

# Защита миокарда у больных с острым коронарным синдромом: значение пре- и посткондиционирования

По итогам X Национального конгресса кардиологов, 23-25 сентября 2009 г., Киев

**С 23 по 25 сентября в г. Киеве под эгидой НАН и АМН Украины, Министерства здравоохранения, ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, а также Ассоциации кардиологов Украины проходил юбилейный X Национальный конгресс кардиологов Украины. На несколько дней Дворец искусств «Украинский дом» объединил ведущих кардиологов, практических врачей, а также представителей отечественных и зарубежных фармацевтических компаний.**



Доклад члена правления Европейского общества кардиологов, руководителя отдела реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Александра Николаевича Пархоменко был посвящен роли феноменов пре- и посткондиционирования

в защите миокарда при остром коронарном синдроме.

Из существующих сегодня подходов к лечению больных с инфарктом миокарда (ИМ) в первую очередь необходимо выделить как можно более раннее открытие коронарной артерии путем проведения фармакологической реваскуляризации миокарда или интервенционных вмешательств. Для дальнейшего сохранения эпикардального и тканевого кровотока применяются достаточно большое количество антитромботических препаратов. Однако в настоящее время актуальным остается вопрос, какую роль играют методы воздействия, направленные на защиту миокарда, подверженного реперфузии.

Если рассматривать ИМ с точки зрения динамического процесса, то очевидно, что после коронарной окклюзии происходит увеличение зоны некроза. В случае открытия коронарной артерии при проведении тромболитической терапии или первичного коронарного вмешательства также наблюдается процесс дополнительного повреждения миокарда, которое называется ишемически-реперфузионным повреждением. В связи с этим возникает вопрос: какие методы воздействия, используемые в клинической практике, могут применяться для защиты миокарда от данного повреждения?

Гемодинамическая терапия, используемая на протяжении последних 20 лет, — бета-блокаторы и ингибиторы АПФ, а также внедренная в последнее время статинотерапия не влияют на размеры ИМ, хотя и улучшают исходы у пациентов после перенесения ИМ. С другой стороны, такие мероприятия, как тромболитизис, ангиопластика, применение антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов, способны уменьшить зону инфаркта.

На сегодняшний день в отношении реперфузионно-ишемических повреждений накоплено еще недостаточное количество клинических данных и ни в одних рекомендациях не приводятся сведения о возможности и целесообразности защиты миокарда.

## Естественные механизмы защиты организма при развитии ишемии: механизм пре- и посткондиционирования

К эндогенным способам защиты организма в случае развития ишемии в естественных условиях относят состояние прекодиционирования, когда до момента окклюзии коронарной артерии происходят эпизоды кратковременного изменения кровотока. Благодаря этому короткому, но эффективному «курсу закаливания» миокард становится подготовленным к последующей ишемии, более защищенным от агрессивных факторов, обусловленных ухудшением питания и оксигенации сердца.

Поскольку большинство врачей сталкиваются с ИМ через 1, 2 или 3 ч после его развития, следует более детально остановиться на вопросе посткондиционирования, которое дает возможность запустить кардиопротекцию даже после состоявшейся критической ишемии. Механизм посткондиционирования заключается в следующем: в случае развития реперфузии после тотальной окклюзии коронарной артерии восстанавливается кровоток не сразу, а после периодов ишемии.

## Способно ли посткондиционирование защитить сердце человека?

Результаты первого исследования, подтвердившего клиническую значимость посткондиционирования у пациентов с ИМ

(P. Staat et al., 2005), продемонстрировали, что при использовании 1-минутных эпизодов ишемии-реперфузии у больных с передним ИМ в первые 6 ч после его начала, когда еще можно повлиять на жизнеспособность миокарда, происходит достоверное снижение размера ИМ на 36%. В данном исследовании пациентов лечили с проведением наиболее современных интервенционных вмешательств. Полученные результаты подтвердили реальную возможность защитить миокард путем ишемического посткондиционирования.

## Гипотеза посткондиционирования с участием протеасомального протеолиза

Академик НАН Украины А.А. Мойбенко и доктор медицинских наук В.Е. Досенко (Институт физиологии НАН Украины) предложили новую гипотезу посткондиционирования с участием протеасомного протеолиза. Протеасома — это фактор, воздействующий на протеины, в том числе на аднерепцепторы, молекулы адгезии и др. Чрезмерная активация протеасомного фактора, приводящая к повреждению и лизису некоторых белков и ферментных систем, обуславливает возникновение и увеличение реперфузионного повреждения миокарда. В то же время умеренная блокада фактора протеасомы способна уменьшать повреждение ИМ, то есть обладает защитными механизмами, аналогичными таковым при ишемическом посткондиционировании. Естественным и нетоксичным ингибитором протеасомального комплекса является флавоноид кверцетин и его внутривенная форма, способность которой ограничивать размер инфаркта миокарда была доказана как в эксперименте, так и в клинике у больных с ИМ.

## Ингибирование протеинкиназы С

В исследовании DELTA MI (2008) было показано, что у пациентов с ИМ, которым проводятся интервенционные вмешательства, ингибирование протеинкиназы С приводит к ограничению размеров ИМ. Препарат, известный под кодовым названием КА-1-9803, блокировал активность фермента дельта-протеинкиназы С, который приводит к гибели клеток и тканей после чрескожных вмешательств на коронарных артериях.



Рис. 1. Способность триметазидина уменьшать размеры ИМ

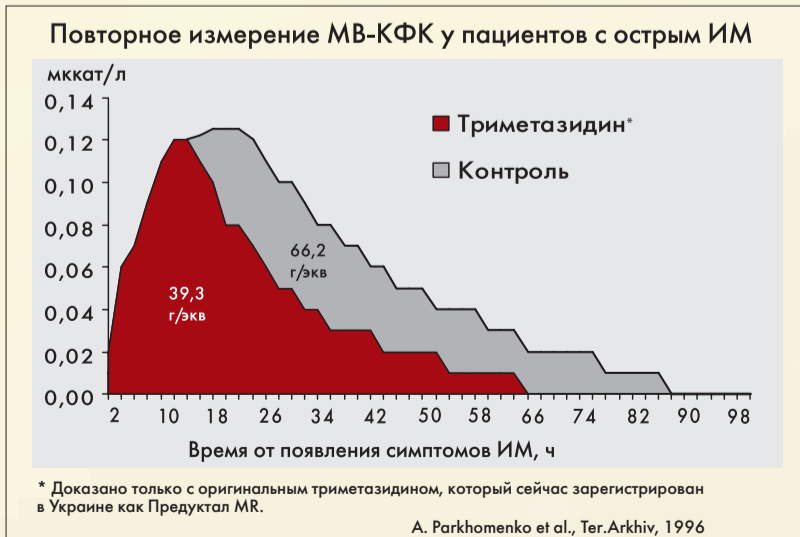


Рис. 2. Динамика МВ-КФК у пациентов с острым ИМ при терапии триметазидином по сравнению с контролем

## Аденозин и его роль в защите миокарда

В организме человека существует несколько изоформ аденозиновых рецепторов (A), которые широко представлены в большинстве клеток, тканей и органов человека.

Доказано, что рецептор A1 в миокарде предотвращает повреждение сердца в условиях аноксии и ишемии, то есть является естественным стимулятором пре- и посткондиционирования. В клинических исследованиях использование аденозина в дополнение к реперфузионной терапии уменьшает размеры ИМ. По данным совместного анализа результатов нескольких клинических исследований выявлено, что применение аденозина в первые 3 ч от начала заболевания сопровождается не только уменьшением размера некроза, но и улучшением клинических конечных точек (снижением летальности).

## Оксид азота в реализации феномена пре- и посткондиционирования

Доказано, что при реперфузии миокарда концентрация оксида азота снижается. Учитывая то что реперфузионное повреждение миокарда — это повреждение не только кардиомиоцитов, но и эндотелия, при использовании методов, поддерживающих концентрацию оксида азота, можно сохранить и клетки эндотелия. Данное заключение было доказано не только в эксперименте, но и в исследованиях с участием пациентов, которым проводили интервенционные вмешательства.

Еще один интересный факт: известно, что с возрастом биодоступность оксида азота снижается. Модификация биодоступности оксида азота у пожилых больных способствует наиболее значимому ограничению зоны ИМ. Так, результаты наблюдений выявили следующие показатели уменьшения зоны ИМ: у всех пациентов размер ИМ уменьшился на 25,1%, у больных младше 50 лет — на 19,7%, 50-60 лет — на 20,3%, а старше 60 лет — на 26,4%.

## Что лежит в основе феномена повышения устойчивости миокарда к гипоксии?

В последние годы большое внимание в развитии поражения миокарда, особенно при реперфузии ишемизированного участка, уделяется увеличению проницаемости мембран митохондрий (образованию митохондриальной поры), что приводит к выделению из них ряда патогенных веществ и активации ферментов, значительно усугубляет ишемию и ведет к гибели клеток.

В одной из первых работ, проведенных около 10 лет назад, было показано, что открытие митохондриальной поры по мере изменения pH внутри клетки прямо коррелирует с увеличением размера ИМ. Было доказано, что воздействие на митохондриальную пору с помощью циклоспорина А способно ограничить размеры ИМ, так же как пре- и посткондиционирование. В настоящее время активно проводятся клинические исследования, изучающие механизмы кардиопротекции с помощью различных препаратов.

Однако наиболее остро для практических врачей стоит вопрос об эффективности тех препаратов, которые применяются сегодня в клинической практике, а именно о целесообразности их использования с целью защиты миокарда.

В эксперименте на животных учеными L. Argaud, L. Gomez и соавт. было продемонстрировано, что триметазидин влияет на митохондриальную пору и способен ограничивать размеры ИМ приблизительно так же, как кондиционирование (рис. 1).

В клинике нами была исследована цитопротекторная эффективность триметазидина в реальной практике у пациентов с острым ИМ. Было показано, что назначение триметазидина (Продуктала) приводит к более быстрому и выраженному снижению активности МВ-фракции креатинфосфокиназы, что свидетельствует о предупреждении дальнейшего повреждения миокарда у этой группы больных (рис. 2). Таким образом, применение триметазидина способствует ограничению размера инфаркта и уменьшает выраженность ишемического повреждения миокарда.

Сегодня у клиницистов появилась новая возможность для улучшения лечения пациентов с острым коронарным синдромом и острым ИМ. Мы надеемся, что новые открытия и достижения ученых всего мира позволят более детально изучить кардиопротекторные свойства фармацевтических препаратов.

Подготовила **Ольга Татаренко**