

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ РЕПЕРFUЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ СЕРДЦА. АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Л.Н. Маслов, С.Ю. Цибульников, А.В. Мухомедзянов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru

OPIOID RECEPTOR AGONISTS TO PREVENT HEART REPERFUSION INJURY: ANALYSIS OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL DATA

L.N. Maslov, S.Yu. Tsibulnikov, A.V. Mukhomedzyanov

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

В России внутригоспитальная летальность после острого инфаркта миокарда (ОИМ) составляет 13,8%. Часть пациентов погибают уже после реканализации инфарктсвязанной коронарной артерии (КА) в результате реперфузионных повреждений сердца. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что агонисты опиоидных рецепторов могут предупреждать реперфузионные повреждения сердца, то есть имитировать феномен посткондиционирования. Наиболее выраженный инфаркт-лимитирующий эффект оказывают агонисты κ_1 - и δ_2 -опиоидных рецепторов. Клинические данные подтверждают, что морфин способен предупреждать реперфузионные повреждения сердца у человека. Таким образом, анализ опубликованных данных показывает, что агонисты опиоидных рецепторов могут стать прототипом для разработки препаратов для профилактики реперфузионных повреждений сердца.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, реперфузия, опиоиды, посткондиционирование.

In Russia, in-hospital lethality after acute myocardial infarction is 13.8%. The part of patients perishes even after recanalization of the infarct-related coronary artery as a result of myocardial reperfusion injury. Experimental data indicate that opioid receptor agonists can prevent reperfusion damage of the heart mimicking postconditioning phenomena. Agonists of κ_1 - and δ_2 -opioid receptors exhibit the most pronounced infarct-limiting effects. Clinical data indicate that morphine is able to prevent cardiac reperfusion injury in humans. Therefore, the analysis of published data suggests that opioid receptor agonists can be prototype for development of drugs for prophylaxis of reperfusion heart injury.

Key words: acute myocardial infarction, opioids, postconditioning.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее социально значимым заболеванием как в России, так и в более развитых странах. Социальная значимость этого заболевания определяется тем, что ИБС нередко завершается внезапной сердечной смертью (ВСС), ОИМ. Последний нередко ведет к гибели пациента или утрате трудоспособности, причем значительная доля случаев смерти приходится на сравнительно молодой возраст (до 60 лет). Приведем некоторые цифры. Установлено, что среди пациентов, перенесших ОИМ, только 55% человек возвращаются к профессиональному труду в полном объеме, 22% были вынуждены уменьшить объем или квалификацию труда, а 23% утратили трудоспособность [3].

Согласно данным профессора В.А. Маркова [1], госпитальная летальность при ОИМ в России составляет 13,8%, а в странах Европы этот показатель равен 7,3%, и это несмотря на повсеместное внедрение тромболитика у нас в стране и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в европейских странах. ЧКВ обеспечивает почти 100%-ю реканализацию инфарктсвязанной КА, тем не менее пациенты гибнут. Одной из причин гибели являются реперфузионные повреждения сердца. Лекар-

ственные препараты, разрешенные к клиническому применению и способные с высокой эффективностью предупреждать реперфузионные повреждения сердца, в настоящее время отсутствуют.

В 2003 г. группа физиологов из Атланты (США) во главе с профессором J. Vinten-Johansen [21] обнаружили феномен, названный "ишемическим посткондиционированием" (ischemic postconditioning). Эксперименты выполняли на собаках с 60-минутной окклюзией и последующей 3-часовой реперфузией левой нисходящей КА (группа контроля). Оказалось, что если в реперфузионном периоде осуществляли три сеанса 30-секундной коронаро-окклюзии, чередующиеся с 30-секундными интервалами возобновления коронарного кровотока, то миокард становится устойчивым к реперфузионным повреждениям. Проявляется этот защитный эффект уменьшением соотношения "размер инфаркта/область риска" (РИ/ОР) на 44% по сравнению с контролем [21], где "областью риска" называют миокард, подвергшийся ишемии.

В настоящее время ведется активный поиск фармакологических агентов, имитирующих феномен посткондиционирования. Определенный интерес в этом отношении представляют агонисты опиоидных рецепторов (ОР).

Анализ экспериментальных и клинических данных. В 2004 г. E.R. Gross и соавт. впервые обнаружили [11], что опиоиды могут имитировать феномен посткондиционирования. Эксперименты они проводили на крысах с коронароокклюзией (30 мин) и реперфузией (2 ч). За 5 мин до реперфузии животным вводили морфин (0,3 мг/кг) или агонист δ -ОР BW373U86 (1 мг/кг). Выяснилось, что оба опиоида способствуют уменьшению индекса ЗИ/ОР [11]. В 2005 г. способность опиоидов имитировать феномен посткондиционирования была подтверждена W.L. Chang и соавт. [6]. Они установили, что внутривенная инъекция за 10 мин до реперфузии неселективного агониста ОР морфина (0,3 мг/кг) или опиоида талипорфина обеспечивает уменьшение размера инфаркта и ингибирует в миокарде реперфузионную аккумуляцию нейтрофилов [6]. Защитный эффект талипорфина не проявлялся в условиях блокады ОР налоксоном или налтрексоном. Эти данные были подтверждены в исследовании, выполненном в 2007 г. [12, 13]. В ходе этой работы было показано, что внутривенное введение морфина (0,3 мг/кг) за 5 мин до реперфузии обеспечивает уменьшение соотношения ЗИ/ОР на 20%. Сходный инфаркт-лимитирующий эффект оказывал селективный агонист δ -ОР BW373U86 [13]. Японские исследователи инфузирвали селективный δ -агонист SNC-121 внутривенно в течение 5 мин, начиная за 3 мин до снятия лигатуры с КА, и продолжали инфузию в течение 2 мин после окончания коронароокклюзии [19]. Выяснилось, что SNC-121 оказывает кардиопротекторный эффект. В 2007 г. K. Forster и соавт. [8] опубликовали результаты своих экспериментов на изолированном перфузируемом сердце кролика, на котором воспроизводили региональную ишемию (30 мин) и реперфузию (2 ч). За 5 мин до реперфузии в перфузат вносили неселективный δ -агонист D-Ala²-D-Leu⁵-энкефалин (DADLE) в конечной концентрации 40 нМ/л. Перфузия с препаратом продолжалась 1 ч. Авторы установили, что DADLE способствует уменьшению индекса ЗИ/ОР [8]. К сожалению, они, как и авторы вышеперечисленных работ, не исследовали рецепторную природу инфаркт-лимитирующего эффекта DADLE. Способность опиоидов имитировать феномен прекодиционирования была подтверждена в исследовании, выполненном Z. Chen и соавт. [7] на изолированном перфузируемом сердце крысы. Сердце подвергали 45-минутной глобальной ишемии и 60-минутной реперфузии. Посткондиционирование имитировали с помощью добавления в перфузионный раствор морфина (0,3; 3 и 30 мкМ/л) в момент начала реперфузии. Перфузия с морфином продолжалась 10 мин. Оказалось, что во всех использованных концентрациях морфин уменьшал площадь инфарктированного миокарда и снижал реперфузионный выброс креатинфосфокиназы (КФК). Блокада всех типов ОР налоксоном приводила к исчезновению кардиопротекторного эффекта морфина. Инфаркт-лимитирующий эффект морфина не проявлялся в условиях селективной блокады к-ОР нор-биналторфимином. Названный эффект сохранялся после селективной блокады δ -ОР налтриндолом [7]. Данный факт свидетельствует о том, что морфин имитирует феномен посткондиционирования, активируя к-опиоидные рецепторы. В опытах на изолированном сердце агонис-

ты и антагонисты ОР вносили в перфузионный раствор за 5 мин до начала реперфузии, перфузия с лигандом ОР продолжалась 15 мин [15]. Оказалось, что морфин и селективный δ -агонист BW373U86 имитируют феномен посткондиционирования [15]. Инфаркт-лимитирующий эффект опиоидов не проявлялся в условиях ингибирования δ -ОР налтриндолом. В ходе исследований *in vitro* было установлено, что морфин индуцирует синтез NO в кардиомиоцитах. Этот эффект не проявлялся в условиях селективной блокады δ -ОР налтриндолом [15]. Сходные данные получили в 2011 г. J.H. Kim и соавт. [16]. Эксперименты они выполняли в условиях моделирования региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (2 ч). Морфин вносили в перфузат за 5 мин до возобновления коронарной реперфузии. Было установлено, что морфин способствует уменьшению индекса РИ/ОР в 3 раза. Инфаркт-лимитирующий эффект морфина не проявлялся в условиях блокады δ -ОР налтриндолом или после применения селективного δ_1 -антагониста BNTX [16].

Австралийские физиологи [18] в опытах на крысах с коронароокклюзией (30 мин) и реперфузией (2 ч) показали, что внутривенное введение за 5 мин до реперфузии селективного κ_1 -агониста U-50488 (0,1 мг/кг) способствует уменьшению индекса ЗИ/ОР. Инъекция U-50488 через 10 с после возобновления коронарной перфузии не оказывает инфаркт-лимитирующего эффекта. Кардиопротекторный эффект U-50488 не проявлялся в условиях блокады к-ОР нор-биналторфимином [18]. Авторы исследовали кардиопротекторный эффект U-50488 (100 нМ) в опытах на изолированном перфузируемом сердце мыши, моделируя глобальную ишемию (25 мин) и реперфузию (45 мин). Перфузия с U-50488 продолжалась 10 мин. Агонист κ_1 -ОР оказывал инфаркт-лимитирующий эффект. Мы подтвердили эти данные. Согласно результатам наших исследований, введение U-50488 в дозе 1 мг/кг за 5 мин до реперфузии вызывает уменьшение индекса РИ/ОР. В дозе 0,1 мг/кг U-50488 не оказывал инфаркт-лимитирующего эффекта. Инъекция агониста к-ОР за 2 мин до реперфузии также не влияла на размер инфаркта миокарда. Таким образом, важна не только дозировка препарата, но и временной интервал (5 мин) до реперфузии. Как известно, даже при длительной и глубокой ишемии кровотоков в зоне инфаркта никогда не падает до нулевых значений [5], то есть во время коронароокклюзии остаточный кровоток в зоне ишемии сохраняется, и лекарственные препараты могут поступать в ишемизированный миокард. Этим можно объяснить тот факт, что введение агонистов к-опиоидных рецепторов за 5 мин до реперфузии оказало защитный эффект. Видимо, препарат, введенный за 2 мин до реперфузии, не успевает накопиться в зоне риска в достаточном количестве, чтобы активировать нужное количество ОР в ткани миокарда. Однако при введении за 5 мин до начала реперфузии нужное количество опиоида накапливается в зоне ишемии, что обеспечивает стимуляцию ОР и повышение толерантности сердца к патогенному действию ишемии. Способность морфина (1 мг/кг внутривенно) имитировать феномен ишемического прекодиционирования была подтверждена китайскими физиологами, которые вводили опиоид крысам за 1 мин до реперфузии

[10]. В 2009 г. I. Mourouzis и соавт. [17] опубликовали результаты своих экспериментов, выполненных на изолированном перфузируемом сердце крысы, которое подвергали воздействию глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (45 мин). Во время реперфузии использовали морфин в конечной концентрации 1 мкМ/л. Было установлено, что морфин не влияет на насосную функцию сердца, но уменьшает выброс лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в перфузат, оттекающий от сердца [17]. Рецепторную природу инфаркт-лимитирующего эффекта морфина авторами не исследовали. В 2010 г. R. Huhn и соавт. [14] в экспериментах на изолированном сердце подтвердили способность морфина имитировать феномен посткондиционирования. Для кардиологов важно, чтобы фармакологический агент не только уменьшал соотношение РИ/ОР, устранял проявления феномена no-reflow, но и улучшал насосную функцию сердца в реперфузионном периоде. В этой связи данные M. Fuardo и соавт. [9] представляют особый интерес. Они проводили эксперименты на изолированной трабекуле предсердия человека, которую подвергали воздействию гипоксии (30 мин) и реоксигенации (60 мин). Морфин и DADLE добавляли в среду инкубации во время реоксигенации. Оказалось, что оба опиоида способствуют восстановлению сократимости трабекулы во время реоксигенации [9]. Следовательно, опиоиды могут оказывать не только инфаркт-лимитирующий эффект, но и положительный инотропный эффект во время реоксигенации. В 2013 г. R. Zhang и соавт. [20] опубликовали результаты первых клинических испытаний морфина в качестве кардиопротекторного препарата. Исследования проводили на детях с тетрадой Фалло. Морфин (0,1 мг/кг) вводили через кардиоплегическую иглу в основание аорты за 3 мин до снятия зажима с аорты. Некроз кардиомиоцитов оценивали в послеоперационном периоде по уровню тропонина I в плазме крови. Оказалось, что морфин обеспечивал снижение пика подъема тропонина I в 2,5 раза [20]. Этот факт свидетельствует о том, что морфин может имитировать феномен посткондиционирования у человека. Следует обратить внимание на тот факт, что, согласно данным экспериментальных исследований, морфин предупреждает появление реперфузионных повреждений сердца в дозе 0,3 мг/кг внутривенно [11]. В то же время в клинической практике максимальная рекомендуемая доза морфина для внутривенного введения составляет 0,15 [4] или 0,075 мг/кг [2]. Вполне очевидно, что назрела настоятельная необходимость в клинических испытаниях морфина в дозе 0,3 мг/кг с целью профилактики реперфузионных повреждений сердца у пациентов с ОИМ.

Мы провели сравнительный анализ способности пептидных агонистов ОР имитировать феномен посткондиционирования. Оказалось, что только агонисты δ -ОР способны предупреждать реперфузионные повреждения сердца.

Подводя итог вышесказанному, следует резюмировать, что все исследователи единодушны в том, что опиоиды имитируют феномен посткондиционирования. Однако среди авторов нет единства взглядов в вопросе о том, какие именно ОР следует активировать для повышения устойчивости сердца к ишемическим и реперфузионным

повреждениям. На наш взгляд, наибольшие перспективы для создания лекарственных препаратов, имитирующих феномен посткондиционирования, представляют агонисты κ_1 и δ_2 -опиоидных рецепторов.

Статья подготовлена при поддержке Российского научного фонда, грант 14-15-00008.

Литература

1. Марков В.А., Рябов В.В., Максимов И.В. и др. Вчера, сегодня, завтра в диагностике и лечении острого инфаркта миокарда // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т. 26, № 2, вып. 1. – С. 8–14.
2. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – М.: Бином, 2002. – 926 с.
3. Николаева Н.В., Федоров В.В., Привалова В.Ю. и др. Трудовой прогноз больных инфарктом миокарда // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 3. – С. 73.
4. Сыркин А.С. Инфаркт миокарда. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 466 с.
5. Bolli R., Triana J.F., Jeroudi M.O. Prolonged impairment of coronary vasodilation after reversible ischemia. Evidence for microvascular "stunning" // Circ. Res. – 1990. – Vol. 67, No. 2. – P. 332–343.
6. 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, No. 4. – P. 611–619.
7. Chen Z., Li T., Zhang B. Morphine postconditioning protects against reperfusion injury in the isolated rat hearts // J. Surg. Res. – 2008. – Vol. 145, No. 2. – P. 287–294.
8. Forster K., Kuno A., Solenkova N. et al. The δ -opioid receptor agonist DADLE at reperfusion protects the heart through activation of pro-survival kinases via EGF receptor transactivation // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2007. – Vol. 293, No. 3. – P. H1604–H1608.
9. Fuardo M., Lemoine S., Lo Coco C. et al. [D-Ala²,D-Leu⁵]-enkephalin (DADLE) and morphine-induced postconditioning by inhibition of mitochondrial permeability transition pore, in human myocardium // Exp. Biol. Med (Maywood). – 2013. – Vol. 238, No. 4. – P. 426–432.
10. Gong Z.X., Ran K., Chang Y.T. et al. Effect of morphine postconditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbits // J. Zhejiang Univ. Med. Sci. – 2009. – Vol. 38, No. 5. – P. 521–524.
11. Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. Opioid-induced cardioprotection occurs via glycogen synthase kinase beta inhibition during reperfusion in intact rat hearts // Circ. Res. – 2004. – Vol. 94, No. 7. – P. 960–966.
12. 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. – 2007. – Vol. 56, No. 1. – P. 127–136.
13. Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. GSK3 β inhibition and KATP channel opening mediate acute opioid-induced cardioprotection at reperfusion // Basic Res. Cardiol. – 2007. – Vol. 102, No. 4. – P. 341–349.
14. Huhn R., Heinen A., Weber N.C. et al. Ischaemic and morphine-induced post-conditioning: impact of mKCa channels // Br. J. Anaesth. – 2010. – Vol. 105, No. 5. – P. 589–595.
15. Jang Y., Xi J., Wang H. et al. Postconditioning prevents reperfusion injury by activating δ -opioid receptors // Anesthesiology. – 2008. – Vol. 108, No. 2. – P. 243–250.
16. Kim J.H., Chun K.J., Park Y.H. et al. Morphine-induced postconditioning modulates mitochondrial permeability transition pore opening via delta-1 opioid receptors activation

- in isolated rat hearts // Korean J. Anesthesiol. – 2011. – Vol. 61, No. 1. – P. 69–74.
17. Mourouzis I., Saranteas T., Perimenis P. et al. Morphine administration at reperfusion fails to improve postischaemic cardiac function but limits myocardial injury probably via heat-shock protein 27 phosphorylation // Eur. J. Anaesthesiol. – 2009. – Vol. 26, No. 7. – P. 572–581.
 18. Peart J.N., Gross E.R., Reichelt M.E. et al. Activation of kappa-opioid receptors at reperfusion affords cardioprotection in both rat and mouse hearts // Basic Res. Cardiol. – 2008. – Vol. 103, No. 5. – P. 454–463.
 19. 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, No. 15. – P. 1223–1227.
 20. Zhang R., Shen L., Xie Y. et al. // J. Cardiothorac. Surg. – 2013. – Vol. 8. – P. 76.
 21. Zhao Z.Q., Corvera J.S., Halkos M.E. et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2003. – Vol. 285, No. 2. – P. H579–H588.

Поступила 10.03.2015

Сведения об авторах

Маслов Леонид Николаевич, докт. мед. наук, профессор, руководитель лаборатории экспериментальной кардиологии НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru.

Цибульников Сергей Юрьевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Мухомедзянов Александр Валерьевич, лаборант лаборатории экспериментальной кардиологии НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

УДК 616.127-005.8

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОИНВАЗИВНОЙ РЕПЕРФУЗИИ У БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Е.В. Вышлов^{1,2}, В.Ю. Аветисян¹, А.Л. Крылов¹, В.А. Марков^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск

²ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Томск

E-mail: evv@cardio-tomsk.ru

EFFICACY OF PHARMACOINVASIVE REPERFUSION IN ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

E.V. Vyshlov^{1,2}, V.Yu. Avetisyan¹, A.L. Krylov¹, V.A. Markov^{1,2}

¹Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

²Siberian State Medical University, Tomsk

Цель работы: оценить эффективность и безопасность фармакоинвазивной реперфузии миокарда у пациентов старческого возраста (≥ 75 лет). Для этого проанализированы истории болезней пациентов, поступивших в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии (Томск) за 2010–2014 гг. В исследование включались больные острым инфарктом миокарда (ОИМ) ≥ 75 лет, которым проводилась тромболитическая терапия (ТЛТ) с последующей коронарной ангиографией (КАГ) и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ). Критерием исключения было развитие летального исхода в первые сутки заболевания. Согласно этим критериям, были отобраны 68 историй болезней. Проводился анализ клинико-анамнестических характеристик пациентов на момент поступления, эффективность ТЛТ и ЧКВ, результаты КАГ, частота осложнений и исходы заболевания. Обнаружено, что частота косвенных признаков реперфузии миокарда (уменьшение подъема сегмента ST $\geq 50\%$) через 90 мин после ТЛТ (преимущественно стрептокиназой) у пациентов старческого возраста с ОИМ составляет 44%. У пациентов старческого возраста с косвенными признаками реперфузии миокарда после ТЛТ в 56,7% случаев сохраняется окклюзия инфарктсвязанной коронарной артерии – КА (кровоток TIMI 0–1), что ставит вопрос о выполнении спасительного ЧКВ всем пациентам, независимо от признаков реперфузии. У пациентов старческого возраста с ОИМ после проведения ТЛТ и выполнения КАГ ЧКВ (стентирование КА) выполняется в 70 и 76,3% случаев как отсроченное ЧКВ в рамках фармакоинвазивной реперфузии и спасительное ЧКВ – при неэффективности тромболитика соответственно. В остальных случаях ЧКВ выполнить не удастся вследствие тяжелого поражения коронарного русла.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, реперфузия миокарда, тромболитис, стентирование коронарных артерий, фармакоинвазивная реперфузия, старческий возраст.