

А.Н. Закирова, Ф.С. Зарудий, Б.Н. Гарифуллин
**РОЛЬ КАРВЕДИЛОЛА В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ АПОПТОЗА
 КАРДИОМИОЦИТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА**
ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа

Представлены данные о роли апоптоза кардиомиоцитов в остром периоде инфаркта миокарда. Рассмотрено позитивное влияние на апоптоз кардиомиоцитов бета-блокатора III поколения карведилола в аспекте внедрения экспериментальных данных в клиническую практику.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, апоптоз, бета-блокатор, карведилол.

A.N. Zakirova, F.S. Zarudii, B.N. Garifullin
**APOPTOSIS PREVENTION IN ACUTE MYOCARDIAL
 INFARCTION BY CARVEDILOL**

Data of cardiomyocytes apoptosis in acute myocardial infarction are presented. Benefits of the third generation beta-blocker carvedilol usage on cardiomyocytes apoptosis in aspect of experimental results introduction into clinical practice are reviewed.

Key words: myocardial infarction, apoptosis, beta-blocker, carvedilol.

Бета-адреноблокаторы (β-АБ) являются неотъемлемой частью терапии пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) вследствие доказанного позитивного влияния на прогноз данной группы больных [17]. Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов Американской ассоциации сердца [3] и Европейского общества кардиологов [1], необходимо использовать β-АБ всем пациентам в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ), не имеющих противопоказаний к их приему, инициировав терапию в течение 24 часов от момента появления симптомов вне зависимости от проведения тромболитической терапии или первичного чрескожного коронарного вмешательства. Отмечается, что выбор конкретного препарата из группы β-АБ при ИМ во многом обусловлен фармакокинетическим подходом (в частности, периодом полувыведения β-АБ), практическим опытом врача, доступностью того или иного лекарственного средства в стационаре, в том числе для обеспечения его первоначального парентерального введения [3]. Тем не менее только при применении ограниченного числа β-АБ показано снижение частоты негативных исходов у пациентов, перенесших ИМ. В этот список входит карведилол – неселективный β-АБ III поколения, обладающий вазодилатирующим эффектом, доказательную базу под основание использования которого при ИМ подвели небольшое моноцентровое плацебо-контролируемое исследование CHAPS (Carvedilol Heart Attack Pilot Study) и более крупное клиническое испытание CAPRICORN (Carvedilol Post Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction) [6,17,21]. Поэтому представляется обоснованным изучение так называемых плейотропных эффектов карве-

дилола, в том числе антиапоптотического, в аспекте изменения подходов к дифференцированному назначению β-АБ у больных ИМ.

Апоптоз, или программируемая клеточная смерть, представляет собой процесс самоликвидации клеток, наблюдаемый при регуляции численности пролиферирующих клеточных популяций, повреждении генома клеток вследствие остро возникшего травматического фактора или в результате суммации возрастных изменений ДНК. Кардиомиоциты являются основным источником фрагментированной нуклеосомной ДНК как маркера апоптоза среди всех типов клеток, формирующих сердце [14]. Апоптоз кардиомиоцитов, изначально подвергнутых ишемии, например путем окклюзии коронарной артерии с последующей реперфузией, был продемонстрирован на животных в ряде работ, вышедших в свет в середине 90-х годов прошлого века, и с тех пор подобная методика стала классической, а для ее обозначения используют аббревиатуру IR (ischemia-reperfusion) [25,26]. Нетрудно заметить, что данный метод во многом имитирует реальную клиническую практику, когда пациенту с ОКС, сопровождающимся подъемом сегмента ST, осуществляют реканализацию инфарктсвязанной артерии. Неудивительно, что при патоморфологическом исследовании образцов миокарда, изъятых у пациентов, умерших в течение первых десяти суток от дебюта ИМ, в перинфарктной зоне были обнаружены кардиомиоциты, подвергшиеся апоптозу, и их содержание составило приблизительно 12% от общего числа клеток миокарда [18]. Хотя значительное число кардиомиоцитов при развитии ИМ подвергается апоптозу в области гипоперфузии миокарда, обрамляющей зону некроза, в первые

часы от развития симптомов апоптотические клетки преобладают и в центральной зоне, характеризующейся полным отсутствием коронарного кровотока [22,26]. Так, через 2 часа от момента окклюзии коронарной артерии соотношение числа подвергшихся апоптозу и некрозу кардиомиоцитов составляет приблизительно 30:1, что позволяет рассматривать апоптоз как ведущую причину гибели кардиомиоцитов в ранние сроки ИМ [4]. Следовательно, реперфузионная терапия, начатая без существенных временных задержек, способна уменьшить число апоптотических клеток миокарда, хотя имеются данные, что подобный подход может быть сопряжен с парадоксальным ростом числа кардиомиоцитов, подвергшихся апоптозу [14]. Помимо этого, апоптоз кардиомиоцитов играет важную роль в процессе ремоделирования миокарда в отдаленном периоде у пациентов, перенесших ИМ, и вносит значительный вклад в прогрессирующее усугубление дисфункции левого желудочка [8].

Тем самым апоптоз кардиомиоцитов представляет собой относительно новую, крайне актуальную медико-биологическую проблему, требующую всестороннего изучения, в том числе в аспекте лекарственного воздействия на данный процесс. Предотвращение апоптоза клеток миокарда, исходя из теоретических предпосылок, может быть достигнуто путем ингибирования действия апоптогенных стимулов, потенцирования механизмов, ответственных за естественное антиапоптотическое действие, или влияния на эффекторные системы апоптоза [8].

В качестве одного из стимулов к запуску процесса апоптоза рассматривается действие на подверженный ишемии миокард избытка катехоламинов, что, несомненно, наблюдается при ИМ. β -АБ способны устранять апоптоз, индуцированный активацией β_1 -адренорецепторов, путем ингибирования киназы II кальмодулина [31]. В исследовании Romeo и соавт. карведилол препятствовал обусловленному адреналином апоптозу эндотелиальных клеток коронарных артерий вследствие воздействия на систему сигнальной трансдукции, связанную с каспазой-3 [19]. Стимуляция β_2 -адренорецепторов, наоборот, повышает порог апоптоза кардиомиоцитов за счет фосфатидилинозитол-3'-киназозависимого пути [2,10], что должно ставить карведилол в заведомо худшую позицию по сравнению с селективными β -АБ. Однако выяснилось, что одновременное использование антагониста β_1 -адренорецепторов и

β_2 -агониста не приводит к синергии в воздействии на апоптоз кардиомиоцитов [29].

Накоплены убедительные данные о важной роли активных форм кислорода в формировании клеточного апоптоза, в частности при реперфузионном синдроме [7,13,20]. Так, апоптоз кардиомиоцитов во многом обусловлен воздействием супероксида аниона, пероксида водорода и гидроксилрадикала на респираторную цепь как генерирующий механизм и компоненты регуляторных систем, поддерживающих цитоплазматический и митохондриальный гомеостазы ионов кальция [15]. Карведилол подобно другим антиоксидантам и в отличие от некоторых β -АБ: метопролола, атенолола и пропранолола – предотвращает апоптоз клеток миокарда за счет уменьшения концентрации ионов Ca^{2+} в митохондриальном матриксе и редукции митохондриального мембранного потенциала [16,24,28]. В этой связи естественно рассматривать антиапоптотический эффект карведилола и его метаболитов как производное антиоксидантных свойств. Следует оговориться, антиоксидантное действие не является классовым для β -АБ, подавляющее число препаратов данной группы лекарственных средств лишено подобного эффекта, так как структурный мотив, необходимый для связывания с β_1 -адренорецепторами, не способен к взаимодействию с активными формами кислорода. Антиоксидантный эффект карведилола определяется уникальностью его химической структуры, а именно наличием гетероциклической 9Н-карбазольной группы [9].

В эксперименте *in vivo* карведилол, вводимый непосредственно после начала реперфузии, на 77% ($p < 0,001$) снижал число кардиомиоцитов, подвергшихся апоптозу в области миокарда, на который воздействовали по методике IR [30]. Эффект достигался за счет ингибирования стресс-активируемой протеинкиназы (SAPK) и негативного влияния на экспрессию Fas-белка вне зависимости от степени сопутствующей β -блокады. Интересно, что пропранолол в эквивалентной карведилолу по β -блокирующему эффекту дозе оказывал значительно меньшее действие на апоптоз кардиомиоцитов при одинаковом влиянии на параметры гемодинамики. Аналогичные данные относительно отсутствия четкой взаимосвязи между блокадой β -адренорецепторов и антиапоптотическим эффектом карведилола были получены и другими авторами на схожих моделях [23]. Карведилол в концентрации 1-10 мкмоль·л⁻¹ препятствует апоптозу кардиомиоцитов, обу-

словленному полиморфноядерными лейкоцитами, возможно, за счет ингибирования сигнальной системы, связанной с митогенактивируемой протеинкиназой (p38-МАРК) [11]. Выраженным антиапоптотическим действием обладает и метаболит карведилола ВМ-91.028, представляющий собой гидроксированное по третьему положению 9Н-карбазольной группы производное карведилола [23].

С позиций практической кардиологии наиболее важно, что карведилол уменьшает размеры зоны некроза миокарда, находившей в течение 60 минут в состоянии депривации коронарного кровотока, и этот эффект достигается в том числе снижением числа кардиомиоцитов, вставших на путь апоптоза [23]. Показательно преимущество карведилола перед метопрололом по ограничению очага некроза миокарда при схожих режимах назначения препаратов кроликам с использованием методики IR [12]. Тем не менее высказываются опасения о неоднозначности простого переноса в практические рекомендации экспериментально полученных данных о локализации области гибели кардиомиоцитов под действием каких-либо β -АБ, особенно при их внутривенном введении [5]. Основной причиной неэффективности β -АБ в уменьшении зоны ИМ может служить запоздалое начало использования по истечении “золотого” часа, на который ориентировались большинство исследователей при создании дизайна работ.

Это еще раз служит поводом напомнить о необходимости неотложного начала фармакологической интервенции у пациентов с ОКС вне зависимости от того, планируется или нет процедура инвазивной реканализации коронарных артерий (ангиопластика, стентирование).

Можно заключить, что использование карведилола при ИМ препятствует гибели кардиомиоцитов по обоим ведущим механизмам – некрозу и апоптозу [28]. Если β 1-блокада, реализуемая препаратом, обуславливает преимущественное влияние на некроз клеток миокарда, то воспрепятствование прохождению кардиомиоцитами черты необратимости апоптоза происходит вследствие наличия у карведилола дополнительных антиоксидантных свойств. Представленные экспериментальные данные подтверждают многофакторное позитивное влияние карведилола на патогенез ИМ, что с учетом данных крупных рандомизированных клинических исследований, несомненно, должно найти отражение в повседневной клинической практике. Следует согласиться с J. Sackner-Bernstein, который в статье, посвященной анализу результатов клинического испытания CAPRICORN [21], постулировал необходимость отдавать приоритет в терапии ИМ β -АБ, продемонстрировавшим свою эффективность, отказавшись от практики назначения препаратов согласно личным предпочтениям врача.

Принята к печати 10.12.2008

ЛИТЕРАТУРА

1. Adrissino D. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The task force on management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2003;24:28-66
2. Ahmet I, Krawczyk M, Heller P et al. Beneficial effects of chronic pharmacological manipulation of β -adrenoreceptor subtype signaling in rodent dilated ischemic cardiomyopathy. Circulation 2004;110:1083–1090
3. Anderson JL, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. Circulation 2007;116:148-304
4. Anversa P, Cheng W, Liu Y, Leri A, Redaelli G, Kajstura J. Apoptosis and myocardial infarction. Basic Res Cardiol. 1998;93(Suppl 3):8-12
5. Bates ER. Role of intravenous β -blockers in the treatment of ST-elevation myocardial infarction: of mice (dogs, pigs) and men. Circulation 2007;115:2904-2906
6. Basu S, Senior R et al. Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction. Circulation 1997;96:183-191
7. Buttke TM, Sandstrom PA. Oxidative stress as a mediator of apoptosis. Immunol Today 1994;15:7–10
8. Bennett MR. Apoptosis in the cardiovascular system. Heart 2002;87:480-487
9. Cheng J, Kamiya K, Kodama I. Carvedilol: molecular and cellular basis for its multifaceted therapeutic potential. Cardiovasc Drugs Rev 2001;19:152-171

10. Chesley A, Lundberg MS, Asai T et al. The $\beta(2)$ -adrenergic receptor delivers an antiapoptotic signal to cardiomyocytes through G(i)-dependent coupling to phosphatidylinositol 3'-kinase. *Circ Res* 2000;87:1172-1179
 11. Dun Y, Zhi JM, Sun HY, Zhao RR, Zhao ZQ. Activated polymorphonuclear leukocytes induce cardiomyocyte apoptosis and the protective effects of carvedilol. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002;24(7):403-406
 12. Feuerstein G, Liu GL, Yue T-L, et al. Comparison of metoprolol and carvedilol pharmacology and cardioprotection in rabbit ischemia and reperfusion model. *Eur J Pharmacol* 1998;351:341-350
 13. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure. *J Clin Invest* 2005;115:500-508
 14. Gottlieb RA, Bureson KO, Kloner RA, et al. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. *J Clin Invest* 1994;94:1621-1628
 15. Ide T, Tsutsui H, Hayashidani S, et al. Mitochondrial DNA damage and dysfunction associated with oxidative stress in failing hearts after myocardial infarction. *Circ Res* 2001;88:529-535
 16. Koitabashi N, Arai M, Tomaru K, Takizawa T, Watanabe A, et al. Carvedilol effectively blocks oxidative stress-mediated downregulation of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase 2 gene transcription through modification of Sp1 binding. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;328:116-124
 17. LopezSendon J, Swedberg K, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. The Task force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004;25:1341-1362
 18. Olivetti G, Quaini F, Sala R, Lagrasta C, Corradi D, Bonacina E, Gambert SR, Cigola E, Anversa P. Acute myocardial infarction in humans is associated with activation of programmed myocyte cell death in the surviving portion of the heart. *J Mol Cell Cardiol.* 1994;28:2005-2016
 19. Romeo F, Li D, Shi M, Mehta JL. Carvedilol prevents epinephrine-induced apoptosis in human coronary artery endothelial cells: Modulation of Fas/Fas ligand and caspase-3 pathway. *Cardiovasc Res* 2000;45:788-794
 20. Sabri A, Hughie HH, Lucchesi PA. Regulation of hypertrophic and apoptotic signaling pathways by reactive oxygen species in cardiac myocytes. *Antioxid. Redox Signal.* 2003;5:731-740
 21. Sackner-Bernstein JD. New evidence from the CAPRICORN trial: the role of carvedilol in high-risk, post-myocardial infarction patients. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4:25-29
 22. Saraste A, Pulkki K, Kallajoki M, et al. Apoptosis in human acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:320-323
 23. Schwarz ER, Kersting PH, Reffelmann T. Cardioprotection by carvedilol: antiapoptosis is independent of beta-adrenoceptor blockage in the rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2003;8(3):207-215
 24. Spallarossa P, Garibaldi S, Altieri P, et al. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol* 2004;37:837-846
 25. Tanaka M, Ito H, Adachi S, et al. Hypoxia induces apoptosis with enhanced expression of Fas antigen messenger RNA in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1994;75:426-433
 26. Umansky SR, Cueno GM, Khutzhian SS, et al. Post-ischemic apoptotic death of rat neonatal cardiomyocytes. *Cell Death Differ* 1995;2:236-241
 27. Veinot JP, Gattinger DA, Fliss H. Early apoptosis in human myocardial infarcts. *Hum Pathol.* 1997;28(4):485-492
 28. Wang R, Miura T, Harada N, et al. Pleiotropic effects of the β -adrenoceptor blocker carvedilol on calcium regulation during oxidative stress-induced apoptosis in cardiomyocytes. *J Pharm Exp Ther* 2006;1:42-52
 29. Xydas S, Kherani AR, Chang JS, et al. β 2-Adrenergic stimulation attenuates left ventricular remodeling, decreases apoptosis, and improves calcium homeostasis in a rodent model of ischemic cardiomyopathy. *J Pharm Exp Ther.* 2006;317(2):553-561
 30. Yue T-L, Ma XL, Wang X, et al. Possible involvement of stress-activated protein kinase signaling pathway and Fas receptor expression in prevention of ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis by carvedilol. *Circ Res* 1998;82:166-174
 31. Zhang R, Khoo MS, Wu Y et al. Calmodulin kinase II inhibition protects against structural heart disease. *Nat Med* 2005;11:409-417
-