две группы. В первую вошли пациенты с плохим состоянием микроциркуляции (poor flow) и с хорошим уровнем коронарной перфузии (good flow) до реперфузионной терапии. Эти группы подраздели на пациентов, получавших никорандил и не получавших названный активатор K_{ATP} -каналов. Состояние коронарной перфузии оценивали по аккумуляции в миокарде ^{99m}Tc -тетрофосмина, который подобно ^{99m}Tc -МИБИ накапливается только в неишемизированном миокарде. Сцин-

тиграфию проводили в подостром периоде и через 6 мес после ОИМ. Наиболее выраженный эффект никорандила отмечался через 6 мес после инфаркта. Активатор K_{ATP} -каналов обеспечивал уменьшение дефекта перфузии как у пациентов с плохой коронарной перфузией, так и лиц хорошим коронарным кровотоком. Кроме того, препарат обеспечивал увеличение фракции выброса ЛЖ в обеих группах [25]. Эти факты говорят о том, что защитный эффект никорандила не сводится только устранению феномена no-reflow.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что никорандил повышает эффективность реперфузии инфарктированного миокарда, что проявляется как снижение размеров дефекта перфузии, снижение частоты возникновения феномена no-reflow, повышение электрической стабильности сердца, улучшение сократимости миокарда, снижение риска постинфарктного ремоделирования сердца. Вместе с тем, веские доказательства того, что никорандил способен ограничивать размер очага инфаркта, пока отсутствуют.

Использование агонистов опиоидных рецепторов для профилактики и терапии ишемических и реперфузионных повреждений сердца. Опиаты включены в схему обязательной терапии острого инфаркта миокарда уже много десятилетий. Главная цель в применении опиатов – обезболивание. Кроме того, морфин оказывает положительный эффект на состояние центральной гемодинамики при отёке легких [29]. Между тем, опиоиды могут оказывать и другие положительные эффекты. Так, в 1989 г. венгерские исследователи [30] и независимо от них американские физиологи [31] обнаружили, что внутривенное введение собакам во время коронароокклюзии фентанила обеспечивает увеличение порога фибрилляции желудочков. Поскольку указанный эффект не проявлялся после инъекции блокатора М-холинорецепторов атропина, авторы заключили [31], что антифибрилляторный эффект фентанила связан с повышением тонической активности вагуса, за счёт активации центральных опиоидных рецепторов (ОР). Способность фентанила проявлять антифибрилляторные свойства была подтверждена в клинических наблюдениях за новорожденными во время кардиохирургических вмешательств [32]. В начале 90-х годов прошлого столетия мы получили данные о том [33, 34], что профилактическое внутривенное введение крысам опиоидного пептида даларгина ($D\text{-Ala}^2, \text{Leu}^5, \text{Arg}^6$ -энкефалин) в дозе 0,1 мг/кг предупреждает возникновение желудочковой фибрилляции при экспериментальной коронароокклюзии. В этой связи следует отметить, что, согласно данным В.М. Полонского и соавт. [35], даларгин оказывает центральные эффекты в дозе более 0,5 мг/кг. Эти факты позволили нам предположить, что антиаритмический эффект даларгина связан с активацией периферических ОР [33, 34]. Следует отметить, что существует 4 субтипа опиоидных рецепторов: μ , δ , κ и ORL1 (opioid receptor like). Для разработки новых лекарственных препаратов важно было выяснить, какой из названных рецепторов следует активировать, чтобы добиться повышения электрической стабильности сердца. Нами было показано, что только активация периферических δ_2 - и κ_1 -рецепторов предупреждает появ-

ление желудочковых аритмий при экспериментальной коронароокклюзии и реперфузии у наркотизированных крыс [36–40]. Поскольку формирование наркотической зависимости связано с активацией центральных ОР, есть основания полагать, что агонисты δ_2 - и κ_1 -ОР, не проникающие через гематоэнцефалический барьер, могут стать основой для создания новых антиаритмиков, отличных по механизму действия от антиаритмических средств I–IV класса.

Нашими познаниями о механизме кардиопротекторного действия опиоидов мы во многом обязаны исследованиям, выполненным группой проф. G.J. Gross. В 1995 г. коллектив исследователей, возглавляемый этим американским физиологом, установил [41], что эндогенные опиоиды играют важную роль в ишемическом преколондиционировании. В 1996 г. этот же коллектив исследователей обнаружил [42], что морфин в дозе 0,3 мг/кг оказывает инфаркт-лимитирующий эффект при экспериментальной коронароокклюзии и реперфузии у крыс. Годом позже было установлено [43, 44], что кардиопротекторный эффект морфина и ишемического преколондиционирования связан с активацией периферических δ -ОР. Эти же исследователи показали [45], что селективный агонист δ_1 -ОР TAN-67 при профилактическом введении способен ограничивать соотношение РИ/ОР. Такой же эффект был обнаружен группой проф. G.J. Gross в экспериментах с селективными агонистами κ -ОР [46]. Однако нам не удалось подтвердить данные наших американских коллег о кардиопротекторной активности κ_1 -агонистов [36, 37]. Инфаркт-лимитирующий эффект мы обнаружили только у агониста δ_2 -ОР дельторфина II [36, 37], который ограничивал соотношение РИ/ОР за счёт активации периферических δ_2 -ОР.

Если говорить о практическом использовании того либо иного фармакологического агента для лечения ОИМ, важно, чтобы этот препарат оказывал защитный эффект не только при профилактическом применении, но и при введении после коронароокклюзии непосредственно перед реперфузией. В настоящее время подобный эффект принято называть фармакологической имитацией посткондиционирования. Посткондиционирование – это повышение устойчивости органа к повреждающему действию реперфузии с помощью нескольких кратковременных циклов ишемии-реперфузии во время реперфузии.

В 2005 г. W.L. Chang и соавт. впервые обнаружили [47], что опиоиды могут имитировать феномен посткондиционирования. Оказалось, что внутривенная инъекция за 10 мин до реперфузии неселективного агониста ОР морфина (0,3 мг/кг) обеспечивает уменьшение размера инфаркта и ингибирует реперфузионную аккумуляцию в миокарде нейтрофилов [47]. Эти данные были подтверждены в независимом исследовании, выполненном в лаборатории проф. G.J. Gross [48, 49]. В ходе этой работы было показано, что внутривенное введение морфина (0,3 мг/кг) за 5 мин до реперфузии обеспечивает уменьшение соотношения РИ/ОР на 20%. Инфаркт-лимитирующий эффект оказывал селективный агонист δ -ОР BW373U86 [49, 50]. Японские исследователи инфузировали селективный δ -агонист SNC-121 внутривенно в те-

чение 5 мин, начиная за 3 мин до снятия лигатуры с коронарной артерии, и продолжали инфузию в течение 2 мин после окончания коронароокклюзии [51]. SNC-121 оказывал кардиопротекторный эффект.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, опиоиды имитируют феномен пре- и посткондиционирования. Однако стоит ли ожидать положительного эффекта опиоидов при лечении ОИМ, ведь практически все пациенты с инфарктом миокарда уже получают опиаты. В этой связи следует отметить, что максимальная доза морфина при лечении ОИМ рекомендованная проф. А.С. Сыркиным [29] составляет 0,15 мг/кг (при массе тела в 70 кг), а проф. В.И. Метелица [52] рекомендует использовать морфин в дозе 0,075 мг/кг. Между тем, экспериментальные исследования свидетельствуют, что названный опиат оказывает инфаркт-лимитирующий эффект в дозе 0,3 мг/кг [42, 43, 44–47]. В этой связи можно ожидать, что увеличение дозы морфина или применение селективных агонистов δ - и κ -ОР может оказать положительный эффект на течение ОИМ. К сожалению, до сих пор не проводились исследования, посвященные сравнительному анализу дозозависимых эффектов морфина при ОИМ, как и не проводились клинические испытания агонистов δ - и κ -ОР.

Использование агонистов каннабиноидных рецепторов для профилактики и терапии ишемических и реперфузионных повреждений сердца. Каннабиноидами принято называть биологически активные вещества, содержащиеся в конопле и тканях млекопитающих и способные взаимодействовать с каннабиноидными (СВ) рецепторами первого (СВ1) и второго (СВ2) типов. В 2001 г. мы обнаружили, что внутривенное введение агониста каннабиноидных рецепторов HU-210 перед коронароокклюзией и реперфузией вызывает уменьшение соотношения РИ/ОР [53, 54]. Позднее нами было показано, что кардиопротекторный эффект HU-210 связан с активацией кардиальных СВ1-рецепторов [55, 56]. Кроме того, нами было установлено, что HU-210 имитирует феномен посткондиционирования, то есть вызывает уменьшение соотношения РИ/ОР при введении за 5 мин до реперфузии [56]. Следовательно, есть основания полагать, что каннабиноиды могут найти применение в терапии ОИМ после соответствующих клинических испытаний.

Использование фитоадаптогенов для профилактики ишемических и реперфузионных повреждений сердца. Способность адаптогенов растительного происхождения повышать устойчивость организма к экстремальным воздействиям является общеизвестным фактом. В 1989 г. мы установили [57], что эмоционально-болевой стресс у крыс усиливает аккумуляцию в миокарде ^{99m}Tc -пирофосфата, который накапливается только в необратимо поврежденных кардиомиоцитах [10]. Подобную аккумуляцию ^{99m}Tc -пирофосфата в миокарде принято расценивать, как показатель стрессорного повреждения сердца [58]. Курсовое введение экстракта родиолы (1 мл/кг 8 дней) снижало аккумуляцию в миокарде ^{99m}Tc -пирофосфата в 2,5 раза, до значений характерных для интактных животных. Позднее нами было установлено, что подобный кардиопротекторный эффект в условиях моделирования эмоционально-болевого стресса у крыс могут ока-

зывать экстракты левзеи и элеутерококка при курсовом введении [59]. Кроме того, мы обнаружили, что курсовое введение экстракта родиолы обеспечивает повышение толерантности сердца к аритмогенному действию норадреналина, адреналина и CaCl_2 [60, 61]. В 2009 г. нами было установлено [62], что введение экстракта аралии или родиолы (по 16 мг/кг сухого экстракта 5 дней) предупреждает появление аритмий, вызванных 10-минутной коронароокклюзией и 10-минутной реперфузией. Экстракты женьшеня, элеутерококка и левзеи при такой схеме введения не оказывали антиаритмического эффекта [62]. Кроме того, нами было установлено [63], что экстракты родиолы и женьшеня (по 16 мг/кг сухого экстракта 5 дней) имитируют феномен сходный с ишемическим preconditionированием, то есть обеспечивают снижение соотношения РИ/ОР при 45-минутной коронароокклюзии и 2-часовой реперфузии. При использовании других адаптогенов (аралия, левзея, элеутерококк) по указанной схеме, нам не удалось обнаружить у них инфаркт-лимитирующий эффект. К сожалению, экстракты родиолы или женьшеня при однократном введении не оказывали инфаркт-лимитирующего эффекта [63]. Представленные данные говорят о том, что фитоадаптогены могут быть использованы для разработки новых лекарственных средств, повышающих толерантность сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям.

Заключение

Таким образом, выполненный нами анализ литературных данных свидетельствует, что протекторный эффект аденозина при ОИМ, видимо, не зависит от уменьшения размеров очага инфаркта, а является следствием снижения частоты возникновения феномена no-reflow. Защитный эффект никорандила, наблюдаемый у больных с ОИМ, по-видимому, связан с улучшением коронарной перфузии в перинфарктной зоне. Опиоиды и каннабиноиды имитируют феномен пре- и посткондиционирования. Следовательно, эти соединения могут найти применение в комплексной терапии ОИМ, после соответствующих клинических испытаний. Фитоадаптогены могут стать прототипом для создания препаратов для профилактики ОИМ.

Материалы подготовлены при поддержке грантов Министерства образования и науки (2.1.1/530 и 2.1.1/211) и при поддержке РФФИ грант 10-04-00288-а.

Литература

1. Yellon D.M., Downey J.M. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology // *Physiol. Rev.* – 2003. – Vol. 83(4). – P. 1113–1151.
2. Mahaffey K.W., Puma J.A., Barbagelata N.A. et al. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 34(6). – P. 1711–1720.
3. Marzilli M., Orsini E., Marraccini P., Testa R. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101(18). – P. 2154–2159.
4. Kopecky S.L., Aviles R.J., Bell M.R. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study measuring the effect of an adenosine agonist on infarct size reduction in patients undergoing primary percutaneous transluminal coronary angioplasty: the ADMIRE (AmP579 Delivery for Myocardial Infarction Reduction) study // *Am. Heart J.* – 2003. – Vol. 146(1). – P. 146–152.
5. Quintana M., Hjemdahl P., Sollevi A. et al. Left ventricular function and cardiovascular events following adjuvant therapy with adenosine in acute myocardial infarction treated with thrombolysis, results of the ATTenuation by Adenosine of Cardiac Complications (ATTACC) study // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 59(1). – P. 1–9.
6. Claeys M.J., Bosmans J., De Ceuninck M. et al. Effect of intracoronary adenosine infusion during coronary intervention on myocardial reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 94(1). – P. 9–13.
7. Ross A.M., Gibbons R.J., Stone G.W. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45(11). – P. 1775–1780.
8. Micari A., Belcik T.A., Balcells E.A. et al. Improvement in microvascular reflow and reduction of infarct size with adenosine in patients undergoing primary coronary stenting // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 96(10). – P. 1410–1415.
9. Kloner R.A., Forman M.B., Gibbons R.J. et al. Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction: the AMISTAD-2 trial // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27(20). – P. 2400–2405.
10. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика в кардиологии. – Глава 2.3 // Радионуклидная диагностика для практических врачей / под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. – Томск: STT, 2004. – С. 55–137.
11. Assali A.R., Sdringola S., Ghani M. et al. Intracoronary adenosine administered during percutaneous intervention in acute myocardial infarction and reduction in the incidence of “no reflow” phenomenon // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2000. – Vol. 51(1). – P. 27–31.
12. Lim S.Y., Bae E.H., Jeong M.H. et al. Effect of combined intracoronary adenosine and nicorandil on no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention // *Circ. J.* – 2004. – Vol. 68(10). – P. 928–932.
13. Lee C.H., Wong H.B., Tan H.C. et al. Impact of reversibility of no reflow phenomenon on 30-day mortality following percutaneous revascularization for acute myocardial infarction-insights from a 1,328 patient registry // *J. Interv. Cardiol.* – 2005. – Vol. 18(4). – P. 261–266.
14. Sakata Y., Kodama K., Komamura K. et al. Salutary effect of adjunctive intracoronary nicorandil administration on restoration of myocardial blood flow and functional improvement in patients with acute myocardial infarction // *Am. Heart J.* – 1997. – Vol. 133(6). – P. 616–621.
15. Ito H., Taniyama Y., Iwakura K. et al. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33(3). – P. 654–660.
16. Sugimoto K., Ito H., Iwakura K. et al. Intravenous nicorandil in conjunction with coronary reperfusion therapy is associated with better clinical and functional outcomes in patients with acute myocardial infarction // *Circ. J.* – 2003. – Vol. 67(4). – P. 295–300.
17. Nameki M., Ishibashi I., Miyazaki Y. et al. Comparison between nicorandil and magnesium as an adjunct cardioprotective agent to percutaneous coronary intervention in acute anterior myocardial infarction // *Circ. J.* – 2004. – Vol. 68(3). – P. 192–197.
18. Ueda H., Nakayama Y., Tsumura K. et al. Intravenous nicorandil can reduce the occurrence of ventricular fibrillation and QT

- dispersion in patients with successful coronary angioplasty in acute myocardial infarction // *Can. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 20(6). – P. 625–629.
19. Ishii H., Ichimiya S., Kanashiro M. et al. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112(9). – P. 1284–1288.
 20. Ota S., Nishikawa H., Takeuchi M. et al. Impact of nicorandil to prevent reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction: Smart Multicenter Angioplasty Revascularization Trial (SMART) // *Circ. J.* – 2006. – Vol. 70(9). – P. 1099–1104.
 21. Hara H., Horinaka S., Yabe A. et al. Suppressive effect of nicorandil in ventricular arrhythmias after reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction // *J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49(3). – P. 135–141.
 22. Ishii H., Ichimiya S., Kanashiro M. et al. Effect of intravenous nicorandil and preexisting angina pectoris on short- and long-term outcomes in patients with a first ST-segment elevation acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 99(9). – P. 1203–1207.
 23. Тодосийчук В.В., Кузнецов В.А. Ишемическое preconditioning миокарда: патофизиологические и клинические аспекты). – Томск : ПГ-Прспект, 2005. – 152 с.
 24. Kitakaze M., Asakura M., Kim J. et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370(9597). – P. 1483–1493.
 25. Toyama T., Seki R., Hoshizaki H. et al. Nicorandil administration shows cardioprotective effects in patients with poor TIMI and collateral flow as well as good flow after AMI // *Ann. Nucl. Med.* – 2006. – Vol. 20(4). – P. 277–285.
 26. De Luca G., van 't Hof A.W., de Boer M.J. et al. Time-to-treatment significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25(12). – P. 1009–1013.
 27. Murakami J., Toyama T., Adachi H. et al. Important factors for salvaging myocardium in patients with acute myocardial infarction // *J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52(3). – P. 269–275.
 28. Ono H., Osanai T., Ishizaka H. et al. Nicorandil improves cardiac function and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: role of inhibitory effect on reactive oxygen species formation // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 148(4). – P. E15.
 29. Сыркин А.С. Инфаркт миокарда. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 466.
 30. Hess L., Vrana M., Vranova Z., Fejfar Z. The antifibrillatory effect of fentanyl, sufentanil and carfentanil in acute phase of local myocardial ischemia in the dog // *Acta Cardiol.* – 1989. – Vol. 44. – P. 303–311.
 31. Saini V., Carr D.B., Verrier R.L. Comparative effects of the opioids fentanyl and buprenorphine on ventricular vulnerability during acute coronary artery occlusion // *Cardiovasc. Res.* – 1989. – No. 23. – P. 1001–1006.
 32. Hickey P.R., Hansen D.D. High-dose fentanyl reduces intraoperative ventricular fibrillation in neonates with hypoplastic left heart syndrome // *J. Clin. Anesth.* – 1991. – No. 3. – P. 295–300.
 33. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Об участии центральных и периферических мю- и дельта-опиатных рецепторов в механизмах антиаритмического действия энкефалинов // *Бюлл. экспер. биол. и мед.* – 1991. – Vol. 112(8). – С. 124–126.
 34. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B. The anti-arrhythmic effect of D-Ala²,Leu⁵,Arg⁶-enkephalin and its possible mechanism // *Int. J. Cardiol.* – 1993. – Vol. 40(2). – P. 89–94.
 35. Полонский В.М., Ярыгин К.Н., Кривошеев И.Г. и др. Место приложения (центральное или периферическое) противоязвенного действия синтетического аналога эндогенных опиоидов даларгина в экспериментальной модели цистеаминовых дуоденальных язв у крыс // *Бюлл. экспер. биол. и мед.* – 1987. – Т. 103(4). – С. 433–434.
 36. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Oeltgen P.R. et al. Activation of peripheral δ_2 opioid receptors increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury: Involvement of protein kinase C, NO-synthase, K_{ATP} channels and the autonomic nervous system // *Life Sci.* – 2009. – Vol. 84(19–20). – С. 657–663.
 37. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Барзах Е.И. и др. Влияние активации μ -, κ -, δ_1 -, δ_2 - и ORL₁-рецепторов на устойчивость сердца к патогенному действию длительной ишемии и реперфузии // *Известия РАН. Сер. биол.* – 2009. – Т. 36(4). – С. 423–432.
 38. Маслов Л.Н., Лишманов А.Ю., Соленкова Н.В. и др. Антиаритмический эффект (–)-U-50,488 в условиях острой ишемии и реперфузии сердца связан с активацией κ -опиоидных рецепторов // *Экспер. и клин. фармакол.* – 2005. – Т. 68(1). – С. 25–29.
 39. Лишманов А.Ю., Ласукова Т.В., Маслов Л.Н., Платонов А.А. Роль капта-опиоидных рецепторов в регуляции устойчивости миокарда к аритмогенному действию ишемии/реперфузии // *Росс. физиол. ж.* – 2006. – Т. 92(12). – С. 1419–1428.
 40. Лишманов А.Ю., Маслов Л.Н., Ласукова Т.В. и др. Активация периферических κ_1 -опиоидных рецепторов как способ профилактики ишемических и реперфузионных аритмий: роль протеинкиназы C и K_{ATP} -каналов // *Бюлл. экспер. биол. и мед.* – 2007. – Т. 143(2). – С. 145–148.
 41. Schultz J.E.J., Rose E., Yao Z., Gross G.J. Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat hearts // *Am. J. Physiol.* – 1995. – No. 268. – H2157–H2161.
 42. Schultz J.E.J., Hsu A.K., Gross G.J. Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart // *Circ. Res.* – 1996. – No. 78. – С. 1100–1104.
 43. Schultz J.E.J., Hsu A.K., Gross G.J. Ischemic preconditioning is mediated by a peripheral opioid receptor mechanism in the intact rat heart // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1997a. – No. 29. – P. 1355–1362.
 44. Schultz J.E.J., Hsu A.K., Nagase H., Gross G.J. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (δ)-opioid receptor in the intact rat heart // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1997b. – No. 29. – С. 2187–2195.
 45. Schultz J.E.J., Hsu A.K., Nagase H., Gross G.J. TAN-67, a δ_1 -opioid receptor agonist, reduces infarct size via activation of $G_{i/o}$ proteins and K_{ATP} channels // *Am. J. Physiol.* – 1998. – No. 274. – H909–H914.
 46. Peart J.N., Gross E.R., Gross G.J. Effect of exogenous kappa-opioid receptor activation in rat model of myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 43(3). – P. 410–415.
 47. Chang W.L., Lee S.S., Su M.J. Attenuation of post-ischemia reperfusion injury by thaliporphine and morphine in rat hearts // *J. Biomed. Sci.* – 2005. – Vol. 12(4). – P. 611–619.
 48. Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. Diabetes abolishes morphine-induced cardioprotection via multiple pathways upstream of glycogen synthase kinase-3 β // *Diabetes.* – 2007a. – Vol. 56(1). – P. 127–136.
 49. Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. GSK3 β inhibition and K_{ATP} channel opening mediate acute opioid-induced cardioprotection at reperfusion // *Basic Res. Cardiol.* – 2007b. – Vol. 102(4). – P. 341–349.
 50. Jang Y., Xi J., Wang H., Mueller R.A. et al. Postconditioning prevents reperfusion injury by activating δ -opioid receptors // *Anesthesiology.* – 2008. – Vol. 108(2). – P. 243–250.
 51. Tsutsumi Y.M., Yokoyama T., Horikawa Y. et al. Reactive oxygen species trigger ischemic and pharmacological postconditioning: in vivo and in vitro characterization // *Life Sci.* – 2007. – Vol. 81(15). – P. 1223–1227.

52. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – М. : БИНОМ ; СПб. : Невский Диалект, 2002. – С. 926.
53. Крылатов А.В., Бернацкая Н.А., Маслов Л.Н. и др. Повышение устойчивости сердца к аритмогенным воздействиям и уменьшение зоны ишемического некроза миокарда при активации каннабиноидных рецепторов // Росс. физиол. ж. – 2002. – Т. 88, №5. – С. 560–567.
54. Угдыжекова Д.С., Крылатов А.В., Бернацкая Н.А. и др. О возможности ограничения зоны ишемического некроза миокарда путем активации каннабиноидных рецепторов // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2002. – Т. 133, №2. – С. 148–150.
55. Маслов Л.Н., Ласукова О.В., Крылатов А.В. и др. Изменение инотропной функции сердца и степени повреждения кардиомиоцитов при активации каннабиноидных рецепторов в условиях ишемии и реперфузии // Росс. физиол. ж. – 2003. – Т. 89, №9. – С. 1108–1116.
56. Маслов Л.Н., Ласукова О.В., Ермаков С.Ю. Механизм кардиопротекторного действия агонистов каннабиноидных рецепторов // Четвёртая Всероссийская с международным участием школа-конференция по физиологии кровообращения: тезисы докладов. – М., 2008. – С. 59.
57. Маслова Л.В., Лишманов Ю.Б. Зависимость степени стрессорных повреждений от изменений уровня эндогенного бета-эндорфина в ходе предварительной адаптации // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1989. – Т. 107, №6. – С. 662–664.
58. Miller D.G., Mallov S. Quantitative determination of stress-induced myocardial damage in rats // Pharmacol. Biochem. Behav. – 1977. – No. 7. – С. 139–145.
59. Маслова Л.В., Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. Кардиопротекторные эффекты адаптогенов растительного происхождения // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1993. – Т. 115, №3. – С. 269–271.
60. Лишманов Ю.Б., Маслова Л.В., Маслов Л.Н., Даньшина Е.Н. Антиаритмический эффект родиолы розовой и его возможный механизм // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1993. – Т. 116, №8. – С. 175–176.
61. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Маймескулова Л.А., Краснов Е.А. Механизм антиаритмического действия экстракта родиолы розовой // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1998. – Т. 125, №4. – С. 424–425.
62. Маслов Л.Н., Арбузов А.Г., Лишманов Ю.Б. и др. Антиаритмическая активность фитоадаптогенов при кратковременной ишемии-реперфузии сердца и постинфарктном кардиосклерозе // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2009. – Т. 147, №3. – С. 303–306.
63. Арбузов А.Г., Маслов Л.Н., Буркова В.Н. и др. Фитоадаптогены индуцируют феномен, сходный с ишемическим preconditionированием // Росс. физиол. ж. – 2009. – Т. 95, №4. – С. 398–404.

Поступила 23.03.2010