

- lic [Problems of an expert assessment of harm to health at heart bruises in case of examination of living persons] / V.P. Novoselov, S.V. Savchenko, M.V. Voronovskaya [i dr.] // *Sibirskii medicinskii zhurnal* [Siberian medical journal]. — 2008. — № 1. — S.65—67.
14. Novoselov, V.P. Ul'trastrukturnye izmeneniya miofibrill kardiomiocitov kak diagnosticheskii priznak ushiba serdca [Ultrastructural changes of myofibrils as diagnostic symptom of a bruise of heart] / V.P. Novoselov, S.V. Savchenko, D.A. Koshlyak [i dr.] // *Aktual'nye voprosy sudebnoi mediciny i ekspertnoi praktiki* [Topical issues of forensic medicine and expert practice]. — 2008. — № 14. — S.47—49.
 15. Ordzhonikidze, Z.G. Sotryasenie serdca (commotiocordis) kak prichina vnezapnoi serdechnoi smerti v sporte [Concussion of heart (commotion cordis) as the reason of sudden cardiac death in sport] / Z.G. Ordzhonikidze, V.I. Pavlov, A.E. Druzhinin [i dr.] // *Medicina neotlozhnykh sostoyanii* [Medicine of medical emergencies]. — 2008. — № 1(14). — S.91—96.
 16. Patomorfologiya miokarda pri ushibah serdca [Pathomorphology of a myocardium at heart bruises] / V.P. Novoselov, S.V. Savchenko, E.A. Romanova, V.G. Cimerman. — Novosibirsk: Nauka, 2002. — 168 s.
 17. Pimenov, L.T. Diagnostika i faktory riska ushiba serdca pri zakrytoi travme grudnoi kletki [Diagnostics and risk factors of a bruise of heart at the closed thorax trauma] / L.T. Pimenov, D.N. Korotaeva // *Vrach skoroi pomoschi* [Emergency doctor]. — 2012. — № 9. — S.24—28.
 18. Pimenov, L.T. Kliniko-funktsional'noe sostoyanie serdechno-sosudistoi sistemy pri zakrytoi travme grudnoi kletki [Clinical and functional condition of cardiovascular system at the closed thorax injury] / L.T. Pimenov, D.V. Korotaeva, N.N. Solov'eva [i dr.] // *Prakticheskaya medicina* [Practical medicine]. — 2011. — № 4. — S.90—92.
 19. Stazhadze, L.L. Analiz obezbolivaniya, provodimogo na dogospital'nom etape postradavshim s travmaticheskimi povrezhdeniyami [The analysis of the anesthesia which is carried out at a pre-hospital stage in victim with traumatic damages] / L.L. Stazhadze, I.S. El'kis, E.A. Spiridonova [i dr.] // *Anesteziologiya i reanimatologiya* [Anesthesiology and resuscitation]. — 2001. — № 4. — S.71—73.
 20. Stazhadze, L.L. Voprosy klassifikatsii, patogeneza, kliniki i diagnostiki ushiba serdca [Questions of classification, pathogenesis, clinic and diagnosis of a bruise of heart] / L.L. Stazhadze, E.A. Spiridonova, M.A. Lachaeva // *Medicina kriticheskikh sostoyanii* [Medicine of critical conditions]. — 2000. — № 2. — S.4—8.
 21. Stazhadze, L.L. Ushib serdca (etiologiya, klinika, terapiya na gospital'nom etape) [Heart bruise (an etiology, clinic, therapy at a hospital stage)] / L.L. Stazhadze, E.A. Spiridonova, M.A. Lachaeva // *CEMPINFORM*. — 2003. — № 4. — S.6—10.
 22. Stazhadze, L.L. EKG-diagnostika ushiba serdca na dogospital'nom etape [Electrocardiogram diagnosis of a bruise of heart at a pre-hospital stage] / L.L. Stazhadze, E.A. Spiridonova, M.A. Lachaeva // *Zdorov'e stolitsy-2004: tez. dokl. Tre'tei moskovskoi assamblei* [Health of the capital-2004: Theses of reports of the Third Moscow assembly], 16—17 dek. 2004 g. — M., 2004. — S.67—68.
 23. Travmy grudnoi kletki [Thorax injuries] / I.F. Ahtyamov, N.B. Amirov, M.V. Potapova [i dr.]. — Kazan': MSCH MVD RT, 2012. — 40 s.
 24. Tumanov, E.V. Teorii povrezhdeniya serdca pri tupoi travme grudnoi kletki [Theories of injury of heart at blunt injury of a thorax] / E.V. Tumanov, Z.Yu. Sokolova // *Cudebnaya medicinskaya ekspertiza* [Judicial medical examination]. — 2010. — № 6. — S.44—48.
 25. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu narushenii ritma i provodimosti serdca [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of disorders of rhythm and conductivity of heart]. — M., 2013. — URL: <http://www.acutecardio.ru/article/21/federalnyie-klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnost> (data obrascheniya: 13.05.2015).
 26. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu hronicheskoi i ostroi serdechnoi nedostatochnosti: metod. rekomendatsii [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of chronic and acute heart failure. Methodical recommendations]. — M., 2013. — URL: <http://www.acutecardio.ru/article/18/federalnyie-klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnost> (data obrascheniya: 13.05.2015).
 27. Chepen', A.I. Kliniko-elektrokardiograficheskaya harakteristika sotryaseni serdca [Clinical and electrocardiographic characteristic of concussions of heart] / A.I. Chepen', V.G. Marchuk, V.V. Chizh // *Zdorov'e. Medicinskaya ekologiya. Nauka* [Health. Medical ecology. Science]. — 2012. — № 1/2 — S.54.
 28. Shepelenko, A.F. Diagnostika i lechenie sochetannoi patologii legkikh i serdca pri travme v usloviyah terapevticheskogo stacionara [Diagnostics and treatment of the combined pathology of lungs and heart at a trauma in the conditions of a therapeutic hospital] / A.F. Shepelenko, N.D. Shepelenko, M.M. Kirillov // *Pul'monologiya* [Pulmonology]. — 2004. — № 4. — S.81—86.
 29. Shepelenko, A.F. Patologiya vnutrennih organov pri travme v terapevticheskoi klinike [Pathology of internal organs at a trauma in therapeutic clinic] / A.F. Shepelenko, M.M. Kirillov, N.D. Shepelenko. — M.: MIA, 2007. — 333 s.

© А.З. Шарафеев, В.А. Баязитова, А.Р. Исхакова, 2015

УДК 616.127-005.8-08(048.8)

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ИШЕМИЧЕСКОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

АЙДАР ЗАЙТУНОВИЧ ШАРАФЕЕВ, докт. мед. наук, зав. кафедрой кардиологии, рентгеноэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, зав. отделением ангиографических и рентгенооперационных исследований ГАУЗ РКБ № 2, Казань, Россия, e-mail: aidarch@mail.ru

ВИЛЯ АЙРАТОВНА БАЯЗИТОВА, аспирант кафедры кардиологии, рентгеноэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, Россия, тел. 8-953-490-15-03, e-mail: vilionora@yandex.ru

АЛИЯ РУСТЕМОВНА ИСХАКОВА, врач функциональной диагностики диагностического отделения ГАУЗ РКБ им. акад. В.М. Бехтерева, Казань, Россия, e-mail: al-rust@mail.ru

Реферат. Цель исследования — анализ последних публикаций по проблеме кардиопротекции при остром инфаркте миокарда (ОИМ). Материал и методы. Проведен обзор публикаций последних лет, посвященных различным методам кардиопротекции, которые уменьшают зону некроза миокарда по сравнению с плацебо.

Результаты и их обсуждение. Несмотря на прогресс в лечении ОИМ, смертность от этого заболевания продолжает оставаться на первом месте. Существующая стандартная терапия не снижает зону некроза миокарда. В статье рассмотрены актуальные вопросы кардиопротекции — механические и физические методы с учетом последних клинических исследований. Освещены основные аспекты ишемического кондиционирования, дистанционного ишемического кондиционирования, терапевтической гипотермии и гипероксигенационной терапии. Проанализированы два последних крупных рандомизированных исследования RAPID-MI-ICE и AMIHOT II, опубликованные в 2010 и 2009 гг. соответственно. *Заключение.* Ишемическое кондиционирование доказало свои кардиопротективные свойства в нескольких клинических исследованиях.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, кардиопротекция, ишемическое кондиционирование.

CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF ISCHEMIC CONDITIONING

AYDAR Z. SHARAFEEV, Doctor of Medical Science, Head of the Department of cardiology, endovascular and cardiovascular surgery of SBEI APE «Kazan State Medical Academy» of Russian Ministry of Health, Head of cath-lab of SAIH RCH № 2, Kazan, Russia, e-mail: aidarch@mail.ru

VILAY A. BAYAZITOVA, graduate student of the Department of cardiology, endovascular and cardiovascular surgery of SBEI APE «Kazan State Medical Academy» of Russian Ministry of Health, Kazan, Russia, tel. 8-905-349-15-03, e-mail: vilionora@yandex.ru

ALIYA R. ISKHAKOVA, functional diagnostic's doctor of diagnostic department of SAIH RCPH of name after acad. V.M. Bekhterev, Kazan, Russia, e-mail: al-rust@mail.ru

Abstract. *Aim.* To analyze the recent publications on the problem of cardioprotection in acute myocardial infarction (AMI). *Material and methods.* A review the recent publications on the various methods of cardioprotection which reduce the infarct size compared to placebo. *Results and discussion.* Despite the progress in the treatment of acute myocardial infarction, mortality from this disease persists the leading place. The current standard therapy does not reduce the size of myocardial necrosis. In this article we review current issues of cardioprotection: mechanical and physical methods based on the recent clinical trials. Throw light upon main aspects of ischemic conditioning, mild hypothermia and supersaturated oxygen therapy. Analyzed last two recent large randomized trials RAPID-MI-ICE and AMIHOT II published in 2010 and 2009, respectively. *Conclusions.* Ischemic conditioning proved its cardioprotective properties in several clinical trials.

Key words: acute myocardial infarction, cardioprotection, ischemic conditioning.

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) остается главной причиной смерти в Соединенных Штатах. Около 1 млн ОИМ происходит ежегодно, из них примерно 29% — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST [1]. Понимание патогенеза окклюзии коронарной артерии и некроза миокарда создало предпосылки для снижения показателей заболеваемости и смертности из-за ОИМ. До 1986 г. [2] восстановление кровотока в закупоренной коронарной артерии с помощью внутривенной тромболитической терапии было стандартом медицинской помощи как для уменьшения последующей сердечной недостаточности, так и для снижения летальности [3, 4]. Теория спасения миокарда, который мог быть обречен на ишемическую смерть, путем восстановления кровотока оказалась жизнеспособной, и лучшие методы открытия окклюзированной коронарной артерии стали быстро развиваться. Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика [5—7] и стентирование коронарных артерий [8] широко изучались с 1990-х по 2000 г., они являются более предпочтительной стратегией лечения, чем тромболитики [9].

Несколько методов кардиопротекции показали способность ограничивать зону инфаркта миокарда в клинических исследованиях, например, интервенционные техники, которые доказали свою эффективность: ишемическое посткондиционирование и дистанционное ишемическое прекондиционирование; обе могут уменьшить зону инфаркта. Снижение температуры тела с помощью инфузии холодного физиологического раствора и охлаждения катетеров также показали эффективность в определенных случаях.

Преко́ндиционирование. Активация эндогенных защитных механизмов организма через повторение нелетальных приступов ишемии-реперфузии перед пролонгированным эпизодом ишемии — это мощный способ ограничить зону инфаркта. Этот метод, известный как ишемическое преко́ндиционирование, был описан Murry 25 лет назад [11] и продолжает быть золотым стандартом, против которого все экспериментальные кардиопротективные методы проигрывают. По определению, ишемическое преко́ндиционирование должно быть применено перед ишемическим событием, затрудняя его использование в условиях ОИМ. Это, однако, эффективно в сердечно-сосудистой хирургии [12] и плановом чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) (ситуациях, когда ишемия миокарда запланирована) [13].

Возможно, даже более ценно, что изучение преко́ндиционирования привело к глубокому пониманию механизмов ишемии-реперфузионного синдрома, открыв тем самым двери для фармакологических средств, которые могут имитировать эффект ишемического преко́ндиционирования. Физиологические, клеточные и молекулярные механизмы ишемического преко́ндиционирования изучались в течение многих лет, и их подробное обсуждение выходит за рамки этого обзора. Говоря кратко, короткие эпизоды ишемии-реперфузии привлекают рецепторы клеточной поверхности к различным медиаторам (например, аденозин, брадикинин, опиоды), которые высвобождаются во время ишемии. Эти рецепторы иницируют комплекс сигнального каскада, включающий в себя множество защитных киназ, в том числе группу киназ реперфузионного повреждения, активные формы кислорода и митохондриальные

компоненты. Конечным результатом является кардиопротективное состояние, которое опосредовано несколькими эффекторными молекулами, такими как проницаемая переходная пора митохондрий (ПППМ) [14] и др.

Кроме того, другие методы ишемического кондиционирования, которые являются клинически более применимыми, были разработаны и доказали свою эффективность в уменьшении зоны инфаркта как на животных, так и в клинических исследованиях.

Посткондиционирование и циклоsporин. Хотя ишемическое прекондиционирование доказало свои кардиопротективные свойства, его клиническое применение, очевидно, ограничено. В надежде сделать ишемическое кондиционирование клинически применимым, Zhao [15] использовал принципы ишемического прекондиционирования, но после произошедшего ишемического события (точно имитируя ОИМ) на собаках во время реперфузионной терапии на фоне ишемии. Действительно, эти короткие эпизоды окклюзии коронарной артерии применяются немедленно после ишемического инсульта, ограничивающего зону ИМ таким же образом, как и ишемическое прекондиционирование.

Хотя не все моделированные на животных исследования показывают превосходство посткондиционирования на размер инфаркта, имеются убедительные данные у людей. В течение первых двух лет исследований на животных, проводимом Zhao [15], ишемическое посткондиционирование уже изучалось клинически (таблица).

В 2005 г. Staat и соавт. [16] опубликовали результаты важного исследования о посткондиционировании. Это было многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование 30 пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST и вовлечением левой передней или правой коронарной артерии, которым проводилось ЧКВ. Протокол посткондиционирования состоял из 4 циклов: 1 мин инфляции баллона следовала за 1 мин дефляции баллона, в течение 1 мин восстанавливался кровоток после имплантации коронарного стента. У пациентов в группе посткондиционирования было обнаружено снижение на 36% зоны инфаркта по определению в сыворотке крови креатинфосфокиназы (КФК) в течение первых 72 ч от реперфузии и более низкие уровни КФК во время пика. Степень кровоснабжения также была значительно выше в группе посткондиционирования, чем в контрольной, вероятно, за счет улучшенной перфузии миокарда в первые минуты реперфузии.

В 2008 г. Laskey и соавт. [17] использовали протокол из 2 циклов 90-секундного раздувания баллона, следующего за 3-минутной реперфузией у пациентов с 6-часовым передним трансмуральным ОИМ. Они обнаружили, что пациенты с посткондиционированием имели значительно более низкие уровни пика КФК и более быстрое опущение сегмента ST на изолинию, а также улучшение скоростных параметров дистального коронарного кровотока.

Несмотря на тонкие различия в протоколах посткондиционирования, включая измерение зон риска, Staat и соавт. [16, 17], Laskey и Staat про-

Клинические исследования, изучающие посткондиционирование при ОИМ с ПСТ

Автор, год	Дизайн исследования	Протокол посткондиционирования	Первичные конечные точки	Результат
Staat, 2005 [16]	Проспективное открытое мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование (n=30)	4 цикла: окклюзия в течение 1 мин / 1-минутная реперфузия с 1-минутным индексом реперфузии	Высвобождение КФК в сыворотку крови в течение 72 ч от реперфузии. Пик уровня КФК. Степень кровоснабжения во время восстановления кровотока. Изменение ST-сегмента в течение 48 ч	На 36% уменьшение площади по данным кривой высвобождения КФК. Повышение степени кровоснабжения
Laskey, 2005 [46]	Проспективное открытое одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование (n=17)	2 цикла: 90 с окклюзии / 3—5 мин реперфузии	Скоростные параметры дистального коронарного кровотока, измеренного с помощью доплера. Изменение ST-сегмента	Снижение величины конечной высоты ST-сегмента. Увеличение скорости возврата сегмента ST на изолинию. Улучшенный резерв скорости коронарного кровотока
Laskey, 2008 [13]	Проспективное открытое одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование (24 пациента с передним ОИМ с ПСТ)	2 цикла: 90 с окклюзии / 3 мин реперфузии	Скоростные параметры дистального коронарного кровотока, измеренного с помощью доплера. Изменение ST-сегмента. Пик высвобождения КФК	Значительное и более быстрое опущение сегмента ST на изолинию. Улучшенный резерв скорости коронарного кровотока. Низкие уровни пика КФК
Ma, 2006 [47]	Проспективное открытое одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование (94 пациента с первичным ОИМ с ПСТ)	3 цикла: 30 с окклюзии / 30 с реперфузии с 1-минутным индексом реперфузии	Высвобождение КФК/МБ-КФК в сыворотку крови в течение первых 72 ч. Сократительная функция миокарда через 8 нед после инфаркта. Уровень оксидативного теста (МДА)	Низкий уровень пика КФК-МБ. Быстрое СТФС. Значительные изменения в WMSI. Низкий уровень МДА-продуктов

Автор, год	Дизайн исследования	Протокол посткондиционирования	Первичные конечные точки	Результат
Thibault, 2008 [48]	Проспективное открытое одноцентровое рандомизируемое контролируемое исследование (38 пациентов с первичным ОИМ с ПСТ)	4 цикла: 1-минутная окклюзии / 1 мин реперфузии с 1-минутным индексом реперфузии	Размер инфаркта (с помощью КФК и тропонинов). Индекс покоя-перераспределения ПЭТ через 6 мес. ЭхоКГ через 1 год	Уменьшение на 39% индекса покоя-распределения ПЭТ. На 40% уменьшение зоны инфаркта. Улучшение ФВ через 1 год. Улучшение WMSI через 1 год
Lonborg, 2010 [49]	Проспективное открытое одноцентровое рандомизируемое контролируемое исследование (n=118)	4 цикла: 30 с окклюзии / 30 с реперфузии с 1-минутным индексом реперфузии	Сохранность миокарда через 3 мес по оценке с помощью МРТ	Уменьшение на 19% зоны инфаркта. Повышение на 31% соотношения сохранности миокарда

демонстрировали кардиопротективные эффекты посткондиционирования.

Эти небольшие клинические исследования ишемического посткондиционирования оказались перспективными и показали потенциал посткондиционирования, улучшающего как ранние маркеры размера инфаркта, так и функцию миокарда спустя 1 год после инфаркта (см. табл.). Основным ограничением для проведения ишемического посткондиционирования является то, что его можно выполнять только в условиях катетеризационной лаборатории во время ЧКВ. Хотя польза от первичного ЧКВ хорошо известна, многие пациенты до сих пор получают тромболитическую терапию как метод реперфузии. Фармакологическое средство, которое имитирует эффект посткондиционирования, должно вводиться пациентам в момент реперфузии независимо от способа введения.

В настоящее время циклоспорин наиболее перспективный фармакологический имитатор посткондиционирования. Считается, что кардиопротективный эффект циклоспорина происходит от ингибирования образования ПППМ — ключевого компонента летального реперфузионного повреждения [18]. ПППМ, по-видимому, образуется на ранних стадиях реперфузии в ответ на кальциевую перегрузку и образование активных форм кислорода, которые развиваются вместе с реперфузией [19]. Эта пора большого диаметра образуется во внутренней митохондриальной мембране и открывает свободный проход для всех молекул размером менее 1,5 кДа в митохондриальный матрикс, вызывая осмотическое набухание, повреждение и/или деструкцию митохондрий.

Кроме того, внутренняя мембрана становится свободно проницаемой для протонов, разобщающих окислительное фосфорилирование и нарушающих синтез АТФ [20]. Существует большое количество доказательств у нескольких животных, показывающих, что за счет ингибирования образования ПППМ циклоспорин может значительно уменьшить зону инфаркта при введении во время реперфузии [18, 19]. Интересно, что некоторые кардиопротективные эффекты, наблюдаемые при пре- и посткондиционировании, обусловленные ингибированием образова-

ния ПППМ, показывают общий путь, объединяющий эти формы защиты [21].

В небольшом доказательном клиническом исследовании Piot и соавт. [22] продемонстрировали, что циклоспорин, введенный во время ЧКВ, может уменьшить размер инфаркта по сравнению с плацебо. 58 пациентов с ОИМ и ПСТ были рандомизированы для получения внутривенного болюса циклоспорина в дозе 2,5 мг/кг или физиологического раствора. Размер инфаркта, как было измерено с помощью КФК после реперфузии, был ниже на 40% в группе циклоспорина ($p=0,04$) по сравнению с контрольной группой (138,053 условные единицы [межквартильный диапазон (МКД): от 114,008 до 283,461] для группы циклоспорина против 247,930 условных единиц [МКД: от 145,639 до 404,349] для контрольной группы). Средняя область под кривой концентрации тропонина I выявила тренд снижения в группе циклоспорина, но не была статистически значима. В подгруппе из 27 пациентов МРТ сердца проводили через 5 дней и 6 мес после инфаркта. Пациенты в группе циклоспорина имели значительно меньшую площадь «гиперусиления», чем пациенты в контрольной группе через 5 дней (37 г [МКД: от 21 до 51 г] для леченных пациентов, против 46 г [МКД: от 20 до 65 г] для контрольной группы; $p=0,04$). В последующем опубликованном докладе рассказывалось, что у тех же групп сохранялись значительные различия в размере инфаркта, измеренного с помощью МРТ, и 6 мес спустя (29 ± 15 г в группе циклоспорина, против 38 ± 14 г в контрольной группе; $p=0,04$) [23]. В настоящее время ведется большое многоцентровое исследование, включающее примерно 1000 пациентов, чтобы исследовать циклоспорин как кардиопротективное средство.

Дистанционное ишемическое кондиционирование. Существует много накопленных доказательств, что ишемическое кондиционирование может ограничивать зону инфаркта миокарда, даже если его применять на сосуде, лежащем от органа дистанционно. Эта техника, известная как «дистанционное ишемическое кондиционирование», показала свои кардиопротективные свойства у различных животных при применении до ишемического события (дистанционное прекодиционирование) [24], после

ишемического события (дистанционное посткондиционирование) [25, 26] и во время ишемического события (дистанционное кондиционирование) [27]. Практически дистанционное кондиционирование очень привлекательно, потому что даже ишемия конечности, индуцированная надуванием манжеты для измерения кровяного давления, может уменьшить ишемическое повреждение миокарда [27]. Механически кажется, что дистанционное кондиционирование активирует аналогичные сигнальные пути как в пре-, так и посткондиционировании; однако неизвестно как стимул кондиционирования, примененный к удаленному органу, способен защитить сердце. Современная теория предполагает, что неизвестное гуморальное вещество, которое высвобождается из кондиционируемого органа, оказывает свое действие на сердце [28, 29]. Сигнал начинается с помощью афферентных нейронов в кондиционируемом органе и заканчивается эфферентными нейронами в сердце [30]. Дальнейшие исследования ведутся для выяснения основного механизма.

В недавнем исследовании, проводимом Botker [31], 333 пациента с ОИМ и ПСТ были рандомизированы, чтобы получать только ЧКВ или дистанционное ишемическое кондиционирование перед ЧКВ. Дистанционное кондиционирование началось еще в машине скорой помощи по пути в больницу и состояло из прерывистой ишемии руки через 4 цикла переменного 5-минутного раздувания манжеты до 200 мм рт.ст. и 5-минутного сдувания до стандартного верхнего уровня артериального давления. Первичной конечной точкой этого исследования был индекс спасения миокарда через 30 дней после ЧКВ, измеренного с помощью ПЭТ. Исследователи обнаружили значительное улучшение индекса спасения миокарда в группе кондиционирования по сравнению с контрольной ($0,69 \pm 0,27$ для леченных пациентов против $0,57 \pm 0,26$ для контрольной группы; $p=0,03$). Была также тенденция, хотя статистически не значимая, в сторону меньшего окончательного размера инфаркта в группе кондиционирования [$(8 \pm 10)\%$ против $(12 \pm 13)\%$; $p=0,10$]. Это исследование добавляется к растущей совокупности доказательств и наводит на мысль, что ишемическое кондиционирование является возможным и эффективным в реальных клинических ситуациях. Кроме того, эта специфическая техника использования ишемии верхней левой конечности по пути в больницу заслуживает особого внимания ввиду ее удобства и эффективности. Большие клинические исследования ведутся для уточнения этой новой техники кардиопротекции.

Методы лечения, показывающие результат при строгом соблюдении условий

Мягкая гипотермия. Терапевтическая гипотермия — это хорошо изученный метод защиты ишемизированного миокарда от инфаркта. На нескольких животных были продемонстрированы кардиопротективные эффекты гипотермии, начиная от мягкой гипотермии (от 32 до 35°C) до умеренной (от 28 до 32°C), тяжелой (от 20 до 28°C) и глубокой (< 20°C) гипотермии [32—36]. Хотя механизм защиты умеренной и тяжелой гипотермии, по-видимому, связан с замедлением метаболизма, то у мягкой

гипотермии механизм защиты включает в себя изменения в сигнальных путях [32, 37]. Интересно, что Yang и соавт. [38] недавно опубликовали исследование, в котором предположили, что сохранение активности внеклеточной сигналорегулируемой киназы благодаря гипотермии способствовало уменьшению размера инфаркта у кроликов [38]. Внеклеточная сигналорегулируемая киназа является членом защитных киназ группы киназ реперфузионного повреждения, которые участвуют в защите от ишемии-реперфузионного повреждения, и активированы в других методах кардиопротекции, таких как ишемическое кондиционирование.

Несколько ранних клинических исследований попытались перевести это преимущество на людей, но с ограниченным успехом [39]; впрочем, гипотермия действительно может ограничить зону инфаркта при определенных условиях. COOL-MI (Cooling as an Adjunctive Therapy to Percutaneous Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction) — это многоцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование, которое оценивало эффективность гипотермии в снижении размера инфаркта миокарда [39]. В этом исследовании из 357 пациентов 177 пациентов были рандомизированы для получения эндоваскулярного охлаждающего катетера (Reprieve, Radiant Medical, Redwood City, California), установленного в нижней полой вене через бедренную вену. Когда пациенты прибывали в катетеризационную лабораторию, гипотермия была вызвана циркуляцией охлажденного физиологического раствора через устройство, проходя по катетеру, тем самым охлаждая кровь. Хотя в этом исследовании не смогли показать общую разницу в размере инфаркта, исследователи заметили тенденцию, что у пациентов с передними ИМ, получавшими гипотермию, размер инфаркта был меньше, нежели у пациентов с нижними ИМ. Дальнейшие исследования продемонстрировали, что пациенты с передними ИМ, которые были охлаждены до температуры менее 35°C перед реперфузией, имели значительно меньшую зону инфаркта по сравнению с контрольной (9,3% леченных пациентов против 18,2% контрольной; $p=0,05$) у небольшого количества пациентов ($n=16$).

Основным ограничением для COOL-MI было то, что только небольшому количеству пациентов до реперфузии удалось достичь заданной температуры менее 35°C, вероятно, вследствие быстрого времени достижения баллона и медленного процесса охлаждения. Исследование RAPID-MI-ICE (Rapid Intravascular Cooling in Myocardial Infarction as Adjunctive to Percutaneous Coronary Intervention) было разработано, чтобы оценить безопасность и выполнимость быстро индуцированной гипотермии перед реперфузией [40]. Двадцать пациентов были рандомизированы для получения гипотермии или контроля. В дополнение к эндоваскулярному охлаждающему катетеру пациенты в группе гипотермии получали внутрисосудистую инфузию охлажденного физиологического раствора от 1 до 2 л. Все пациенты в группе гипотермии достигали температуру тела менее 35°C перед реперфузией без существенных

задержек во времени от места пункции до баллона. Было обнаружено, что быстро индуцированная гипотермия уменьшает размер инфаркта на 38% по сравнению с контрольной [(29,8±12,6)% в леченной группе против (48,0±21,6)% в контрольной; $p=0,04$], как было измерено с помощью МРТ, которое выполнялось на 4-й день (± 2 дня) после ИМ. Кроме того, не было замечено никаких побочных эффектов. Это пилотное исследование показало, что достижение температуры тела менее 35°C эффективно уменьшает размер инфаркта и может вызываться быстро и безопасно без значительной задержки реперфузии или увеличения побочных эффектов.

Терапия насыщенным кислородом (AMINOT I и II) остается еще несколько спорной, но летальное реперфузионное повреждение может играть важную роль в миокардиальном реперфузионном повреждении [41, 42]. Несмотря на то что реперфузионное повреждение сложное и разрушающее, оно привлекательно для вспомогательной кардиопротективной терапии, потому что в отличие от начальной ишемии, момент реперфузии обычно контролируется. Дополнительной терапией, которая может ослабить реперфузионное повреждение, является гипероксигенация. В недавно опубликованном исследовании продемонстрирован этот эффективный подход. AMINOT II (Acute Myocardial Infarction With Hyperoxemic Therapy II) была проспективным многоцентровым исследованием 301 пациента с передним ОИМ и ПСТ в течение 6 ч от начала симптомов [43]. Пациенты были рандомизированы, чтобы получать интракоронарную инфузию насыщенного кислорода в течение 90 мин сразу же после ЧКВ или стандартной медицинской помощи. Это исследование было разработано после разочаровывающих результатов AMINOT I, в котором оценивалась гипероксигенационная терапия у пациентов с передним или обширным нижним ИМ в течение 24 ч от начала симптомов [44]. AMINOT I не смогла выполнить первичные конечные точки показателя степени тяжести изменения движения стенки в течение 3 мес, изменения ST-сегмента в течение 3 ч после ЧКВ и конечного размера инфаркта на период от 14-го до 21-го дня. Однако ретроспективный анализ показал возможную пользу для пациентов с передним ИМ через 6 ч от начала симптомов.

AMINOT II действительно продемонстрировала положительные результаты [43]. Используя Байесовское иерархическое моделирование, исследователи могли заимствовать данные пациентов, включенных в исследование AMINOT I, которые удовлетворяли критериям включения для AMINOT II. Это еще недостаточно используемая, но хорошо отработанная техника позволяет уменьшить размер выборки и, следовательно, приводит к более быстрому завершению основных клинических испытаний [45]. Когда данные исследований AMINOT I и II были объединены, было обнаружено, что размер инфаркта миокарда значительно уменьшился (25% [МКД: от 7 до 42%] в контрольной группе против 18,5% [МКД: от 3,5 до 34,5%] в леченной группе; $p=0,02$; Байесовская вероятность превосходства составила 96,9%). Кроме того, у пациентов с исходной фракцией выброса ЛЖ

менее 40% размер инфаркта уменьшился с 33,5% в контрольной до 23,5% в группе лечения. Эти дополнительные 10% сохранности миокарда гораздо лучше, чем 6,5%, которые прослеживаются во всей изучаемой популяции, показывая тем самым, что эта терапия наиболее благотворна для пациентов с обширными инфарктами.

Выводы и перспективы на будущее

За последние 3 десятилетия мы стали свидетелями сотни потенциально кардиопротективных средств, которые пришли и ушли, так и не став распространенными в клинической практике. Причины этих неудач были подробно обсуждены и документированы в опубликованных отчетах [10]. В настоящее время доказана польза некоторых видов лечения в клинических испытаниях, и хотя необходимы дальнейшие исследования, мы действительно приближаемся к безопасному и эффективному дополнению к реперфузии. Интересно, что кандидаты с наибольшим потенциалом вовлекают различные методы лечения, и доклинические исследователи должны использовать несколько лабораторий и животных для того, чтобы увеличить вероятность успешной терапии в клинических испытаниях. Хотя быстрая реперфузия ишемизированного миокарда остается стандартом лечения ОИМ, мы должны стремиться уменьшить гибель клеток. С помощью таких исследований, как CAESAR, и усилий мультилабораторий [50] будущие крупные клинические исследования будут определять, какая терапия или комбинация терапий будет самой эффективной в достижении этой амбициозной, но достигаемой цели.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heart and Stroke Statistics. American Heart Association. 2011. — Accessed, January 15, 2011. — URL: Available at: <http://www.americanheart.org/statistics/index.html>
2. Jaffe, A.S. Acute myocardial infarction: state of the art / A.S. Jaffe // *Circulation*. — 1986. — Vol. 74. — P.1V120—123.
3. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P.673—682.
4. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction // *Lancet*. — 1986. — Vol. 1. — P.397—402.
5. Gibbons, R.J. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment of myocardial infarction / R.J. Gibbons, D.R. Holmes, G.S. Reeder [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P.685—691.
6. Grines, C.L. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction / C.L. Grines, K.F. Browne, J. Marco [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P.673—679.
7. Zijlstra, F. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction / F. Zijlstra, M.J. de Boer, J.C. Hoorntje // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P.680—684.
8. Fischman, D.L. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease: Stent Restenosis Study Investigators / D.L. Fischman, M.B. Leon, D.S. Baim [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 331. — P.496—501.

9. *Cucherat, M.* Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction / M. Cucherat, E. Bonnefoy, G. Tremeau. — Cochrane Database Syst. Rev. — 2000. — (2):CD001560.
10. *Miura, T.* Limitation of myocardial infarct size in the clinical setting: current status and challenges in translating animal experiments into clinical therapy / T. Miura, T. Miki // Basic Res. Cardiol. — 2008. — Vol. 103. — P.501—513.
11. *Murry, C.E.* Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium / C.E. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer // Circulation. — 1986. — Vol. 74. — P.1124—1136.
12. *Yellon, D.M.* Preconditioning the human myocardium / D.M. Yellon, A.M. Alkhalaf, W.B. Pugsley // Lancet. — 1993. — Vol. 342. — P.276—277.
13. *Deutsch, E.* Adaption to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features / D.M. Yellon, A.M. Alkhalaf, W.B. Pugsley // Circulation. — 1990. — Vol. 82. — P.2044—2051.
14. *Yellon, D.M.* Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology / D.M. Yellon, J.M. Downey // Physiol. Rev. — 2003. — Vol. 83. — P.1113—1151.
15. *Zhao, Z.Q.* Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning / Z.Q. Zhao, J.S. Corvera, M.E. Halkos [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2003. — Vol. 285. — P.H579—588.
16. *Staat, P.* Postconditioning the human heart / P. Staat, G. Rioufol, C. Piot [et al.] // Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P.2143—2148.
17. *Laskey, W.K.* Concordant improvements in coronary flow reserve and ST-segment resolution during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a benefit of postconditioning / W.K. Laskey, S. Yoon, N. Calzada, M.J. Ricciardi // Catheter Cardiovasc. Interv. — 2008. — Vol. 72. — P.212—220.
18. *Hausenloy, D.J.* Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning? / D.J. Hausenloy, H.L. Maddock, G.F. Baxter, D.M. Yellon // Cardiovasc. Res. — 2002. — Vol. 55. — P.534—543.
19. *Griffiths, E.J.* Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia but open upon reperfusion / E.J. Griffiths, A.P. Halestrap // Biochem. J. — 1995. — Vol. 307. — P.93—98.
20. *Halestrap, A.P.* What is the mitochondrial permeability transition pore? / A.P. Halestrap // J. Mol. Cell. Cardiol. — 2009. — Vol. 46. — P.821—831.
21. *Hausenloy, D.J.* Preconditioning and postconditioning: united at reperfusion / D.J. Hausenloy, D.M. Yellon // Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 116. — P.173—191.
22. *Piot, C.* Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction / C. Piot, P. Croisille, P. Staat [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 359. — P.473—481.
23. *Mewton, N.* Effect of cyclosporine on left ventricular remodeling after reperfused myocardial infarction / N. Mewton, P. Croisille, G. Gahide [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — Vol. 55. — P.1200—1205.
24. *Przyklenk, K.* Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion / K. Przyklenk, B. Bauer, M. Ovize [et al.] // Circulation. — 1993. — Vol. 87. — P.893—899.
25. *Kerendi, F.* Remote postconditioning. Brief renal ischemia and reperfusion applied before coronary artery reperfusion reduces myocardial infarct size via endogenous activation of adenosine receptors / F. Kerendi, H. Kin, M.E. Halkos [et al.] // Basic Res. Cardiol. — 2005. — Vol. 100. — P.404—412.
26. *Andreka, G.* Remote ischaemic postconditioning protects the heart during acute myocardial infarction in pigs / G. Andreka, M. Vertesaljai, G. Szantho [et al.] // Heart. — 2007. — Vol. 93. — P.749—752.
27. *Schmidt, M.R.* Intermittent peripheral tissue ischemia during coronary ischemia reduces myocardial infarction through a KATP-dependent mechanism: first demonstration of remote ischemic preconditioning / M.R. Schmidt, M. Smerup, I.E. Konstantinov [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2007. — Vol. 292. — P.H1883—1890.
28. *Gho, B.C.* Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue / B.C. Gho, R.G. Schoemaker, M.A. van den Doel [et al.] // Circulation. — 1996. — Vol. 94. — P.2193200.
29. *Dickson, E.W.* Rabbit heart can be «preconditioned» via transfer of coronary effluent / E.W. Dickson, M. Lorbar, W.A. Porcaro [et al.] // Am. J. Physiol. — 1999. — Vol. 277. — P.H2451—2457.
30. *Loukogeorgakis, S.P.* Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: role of the autonomic nervous system / S.P. Loukogeorgakis, A.T. Panagiotidou, M.W. Broadhead [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 46. — P.450—456.
31. *Botker, H.E.* Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial / H.E. Botker, R. Kharbanda, M.R. Schmidt [et al.] // Lancet. — 2010. — Vol. 375. — P.727—734.
32. *Tissier, R.* The small chill: mild hypothermia for cardioprotection? / R. Tissier, M. Chenoune, B. Ghaleh [et al.] // Cardiovasc. Res. — 2010. — Vol. 88. — P.406—414.
33. *Miki, T.* Mild hypothermia reduces infarct size in the beating rabbit heart: a practical intervention for acute myocardial infarction? / T. Miki, G.S. Liu, M.V. Cohen, J.M. Downey // Basic Res. Cardiol. — 1998. — Vol. 93. — P.372—383.
34. *Chen, Q.* Cardiac preconditioning with 4-h, 17°C ischemia reduces [Ca²⁺]_i load and damage in part via KATP channel opening / Q. Chen, A.K. Camara, J. An [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2002. — Vol. 282. — P.H1961—1969.
35. *Chenoune, M.* Rapid cooling of the heart with total liquid ventilation prevents transmural myocardial infarction following prolonged ischemia in rabbits / M. Chenoune, F. Lidouren, B. Ghaleh [et al.] // Resuscitation. — 2010. — Vol. 81. — P.359—362.
36. *Hale, S.L.* Mild hypothermia as a cardioprotective approach for acute myocardial infarction: laboratory to clinical application / S.L. Hale, R.A. Kloner // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 16. — P.131—139.
37. *Simkhovich, B.Z.* Metabolic mechanism by which mild regional hypothermia preserves ischemic tissue / B.Z. Simkhovich, S.L. Hale, R.A. Kloner // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 9. — P.83—90.
38. *Yang, X.* Cardioprotection by mild hypothermia during ischemia involves preservation of ERK activity / X. Yang, Y. Liu, X.M. Yang [et al.] // Basic Res. Cardiol. — 2011. — Vol. 106. — P.421—430.
39. *O'Neill, W.W.* Cooling as an Adjunctive Therapy to Percutaneous Intervention in Patients with Acute Myocardial Infarction (COOLMI) / W.W. O'Neill // Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Session; September 15—19. — Washington: DC, 2003.
40. *Götberg, M.* A pilot study of rapid cooling by cold saline and endovascular cooling before reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction / M. Götberg, G.K. Olivercrona, S. Koul [et al.] // Circ. Cardiovasc. Interv. — 2010. — Vol. 3. — P.400—407.

41. *Yellon, D.M.* Myocardial reperfusion injury / D.M. Yellon, D.J. Hausenloy // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357. — P.1121—1135.
42. *Braunwald, E.* Myocardial reperfusion: a double-edged sword? / E. Braunwald, R.A. Kloner // *J. Clin. Invest.* — 1985. — Vol. 76. — P.1713—1719.
43. *Stone, G.W.* Effect of supersaturated oxygen delivery on infarct size after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction / G.W. Stone, J.L. Martin, M.J. de Boer [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* — 2009. — Vol. 2. — P.366—375.
44. *O'Neill, W.W.* Acute Myocardial Infarction With Hyperoxemic Therapy (AMIHOT): a prospective, randomized trial of intracoronary hyperoxemic reperfusion after percutaneous coronary intervention / W.W. O'Neill, J.L. Martin, S.R. Dixon [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 50. — P.397—405.
45. *Pennello, G.* Experience with reviewing Bayesian Medical Device Trials / G. Pennello, L. Thompson // *J. Biopharm. Stat.* — 2008. — Vol. 18. — P.81—115.
46. *Laskey, W.K.* Brief repetitive balloon occlusions enhance reperfusion during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a pilot study / W.K. Laskey // *Catheter Cardiovasc. Interv.* — 2005. — Vol. 65. — P.361—367.
47. *Ma, X.* Effect of postconditioning on coronary blood flow velocity and endothelial function and LV recovery after myocardial infarction / X. Ma, X. Zhang, C. Li, M. Luo // *J. Interv. Cardiol.* — 2006. — Vol. 19. — P.367—375.
48. *Thibault, H.* Long-term benefit of postconditioning / H. Thibault, C. Piot, P. Staat [et al.] // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117. — P.1037—1044.
49. *Lonborg, J.* Cardioprotective effects of local ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance / J. Lonborg, H. Kelbaek, N. Vejstrup [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* — 2010. — Vol. 3. — P.34—41.
50. *Baxter, G.F.* Adenosine A1 Agonist at Reperfusion Trial (AART): results of a three-center, blinded, randomised, controlled experimental infarct study / G.F. Baxter, S.L. Hale, T. Miki [et al.] // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P.607—614.