

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ КАРДИОПРОТЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ПОДЪЁМОМ СЕГМЕНТА ST (ПО ДАННЫМ ЛИТЕРАТУРЫ)

**Кнышов Г.В., Паничкин Ю.В., Сало С.В., Гаврилишин А.Ю., Аксенов Е.В.,
Берестовенко В.С., Лебедева Е.О., Фанта С.М., Гуменюк Б.Н., Береговой А.А.**

ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН» (Киев)

Согласно современным представлениям о патогенезе острого коронарного синдрома с подъёмом сегмента ST, единственным эффективным методом лечения является ранняя реперфузионная терапия, позволяющая ограничить размер инфаркта путем устранения ишемии. При этом борьба с реперфузионным повреждением миокарда, возникающим вследствие реваскуляризации (эффект оглушения миокарда, синдром no-reflow, возникновение реперфузионных аритмий), является важнейшим направлением в лечении острого коронарного синдрома с подъёмом сегмента ST. Таким образом, предотвращение реперфузионного повреждения является актуальным вопросом современной интервенционной кардиологии и требует разработки и внедрения новых методов защиты миокарда.

Ключевые слова: *острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST, реваскуляризация, интервенционная кардиопротекция, реперфузионное повреждение.*

Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST (ОКСспST) является одной из основных причин смертности при заболеваниях сердечно-сосудистой системы – каждый шестой пациент в Европе умирает от инфаркта миокарда (ИМ) [1]. Единственным эффективным методом лечения ОКСспST является реперфузионная терапия, направленная на раннее восстановление кровотока по симптом-зависимой коронарной артерии для максимального сохранения объёма жизнеспособного миокарда [2]. Именно ранняя реваскуляризация миокарда способствовала существенному улучшению результатов лечения острого коронарного синдрома. Однако активное применение первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и тромболитической терапии (ТЛТ) выявило собственную проблему реперфузионного повреждения миокарда, самым серьёзным проявлением которого является клеточный некроз [3]. Основными механизмами реперфузионного повреждения является образование активных форм кислорода (АФК), перегрузка ионами Ca^{2+} , ацидоз и возникновение воспалительного процесса [4]. Эти факторы способствуют внутриклеточному отеку и неконтролируемой активации сократительного аппарата (гиперконтрактура), что приводит к разрыву сарколеммы и последующему некрозу. Несмотря на понимание механизмов реперфузионного повреждения, эффективного лечения до сих пор нет. К числу наиболее перспективных методов борьбы с этим грозным осложнением можно отнести: прекондиционирование (ПреК), посткондиционирование (ПостК) и применение физических факторов (гипотермия), основанных на интервенционных методах защиты миокарда [5, 6, 7].

Феномен прекондиционирования (ПреК) впервые был описан С.Е. Мунгу и соавторами в 1986 году, когда было обнаружено уменьшение размера инфаркта после выполнения четырех эпизодов 5-минутной ишемии и 5-минутной реперфузии в экспериментах на собаках *in vivo* [8]. Инфаркт-лимитирующий эффект ПреК был получен практически на всех видах лабора-

торных животных, поэтому ПреК рассматривалось как возможное дополнение к реперфузионной терапии, позволяющее расширить временной интервал между началом ангинозного приступа и реваскуляризацией. Точные механизмы защитного действия ПреК до конца не известны. Предполагается, что во время кратковременного ишемического эпизода кардиомиоциты выделяют аденозин и брадикинин, что, в свою очередь, вызывает активацию протеинкиназы С, под действием которой АТФ-зависимые калиевые каналы гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, закрытые в норме, открываются. Такой эффект имеет энергосберегающее значение, и при возникновении в ближайшее время повторной ишемии миокарда отмечаются снижение его метаболической активности, уменьшение скорости распада АТФ, замедление гликогенолиза и снижение скорости нарастания внутриклеточного ацидоза. Благодаря этому миокард лучше переносит длительную и выраженную ишемию. Позже были описаны методики фармакологического ПреК (введение аденозина и т.д.) [9, 10]. В клинической практике применение ПреК ограничено фармакологическими препаратами у пациентов, подвергающихся плановой ЧКВ путем введения кардиопротекторов до момента реваскуляризации (вопрос остается дискуссионным, так как многочисленные исследования не показали достоверных положительных или отрицательных результатов) [2, 11].

В 2003 г. Z.Q. Zhao и соавт. описали феномен ишемического ПостК – три 30-секундных эпизода ишемии, разделенных 30-секундными эпизодами реперфузии, начатыми непосредственно после 60-минутной окклюзии левой передней нисходящей коронарной артерии. По их мнению, ПостК приводило к уменьшению отека миокарда, ограничению размера инфаркта, улучшению эндотелиальной функции и уменьшению лейкоцитарной инфильтрации миокарда. По всей видимости, основным механизмом ПостК является снижение продукции свободных радикалов кислорода и торможение перекисного окисления липидов [12]. В дальнейшем кардиопротективные эффекты ПостК были подтверждены на других видах животных с использованием различных моделей ишемии-реперфузии [13]. Таким образом, предотвращение отека кардиомиоцитов и гиперконтрактуры путем прерывистой реперфузии может играть важную роль в ограничении реперфузионного повреждения.

Ишемическое ПостК имеет несомненное преимущество перед различными вариантами ПреК, так как может быть использовано после наступления продолжительной ишемии миокарда, в то время как попытка реализовать ПреК в прединфарктный период ограничивается непредсказуемостью времени развития инфаркта. В исследовании [14] были изучены эффекты ПостК, вызванного четырьмя эпизодами ишемии по 1 мин., разделенными такими же эпизодами реперфузии, у пациентов с ИМ после процедуры ЧКВ и имплантации стента. В результате авторы наблюдали уменьшение размера инфаркта, оцененного по площади под кривой сывороточной концентрации КФК в течение 72 ч после процедуры на 36% по сравнению с контрольной группой. Авторы исследования не отметили никаких отрицательных последствий выполненной процедуры, тем самым подтвердив ее относительную безопасность. Однако последующие клинические исследования не подтвердили первичный успех: не отмечалось никакой разницы между исследуемой и контрольной группами [15, 16]. Так, последнее рандомизированное исследование, проведенное в Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University (700 пациентов с ОКСспСТ: 350 пациентов – контрольная группа; 350 – исследуемая группа), не выявило никакого преимущества ишемического ПреК (4 эпизода ишемии-реперфузии по 1 мин.) перед стандартной схемой проведения первичного ЧКВ [16]. Таким образом, применение ПостК у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST остается дискуссионным и требует более глубокого изучения.

Применение физических факторов (гипотермии) для защиты миокарда, находящегося в состоянии ишемии, нашло применение не только в кардиохирургии, кардиореанима-

ции (защита мозга у пациентов, перенесших остановку сердца) [2], но и в лечении инфаркта миокарда [19]. Предварительные исследования на лабораторных животных с перевязанной передней нисходящей артерией показали, что снижение температуры тела ниже 35° С перед началом реперфузии достоверно снижает зону инфаркта на 30%. Дальнейшие клинические исследования показали безопасность и эффективность данной методики на людях [17, 18]. Исследование CHILL-MI [19] показало эффективность применения умеренной гипотермии (34–35° достигается при помощи различных эндоваскулярных систем охлаждения) перед выполнением ЧКВ у пациентов с распространенным передним ИМ: уменьшение размера инфаркта на 30%, степени микроваскулярной обструкции. Оценка состояния жизнеспособности миокарда проводилась на 4-й день после реваскуляризации при помощи МРТ. В настоящее время данное исследование продолжается.

Таким образом, в настоящее время методы интервенционной кардиопротекции у пациентов с острым коронарным синдромом все активнее обсуждаются мировым кардиологическим сообществом. Ведутся клинические и лабораторные исследования, и, несмотря на противоречивые первичные результаты, дальнейшее изучение поможет получить доказательную базу по этой проблеме.

Литература

1. Widimsky P., Wijns W., Fajadet J. et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 943–957.
2. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehs215
3. Turer A.T., Hill J.A. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy // *Am J Cardiol.* – 2010. – Vol. 106. – P. 360–8.
4. Freeman B.A., Crapo J.D. Biology of disease. Free radicals and tissue injury // *lab. Invest.* – 1982. – Vol. 47. – P. 412–426.
5. Hausenloy D.J., Yellon D. Preconditioning and postconditioning: underlying and clinical application // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 204 (2). – P. 334–41.
6. Hausenloy D.J., Yellon D. Preconditioning and postconditioning: new strategies for cardioprotection. *Diabetes // Obes Metab.* – 2008. – Vol. 10 (6). – P. 451–9.
7. Gøtzberg M., Olivecrona G.K., Koul S., et al. A pilot study of rapid cooling by cold saline and endovascular cooling before reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2010, Oct. – Vol. 3 (5). – P. 400–407.
8. Murry C.E., Jennings R.D., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation.* – 1986. – Vol. 74 (5). – P. 1122–36.
9. Kharbanda R.K. Cardiac conditioning: a review of evolving strategies to reduce ischemia-reperfusion injury // *Heart.* – 2010. – Vol. 96. – P. 1179–86.
10. Ross A.M., Raymond J., Gregg W.S., et al. A Randomized, Double-Blinded, 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. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.061
11. Desmet W., Bogaert J., Dubois C. et al. High-dose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction // *Eur Heart J.* – 2011, Apr. – 32 (7). – P. 867–77. Epub 2010 Dec 31
12. Zhao Z.Q., Corvera J.S., Halkos M.E. et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 285. – P. 579–588.

13. Kin H., Zhao Z. Q., Sun H. Y. et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion // *Ibid.* – 2004. – Vol. 62. – P. 74–85.
14. Staat P., Rioufol G., Piot C., et al. Postconditioning the human heart // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 2143–2148.
15. Bopassa J.C. Protection of the ischemic myocardium during the reperfusion: between hope and reality // *Am J Cardiovasc Dis.* – 2012. – Vol. 2 (3). – P. 223–236.
16. Hahn J.Y. A prospective, randomized trial of post-conditioning in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. TCT 2012; October 25, 2012; Miami, FL.
17. Gotberg M., Olivecrona G.K., Engblom H., Ugander M., van der Pals J., Heiberg E., et al. Rapid short-duration hypothermia with cold saline and endovascular cooling before reperfusion reduces microvascular obstruction and myocardial infarct size // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2008. – Vol. 8. – P. 7.
18. Grines C.L. Intravascular cooling adjunctive to percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. Presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Washington DC, USA; 2004.
19. Erlinge D., Gütberg M., Grines C., Dixon S., Baran K., Kandzari D., Olivecrona G.K. A pooled analysis of the effect of endovascular cooling on infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction // *EuroIntervention.* – 2012. – Nov 20. pii: 20110718-02.

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ІНТЕРВЕНЦІЙНОЇ КАРДІОПРОТЕКЦІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ З ПІДЙОМОМ СЕГМЕНТА ST (ЗА ДАНИМИ ЛІТЕРАТУРИ)

**Книшов Г.В., Панічкін Ю.В., Сало С.В., Гаврилишин А.Ю., Аксьонов Є.В., Берестовенко В.С.,
Лебедева Є.О., Фанта С.М., Гуменюк Б.М., Береговий О.А.**

Згідно із сучасними уявленнями про патогенез гострого коронарного синдрому з підйомом сегмента ST, єдиним ефективним методом лікування є рання реперфузійна терапія, що дозволяє обмежити розмір інфаркту шляхом усунення ішемічного ушкодження. При цьому боротьба з реперфузійним ушкодженням міокарда, що виникає внаслідок реваскуляризації (ефект оглушення міокарда, синдром no-reflow, виникнення реперфузійних аритмій), є найважливішим напрямом у лікуванні гострого коронарного синдрому з підйомом сегмента ST. Таким чином, запобігання реперфузійному ушкодженню є актуальним питанням сучасної інтервенційної кардіології і потребує розробки і впровадження нових методів захисту міокарда.

Ключові слова: *гострий коронарний синдром з підйомом сегмента ST, реваскуляризація, інтервенційна кардіопротекція, реперфузійне ушкодження.*

THE TOPICAL QUESTIONS OF INTERVENTION CARDIOPROTECTION IN ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST SEGMENT ELEVATION (ACCORDING TO THE LITERATURE)

**Knyshev G.V., Panichkin Yu.V., Salo S.V., Gavrylyshyn A.Yu., Aksenov E.V., Berestovenko V.S.,
Lebedeva E.O., Fanta S.M., Gumenyuk B.N., Beregovoy A.A.**

According to the modern concepts of the pathogenesis of acute coronary syndrome with ST segment elevation, the only effective method treatment is early reperfusion therapy to limit infarct size by eliminating ischemia. At the same time, myocardial reperfusion injury, resulting from revascularization (“stunning”, “no-reflow”-syndrome, reperfusion arrhythmias) is an important direction of treatment of acute coronary syndrome. Thus, prevention of reperfusion injury, is the topical problem modern interventional cardiology and requires the development and implementation of new methods of myocardial protection.

Key words: *acute coronary syndrome with ST segment elevation, revascularization, intervention cardioprotection, reperfusion injury.*