

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. М. ГОРЬКОГО

На правах рукописи



КОЛЕСНИКОВ ВАДИМ СЕРГЕЕВИЧ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕ- И
ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ АДЕНОЗИНОМ В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТМ МИОКАРДА
С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, ПОДЛЕЖАЩИХ ПЕРВИЧНОМУ
ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Экземпляр диссертации
идентичен другим
экземплярам, представленным
в диссертационный совет
Д 01.01.02

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

профессор

Ватутин Николай Тихонович

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 01.01.02, к.м.н., д.м.н.

В. Жукова

Донецк – 2018



ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВСТУПЛЕНИЕ..	4
ГЛАВА 1. РОЛЬ ПРЕ- И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОГО И РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
2.1. .. Общая характеристика материала	51
2.2. Методы исследования	58
СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ	
ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕ- И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ АДЕНОЗИНА НА ТЕЧЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В ГОСПИТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ	69
3.1. Влияние прекондиционирования аденозином на эффективность реперфузии и частоту развития феномена «no-reflow» при ЧКВ	70
3.2. Клиническая эффективность аденозина в профилактике реперфузионных нарушений ритма	72
3.3. Динамика маркеров некроза миокарда на фоне применения аденозина	78
3.4. Динамика сократительной функции миокарда на фоне использования аденозина	81
3.5. Госпитальная частота развития неблагоприятных кардиocereбральных событий и случаев ранней постинфарктной стенокардии на фоне применения аденозина	85
3.6. Влияние прекондиционирования аденозином на качество жизни больных и продолжительность госпитализации	88
ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕ- И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ	94

АДЕНОЗИНА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, ПОДЛЕЖАЩИХ ПЕРВИЧНОМУ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ	
4.1. Сравнительный анализ частоты и тяжести эпизодов ишемии миокарда при применении аденозина и стандартной терапии через 12 мес наблюдения	95
4.2. Динамика сократительной функции миокарда и выраженности клинических проявлений ХСН через 12 мес наблюдения	97
4.3. Сравнительный анализ качества жизни больных в группах через 12 мес наблюдения	99
4.4. Влияние аденозина на частоту развития комбинированного показателя МАССЕ и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам за 12 мес наблюдения	101
ГЛАВА 5. ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕ- И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АДЕНОЗИНА И ОПТИМИЗАЦИЯ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, ПОДЛЕЖАЩИХ ПЕРВИЧНОМУ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ	104
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	112
ВЫВОДЫ	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	135
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	138

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы

Несмотря на определённые успехи, достигнутые в профилактике и лечении кардиоваскулярной патологии, ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему лидирует в структуре заболеваемости и смертности экономически развитых стран. Ежегодно ИБС уносит жизни более 6,0 миллионов человек во всем мире, при этом одной из наиболее частых причин смерти является острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) [7, 41, 53].

В настоящее время краеугольным камнем ведения больных с ОИМпST является ранняя реперфузионная стратегия [14, 41, 48, 53]. Своевременная и успешная реваскуляризация инфаркт-зависимой артерии служит залогом ограничения размеров некроза сердечной мышцы, замедления процессов её ремоделирования и улучшения дальнейшего прогноза. Важность скорейшей реперфузии при инфаркте миокарда в настоящее время не подвергается сомнению, а реперфузионные методики (тромболизис, стентирование, ангиопластика) включены в современные стандарты оказания помощи больным острыми формами ИБС [41, 48].

В то же время известно, что внезапное возобновление перфузии в ишемизированном участке миокарда может приводить к увеличению масштабов повреждения сердечной мышцы, снижению её сократительной способности и появлению жизнеугрожающих аритмий [32, 34]. В последние годы такие неблагоприятные последствия интракоронарных вмешательств стали обозначать термином «малые повреждения миокарда». Другой проблемой современной эндоваскулярной хирургии является недостаточная перфузия ишемизированного участка сердечной мышцы после стентирования либо ангиопластики. Хотя выполнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в большинстве случаев ведет к

успешному восстановлению коронарного кровотока, до 40% пациентов не достигают полной реперфузии миокарда, несмотря на проводимое лечение [174]. Это явление определяется как феномен «no-reflow», а его возникновение после первичного ЧКВ при остром инфаркте миокарда (ИМ) трудно поддается коррекции и ассоциируется с ухудшением внутригоспитального и отдаленного прогноза [233].

Эффективные методы профилактики реперфузионных повреждений миокарда и предупреждения феномена «no-reflow» пока не разработаны, а клинические исследования в этой сфере носят единичный характер [32, 34, 36, 44]. В последние десятилетия было предложено большое количество кардиопротекторных методик с использованием циклоспорина, предсердного натрийуретического пептида, гипотермии, гипероксемической терапии. Однако большинство из предложенных подходов, направленных на предотвращение последствий ишемии / реперфузии, оказались сопряжены с низкой экспериментальной эффективностью и не могли быть перенесены в клиническую практику.

В то же время было показано, что сердечная мышца обладает удивительной природной способностью адаптироваться к ишемии и реперфузионному стрессу, которая реализуется через механизмы ишемического пре- и посткондиционирования [30]. Ишемическое преко́ндиционирование позволяет в некоторых случаях предотвратить развитие острого ИМ, а при его возникновении обеспечивает меньшие размеры зоны некроза, уменьшает вероятность появления аритмий, и предупреждает серьезные нарушения функции левого желудочка (ЛЖ) [32, 178].

Результаты исследований последних лет показали, что существует ряд фармакологических препаратов, способных инициировать и/или продлевать эффект ишемического пре- и посткондиционирования. Одним из наиболее перспективных направлений фармакологической кардиопротекции у

больных с острым ИМ представляется использование аденозина. В некоторых исследованиях внутривенное либо внутрикоронарное введение этого препарата наряду с проведением тромболитической терапии либо ЧКВ приводило к уменьшению объёма некротизированного миокарда и размера дефекта перфузии у пациентов с острым ИМ [69, 70]. Данные крупных мета-анализов свидетельствуют о том, что парентеральная терапия аденозином ассоциируется с уменьшением частоты возникновения новых случаев сердечной недостаточности и феномена «no-reflow» по сравнению с плацебо [109, 144].

Тем не менее, внутривенное либо внутрикоронарное применение аденозина лимитировано сложностью введения и дозирования препарата и необходимостью тщательного контроля показателей гемодинамики, а его эффективность ограничена быстрой деградацией препарата в кровеносном русле. Поэтому актуальным является поиск веществ подобных аденозину, но имеющих более благоприятный фармакокинетический профиль. В этом аспекте особый интерес представляют различные таблетированные аденозинсодержащие препараты, сочетающие в себе благоприятные фармакологические свойства жидких форм аденозина и удобство применения, в том числе возможность длительного назначения после ЧКВ. Дополнительное использование пероральных аденозинсодержащих препаратов в периоперационный период первичного ЧКВ у больных ОИМпST может способствовать повышению эффективности реваскуляризации миокарда, предупреждению реперфузионных осложнений и улучшению кардиоваскулярного прогноза.

Степень разработанности темы. Несмотря на довольно большое количество экспериментальных и клинических исследований, посвященных эффективности внутривенного и внутрикоронарного применения аденозина при ОИМпST, до настоящего времени не предпринималась попытка оценить влияние таблетированных форм препарата на течение и исход заболевания.

Кроме того, до сих пор не изучены отдаленные результаты применения фармакологического пре- и посткондиционирования аденозином у данной категории больных.

Исходя из вышеизложенного, сформулированы цель и задачи данного исследования.

Цель работы: повышение эффективности лечения и улучшение прогноза у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подлежащих первичному чрескожному коронарному вмешательству, путем фармакологического пре- и посткондиционирования с использованием аденозина.

Задачи исследования:

1. Установить влияние фармакологического пре- и посткондиционирования аденозином, применяемым в дополнении к стандартной терапии больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, на эффективность реваскуляризации и частоту развития реперфузионного повреждения миокарда при первичном чрескожном коронарном вмешательстве.

2. Проанализировать структурно-функциональное состояние миокарда, частоту возникновения и выраженность сердечной недостаточности на фоне применения аденозина в госпитальном и отдаленном периоде заболевания.

3. Определить влияние фармакологической кардиопротекции аденозином на риск развития эпизодов ишемии миокарда, качество жизни и продолжительность госпитализации больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

4. Оценить эффективность аденозина в уменьшении риска кардиоваскулярных событий и смертности пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в ближайшем и отдаленном периоде заболевания.

5. Выявить факторы, влияющие на эффективность фармакологического пре- и посткондиционирования аденозином, и оптимизировать его применение у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подлежащих первичному чрескожному коронарному вмешательству.

Объект исследования: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Предмет исследования – эффективность реваскуляризации, реперфузионное повреждение миокарда, клиническое течение и исходы острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, продолжительность госпитализации и качество жизни больных на фоне применения фармакологического пре- и посткондиционирования аденозином и стандартной терапии.

Методы исследования: клинические (анализ жалоб, анамнеза заболевания, сопутствующей патологии, объективный осмотр больного, определение класса острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip, класса хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA, оценка качества жизни с помощью опросника EQ-5D, анализ частоты развития комбинированного показателя МАССЕ и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам), лабораторные (общеклинические исследования, определение уровня тропонина Т), инструментальные (коронароангиография, стандартная электрокардиография (ЭКГ), ЭКГ-мониторинг, холтеровское мониторирование ЭКГ, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ)), статистические (определение критериев Стьюдента, χ^2 , Шапиро-Уилки, Вилкоксона, Шеффе, Даннета и Данна; однофакторный и многофакторный регрессионный анализ, анализ таблиц сопряженности, расчет углового преобразования Фишера, отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ)).

Научная новизна работы

В проведенной работе:

- впервые разработан способ фармакологического пре- и посткондиционирования с использованием аденозина, применение которого позволяет снизить риск развития реперфузионного повреждения миокарда, способствует уменьшению выраженности ремоделирования и улучшению сократительной функции ЛЖ, сопровождается улучшением качества жизни, снижением частоты ишемических эпизодов и повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам у пациентов с ОИМпST, подлежащих первичному ЧКВ;

- получены дополнительные сведения о клинико-демографических факторах, влияющих на эффективность фармакологического преко́ндиционирования: установлено, что независимыми предикторами низкой эффективности аденозина являются возраст старше 60 лет, сопутствующий сахарный диабет (СД), нарушение функции почек, ранее перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), низкая фракция выброса (ФВ) ЛЖ и длительное время от начала ангинозного приступа до реваскуляризации;

- впервые у пациентов с ОИМпST, подлежащих первичному ЧКВ, разработана математическая модель прогнозирования эффективности фармакологического преко́ндиционирования аденозином;

- впервые доказана эффективность аденозина в улучшении отдаленного кардиоваскулярного прогноза и снижении смертности у тщательно отобранных категорий пациентов с ОИМпST – лиц с предполагаемой высокой эффективностью.

Теоретическая и практическая значимость работы

Внедрение в широкую клиническую практику предложенного способа фармакологического пре- и посткондиционирования с использованием аденозина у пациентов с ОИМпST, подлежащих первичному ЧКВ, позволяет снизить риск развития реперфузионного повреждения миокарда, способствует уменьшению выраженности ремоделирования и улучшению сократительной функции ЛЖ, сопровождается улучшением качества жизни,

снижением частоты ишемических эпизодов, клинически выраженной ХСН и повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам. Применение разработанной методики фармакологического пре- и посткондиционирования у категории пациентов с высокой прогнозируемой эффективностью лечения, помимо указанных благоприятных эффектов, ассоциируется с улучшением ближайшего и отдаленного кардиоваскулярного прогноза.

Включение в педагогических процесс в медицинских ВУЗах полученных сведений о роли аденозина как триггера пре- и посткондиционирования будет способствовать расширению существующих представлений о механизмах и способах кардиопротекции при ОИМпST.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Фармакологическая кардиопротекция с использованием аденозина у пациентов с ОИМпST эффективна в профилактике реперфузионного повреждения миокарда при первичном ЧКВ.
2. Применение аденозина у больных ОИМпST в периоперационный период ЧКВ и в течение последующих 12 мес приводит к стойкому улучшению сократительной функции миокарда, замедлению процессов ремоделирования ЛЖ и снижению риска развития клинически выраженной ХСН.
3. Фармакологическое пре- и посткондиционирование аденозином при ОИМпST сопровождается снижением частоты развития клинически выраженной и бессимптомной ишемии миокарда, повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и улучшением качества жизни пациентов.
4. Влияние фармакологического преко́ндиционирования при ОИМпST на ближайший и отдаленный кардиоваскулярный прогноз зависит от исходной клинико-демографической характеристики пациента. Возраст старше 60 лет, сопутствующий СД, нарушение функции почек, ранее перенесенный ИМ, низкая ФВ ЛЖ и длительное время

от начала ангинозного приступа до реваскуляризации являются независимыми предикторами низкой эффективности лечения.

5. Дополнительное назначение аденозина больным с прогнозируемой высокой его эффективностью позволяет получить бóльшие преимущества от лечения по сравнению с общей популяцией пациентов с ОИМпST и достичь более значимого улучшения ближайшего и отдаленного кардиоваскулярного прогноза.

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы диссертационной работы внедрены в практику лечебных учреждений – отделения рентгенэндоваскулярной хирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака г. Донецка, отделения неотложной кардиологии Донецкого клинического территориального медицинского объединения, а также в педагогический процесс кафедры госпитальной терапии и кафедры общей практики, семейной медицины ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертационной работы представлены на VI и V Конгрессах «Сердечная недостаточность» (Москва, 2011; 2012), XIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012), XIII и XIV Национальных конгрессах кардиологов Украины (Киев, 2012), Национальном конгрессе кардиологов Украины (Киев, 2013), Всеукраинской научно-практической конференции «Вклад молодых специалистов в развитие медицинской науки и практики» (Харьков, 2011), Российских национальных конгрессах кардиологов (Москва, 2012; Санкт-Петербург, 2013), XI Съезде кардиологов Юга России (Ростов-на-Дону, 2012), Научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической кардиологии» (Донецк, 2012), V Национальном конгрессе «Человек и лекарства» (Киев, 2012), VII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2012), III съезде работников

скорой и неотложной медицинской помощи «Острые неотложные состояния в практике врача: диагностика, лечение, профилактика» (Киев, 2012).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 6 статей в журналах, рецензируемых ВАК Украины, РФ и ДНР, 1 патент на полезную модель.

ГЛАВА 1

РОЛЬ ПРЕ- И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКИХ И РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ СЕРДЦА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирает больше людей, чем от любой другой причины во всем мире. Исследование Global Burden of Disease классифицировало ИБС как основную причину глобальной смертности, ответственную за 1,4 и 5,7 миллиона смертей в развитых и развивающихся регионах соответственно. Каждый год более 3,0 миллиона человек переносят ОИМпST [239].

Лечение ИБС вступило в новую эпоху, когда стали доступными технологии, позволяющие восстанавливать кровоток в коронарных артериях в случае его ограничения либо полного отсутствия. Важность скорейшей реперфузии миокарда при инфаркте миокарда в настоящее время не подвергается сомнению, а реперфузионные методики (тромболизис, стентирование, ангиопластика) включены в современные стандарты оказания помощи больным инфарктом миокарда [14, 41, 48, 53]. Широкое внедрение в клиническую практику ранней реперфузионной стратегии позволило достигнуть существенного снижения смертности больных с ИМ и улучшения качества их жизни [48].

В то же время известно, что внезапное возобновление перфузии в ишемизированном участке миокарда может приводить к увеличению масштабов повреждения сердечной мышцы, снижению её сократительной способности и появлению жизнеугрожающих аритмий. В последние годы такие неблагоприятные последствия интракоронарных вмешательств стали обозначать термином «малые повреждения миокарда». Эти повреждения, как

правило, не имеют каких либо специфических клинических признаков и диагностируются при повышении уровня кардиоспецифических ферментов либо возникновении тяжелых реперфузионных нарушений ритма [30, 32].

Другой проблемой современной эндоваскулярной хирургии является недостаточная перфузия ишемизированного участка сердечной мышцы после стентирования либо ангиопластики. Хотя ЧКВ в большинстве случаев успешно восстанавливают коронарный кровоток, до 40% пациентов не достигают полной реперфузии миокарда, несмотря на проводимое лечение [32, 174]. Это явление определяется как феномен «no-reflow». Развитие «no-reflow» после первичного ЧКВ при ОИМ трудно поддается коррекции и ассоциируется с ухудшением внутригоспитального и отдаленного прогноза.

Эффективные методы профилактики реперфузионных повреждений миокарда и предупреждения феномена «no-reflow» пока не разработаны, а клинические исследования в этой сфере носят единичный характер [34, 36]. В последние десятилетия было предложено большое количество кардиопротекторных методик с использованием циклоспорина, предсердного натрийуретического пептида, гипотермии, гипероксемической терапии. Однако большинство из предложенных подходов, направленных на предотвращение последствий ишемии / реперфузии, к сожалению, оказались сопряжены с низкой экспериментальной эффективностью и не могли быть перенесены в клиническую практику.

Тем не менее, в последнее время было показано, что сердечная мышца обладает удивительной природной способностью адаптироваться к ишемии и реперфузионному стрессу, которая реализуется через механизмы ишемического пре- и посткондиционирования [30]. В этой связи возникло предположение, что более детальное познание молекулярных механизмов данного феномена позволило бы применять его при остром инфаркте миокарда.

Под термином «ишемическое прекондиционирование» подразумевают феномен метаболической адаптации миокарда к ишемии, развивающийся после повторяющихся кратковременных эпизодов снижения коронарного кровотока и приводящий к устойчивости мышцы сердца к последующей более длительной ишемической атаке [19]. Этот процесс развивается до момента выраженного снижения либо прекращения кровотока в коронарной артерии. Посткондиционированием называют процесс воссоздания аналогичных условий, но уже после восстановления кровотока в инфарктзависимой артерии [39, 44]. Оба вышеуказанных механизма по своей сути являются одним целым адаптационным процессом, разграниченным лишь временными рамками. Согласно данным литературы [32, 178] ишемическое прекондиционирование позволяет в некоторых случаях предотвратить развитие ИМ, а при его возникновении обеспечивает меньшие размеры зоны некроза, уменьшает вероятность появления аритмий, в том числе и реперфузионных, предупреждает серьезные нарушения функции ЛЖ.

История

Впервые феномен ишемического прекондиционирования был обнаружен R. Lange et al. в 1984 г. [179], которые в эксперименте показали, что содержание аденозинтрифосфатаз (АТФ) в миокарде после повторных коротких периодов ишемии снижается в меньшей степени, чем при однократном эпизоде. В 1986 г. С.Е. Murry et al. [193] описали влияние предшествующей преходящей ишемии (продолжительностью 5 мин) на течение ИМ. В частности, было отмечено, что размер зоны некроза миокарда при последующей окклюзии коронарной артерии экспериментального животного (собаки) был на 25% меньше по сравнению с группой контроля. Для обозначения этого феномена авторы предложили использовать термин «ишемическое прекондиционирование».

В 1991 г. М. V. Cohen et al. [112] установили, что для активации ишемического прекондиционирования необходима стимуляция

аденозиновых рецепторов A₁, а использование их антагонистов блокирует его запуск. Так был обнаружен один из основных триггеров этого процесса – аденозин. Позднее были открыты два других механизма запуска ишемического preconditionирования – с участием брадикинина и опиоидов.

Протективный эффект ишемического preconditionирования у человека был выявлен в процессе субанализа результатов клинического исследования TIMI-4 (1995 г.) [213], показавшем, что пациенты, страдавшие стенокардией до развития ИМ, имели меньшие размеры зоны некроза и более благоприятный клинический исход заболевания. В частности, частота развития тяжелой сердечной недостаточности или кардиогенного шока у них составляла 1%, в то время как в контрольной группе (без признаков стенокардии до ИМ) – 7% ($p=0,006$). Эти данные были подтверждены и в исследовании TIMI-9B (1998 г.) [178], в котором у пациентов с предшествующей стенокардией было меньше сердечно-сосудистых событий в первые 30 сут после развития ИМ и отмечалась тенденция к более низкому уровню креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови по сравнению с контрольной группой. В дальнейшем и другие клинические исследования [113, 160] подтвердили благоприятное влияние предшествующей ИМ стенокардии на его течение.

Ранее полагали [193], что кардиопротективный эффект ишемического preconditionирования проявляется немедленно после очередного эпизода ишемии и затем через 1–2 ч ослабевает. Однако позже было показано [218], что через 12–24 ч он возобновляется и продолжается до 72 ч (хотя и в менее выраженной форме). Эта поздняя (отдаленная) фаза сопротивления ишемическому повреждению миокарда получила название «второго окна защиты» (second window of protection – SWOP) в отличие от раннего «классического» ишемического preconditionирования.

Несомненным достижением в изучении механизмов эндогенной кардиопротекции стала экспериментальная работа Zhao L. Z. et al. (2003)

[264], показавшая, что серия последовательных коротких циклов окклюзии / открытия просвета коронарной артерии, производимых уже после того, как был смоделирован ИМ и выполнена реперфузия ишемизированных тканей, приводит к существенному уменьшению зоны некроза и более полному восстановлению кровотока. Этот феномен, получивший название посткондиционирования, был признан ещё одним способом защиты миокарда, непременным условием эффективности которого было его проведение в первые часы ИМ. В последствии были описаны [116] и многие другие эффекты посткондиционирования — предотвращение злокачественных нарушений ритма, вызванных реперфузией, сохранение функционального состояния эндотелия коронарных сосудов, предотвращение апоптоза кардиомиоцитов. Исследователи предположили, что феномен посткондиционирования с успехом может быть использован в клинической практике в процессе восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии при ЧКВ

Механизмы пре- и посткондиционирования

Несмотря на почти двадцатилетнюю историю исследований в области ишемического пре- и посткондиционирования, механизм реализации защиты миокарда при данных феноменах остается не вполне понятным. Согласно современным представлениям [102, 104, 178] в каждом из процессов условно выделяют три последовательных этапа: триггерный — восприятие стимула, сигнальный — его передача ферментами-медиаторами и эффекторный, или заключительный — воздействие на клеточные мишени, ответственные за защиту миокарда посредством белков-эффекторов. Вещества, играющие ключевую роль на этих этапах, по большей части, являются общими как для пре-, так и для посткондиционирования, что также указывает на целостность данного защитного феномена.

Первый этап, или триггеры пре- и посткондиционирования

В основе первого этапа лежит накопление в сердечной мышце под воздействием коротких последовательных эпизодов ишемии определённых веществ-триггеров [121, 151]. На протяжении последних 15-20 лет в экспериментальных исследованиях было выявлено большое число веществ-триггеров, выделяющихся из кардиомиоцитов и клеток эндотелия в ответ на короткие эпизоды ишемии/реперфузии, обладающих кардиопротекторными свойствами. Триггеры делятся на две группы: рецептор-зависимые и независимые. К первой группе относят вещества (опиоиды, норадреналин, аденозин, брадикинин и др.), инициирующие процесс путём активации специфических рецепторов на мембране кардиомиоцитов, ко второй (активные формы кислорода (АФК), ионы кальция, оксид азота и др.) – агенты, воздействующие на эндотелий, ионные каналы мембран клеток сердца и сосудов. По происхождению триггеры могут быть эндогенными и экзогенными (таблица 1.1).

Наиболее изученными веществами-триггерами являются аденозин, брадикинин, опиоиды, эритропоэтин, серотонин, адренергические и мускариновые агонисты [26, 251]. Особый интерес представляет возможность триггеров инициировать кардиопротекторные механизмы при условии своевременного применения (до начала острой ишемии либо сразу после реперфузии). Соответственно, эффективность кардиопротекторного действия некоторых триггеров может варьировать в зависимости от временного интервала, в котором вещество-индуктор пре- и посткондиционирования было задействовано. К примеру, запуск механизмов пре- и посткондиционирования опиоидами осуществляется только при условии соблюдения строгого временного интервала, даже небольшое отклонение от которого приводит к нивелированию защитных свойств данных процессов [3].

Таблица 1.1.

Классификация триггеров ишемического preconditionирования

ЭНДОГЕННЫЕ	Аденозин	РЕЦЕПТОР-ЗАВИСИМЫЕ
	Опиоиды	
	Норадреналин	
	Брадикинин	
	Серотонин	
	Ацетилхолин	
ЭНДОГЕННЫЕ	NO	РЕЦЕПТОР-НЕЗАВИСИМЫЕ
	Цитокины IL-1B, IL-2	
	TNF- α	
	АФК	
	Ионы кальция	
ЭКЗОГЕННЫЕ	Липополисахарид (бактериальный эндотоксин)	РЕЦЕПТОР-НЕЗАВИСИМЫЕ
	Монофосфолипид (MLA)	
	Активаторы K _{ATP} -каналов	

Примечание. IL-1B - интерлейкин-1B, IL-2- интерлейкин-2, TNF- α - фактор некроза опухоли- α , АФК – активные формы кислорода, K_{ATP} – АТФ-зависимые калиевые каналы.

Аденозин. Одним из наиболее важных и хорошо изученных рецептор-зависимых триггеров пре- и посткандиционирования является аденозин. В условиях острой ишемии и реперфузии аденозин вырабатывается в повышенном количестве [224]. Известно четыре подтипа рецепторов аденозина: A1, A2A, A2B и A3 [75, 82]. В экспериментальном исследовании на генетически модифицированных мышах было показано, что все четыре подтипа способствуют кардиопротекции: повышенная экспрессия каждого из указанных рецепторов ассоциировалась с улучшением восстановления функций миокарда после острой ишемии [94, 181]. Однако у животных с изолированной повышенной экспрессией генов, кодирующих A3-рецепторы развивалась выраженная гипертрофия миокарда, брадикардия, гипотония и систолическая дисфункция обоих желудочков [181]. Таким образом, необходимыми являются дополнительные генетические исследования с целью тщательного мониторинга уровня экспрессии рецепторов и оценки роли каждого из них у разных фенотипов.

Роль аденозина в кардиопротекции была также изучена с помощью фармакологических манипуляций [37]. Агонисты аденозиновых рецепторов эффективно уменьшали размер инфаркта миокарда при приеме внутрь либо до ишемии или сразу после реперфузии, что указывает на кардиопротекторные эффекты агонистов аденозиновых рецепторов [207]. В одном исследовании отмечалась тенденция к повышению эффективности аденозина при введении его сразу после реперфузии по сравнению с применением вещества до момента начала острой ишемии [114]. Было отмечено также, что для аденозина и агонистов его рецепторов существует строго ограниченное «временное окно» эффективности, составляющее не более 10 минут от момента восстановления кровотока [245, 249].

Кардиопротекторные свойства были отмечены в эксперименте и у селективного агониста рецептора A1, GR79236, при введении его как в преинфарктный период, так и после реперфузии [249]. Интересно, что

защитные свойства GR79236 были нивелированы в случае последующего применения селективного блокатора рецепторов A1, DPCPX [101, 249], что также указывает на непосредственную роль агониста аденозина в процессе эндогенной защиты миокарда. В последствии были изучены свойства неселективных агонистов рецепторов аденозина, таких как AMP 579 и NECA (активаторы A1, A2A рецепторов), применение которых на протяжении 30 минут до момента наступления острой ишемии ассоциировалось с ограничением зоны некроза миокарда, сохранением контрактильной функции миокарда и улучшением выживаемости экспериментальных животных.

Несмотря на то, что роль аденозина и агонистов его рецепторов в процессах пре- и посткондиционирования является наиболее подробно изученной, в настоящий момент нет общепринятого мнения о том, какие рецепторы аденозина способствуют кардиопротекции в разных фазах ишемии/реперфузии. Вероятнее всего, полученные в исследованиях результаты являются настолько дисперсными по причине разнообразия фенотипов экспериментальных животных, проявляющегося в различной степени выраженности тех или иных подтипов рецепторов аденозина.

Брадикинин. По данным исследований, концентрация брадикинина повышается в крови во время и после острого ишемического повреждения [188]. На сегодняшний день известно два типа рецепторов брадикинина, расположенных на поверхности кардиомиоцитов – B1 и B2 [194]. В эксперименте на лабораторных крысах было отмечено четырёхкратное увеличение количества B1 рецепторов в миокарде левого желудочка в ответ на острое нарушение коронарного кровотока, эта же закономерность в последующем была установлена и для B2 рецепторов [236, 255]. Другим веским доказательством участия брадикинина в эндогенной защите миокарда стало отсутствие развития прекондиционирования у лабораторных трансгенных мышей, лишённых B2 рецепторов [90]. Применение брадикинина за 15 мин до начала ишемии, продолжающееся до момента

реперфузии было сопряжено с достоверным снижением концентрации МВ-фракции креатининфосфокиназы в миокарде лабораторных свиней а также с положительной динамикой на ЭКГ [127]. Введение брадикинина за 5 мин до окклюзии коронарной артерии также позволяло уменьшать размер некроза миокарда при моделировании острого инфаркта у лабораторных кроликов и мышей [89, 195, 258].

Применение блокатора рецепторов брадикинина, инкатибанта, препятствовало развитию феномена прекондиционирования [95]. В клиническом исследовании брадикинин успешно имитировал эффект ишемического прекондиционирования у пациентов, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику [88]. Другим перспективным вариантом реализации кардиопротекторных свойств брадикинина является подавление активности ферментов, ответственных за деградацию кининов. Эти ферменты представляют собой семейство кининовых пептидаз, которые включают в себя ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), нейтральную эндопептидазу (НЭП), кининазу I, карбоксипептидазы M, P и аминопептидазу [220]. Применение рамиприла, ингибитора АПФ, приводило к повышению концентрации брадикинина в миокарде лабораторных животных, подвергшихся острой ишемии с последующей реперфузией [82, 203]. Ингибирование АПФ или НЭП до момента реперфузии было также эффективно в отношении уменьшения размера инфаркта. Применение инкатибанта, в свою очередь снижало или полностью блокировало кардиопротекторный эффект от применения рамиприла или ингибиторов НЭП. Эти эффекты не связаны с блокадой рецепторов ангиотензина II, так как было установлено, что ни ангиотензин II, ни блокаторы его рецепторов (лозартан) не влияют на размер инфаркта миокарда [225].

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что защитный эффект брадикинина развивается в момент начала острого ишемического повреждения, и длится до момента реперфузии включительно, реализуя

таким образом феномен прекондиционирования. Тем не менее эффективность брадикинина при введении после момента реперфузии пока не определена.

Опиоиды. Результатом остро возникшей гипоксии миокарда также является повышение уровней эндогенных опиоидов [215]. Высокий уровень мРНК проэнкефалина в ткани миокарда желудочков лабораторных крыс, по сравнению с её уровнем в тканях органов других систем, указывает на то, что сердце может быть точкой приложения системы эндогенных опиоидов [55, 261]. Сегодня известно три типа опиоидных рецепторов – μ , κ и δ . На поверхности кардиомиоцитов были обнаружены только два типа – κ и δ [241]. Традиционно считается что μ -рецепторы отсутствуют в сердечной мышце, однако, последние исследования показывают, что они присутствуют на поверхности клеток трабекул предсердий. В некоторых исследованиях применение мет-5-энкефалина или лей-5-энкефалина, воздействующих на κ и δ рецепторы, приводило к уменьшению гибели ткани миокарда в условиях острой ишемии, чего не было отмечено в случае назначения β -эндорфинов, которые взаимодействуют в первую очередь с μ -опиоидными рецепторами [147]. В совокупности эти исследования подтверждают важную роль энкефалинов как эндогенной опиоидной системы в глобальных механизмах кардиопротекции.

По данным некоторых работ [146] морфин обладает защитными свойствами, проявляющимися в ограничении зоны некроза миокарда, при введении до момента реперфузии, что позволяет считать его триггером ишемического прекондиционирования. Отмечено, что морфин теряет свои свойства в случае, если он применяется спустя 10 сек после реперфузии [139]. В то же время, селективный необратимый агонист δ -рецепторов, фентанила изотиоцианат, достоверно уменьшал размеры инфаркта миокарда вне зависимости от того, в каком временном промежутке он был назначен [108]. Другой селективный δ -агонист, BW373U86, также способствовал

уменьшению зоны некроза при введении спустя 5 мин после восстановления кровотока в искусственно окклюзированной артерии [139]. Антагонист опиоидных рецепторов, налоксон, применяемый на фоне стимуляции опиоидами процесса preconditionирования, снижал защитный эффект последнего [108]. Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод о наличии прямой связи между опиоидами и процессами эндогенной кардиопротекции.

Эритропоэтин. Ведение эритропоэтина лабораторным мышам во время реперфузии оказывало положительный эффект на гемодинамические показатели ЛЖ, которые оценивались спустя неделю после моделирования ИМ [122]. Также его применение приводило к уменьшению размеров некроза миокарда у кроликов [66]. Эритропоэтин, вводимый через 5 минут после реперфузии также редуцировал размер инфаркта, как и при введении за 2 часа до ишемии [252]. В экспериментальных исследованиях на изолированных сердцах лабораторных животных эритропоэтин оказывал инфаркт-лимитирующее действие при введении незадолго до реперфузии [135]. В данном эксперименте эритропоэтин использовался в дозах от 1000 до 5000 ЕД / кг, однако, исходя из результатов исследования может быть клинически оправданным применение более низких доз (100 ЕД / кг).

Установлено, что рецепторы эритропоэтина расположены на поверхности кардиомиоцитов всех участков миокарда [136]. Однако в настоящий момент ещё не проводилось исследований, оценивающих влияние блокады рецепторов эритропоэтина на процесс пре- и посткондиционирования.

Адреноблокаторы. Роль адренергических рецепторов в процессах внутренней защиты миокарда также невозможно переоценить. На поверхности миокарда расположены α_1 , β_1 , β_2 и β_3 -адренорецепторы [99]. В эксперименте с трансгенными мышами, лишёнными β_2 -адренорецепторов, отмечалось отсутствие инициации феномена ишемического preconditionирования [254]. В то же время чрезмерная экспрессия β_2 -

адренорецепторов у трансгенных мышей ассоциировалась с усугублением ишемического повреждения, что обусловлено хронической гиперактивацией данной группы рецепторов и истощением каналов передачи ферментативного сигнала [119]. В одном исследовании использование изопротеренола во время реперфузии улучшало как региональную, так и глобальную сократительную функцию миокарда. Тем не менее ограничения размера инфаркта при этом не наблюдалось, что, по-видимому, было связано с довольно длительным (2 часа) периодом предшествующей ишемии [92]. Применение адреноблокаторов с целью коррекции последствий реперфузионного синдрома является многообещающим направлением. Использование селективных блокаторов β 1-адренорецепторов, бисопролола и метопролола приводило к значительному снижению размера инфаркта [86, 115]. Неселективный антагонист β -адренорецепторов, антагонист α 1-адренорецепторов и ингибитор свободных радикалов, карведилол, показал более высокую эффективность в ограничении масштабов поражения миокарда, сохранения контрактильной функции и предотвращении реперфузионных аритмий по сравнению с селективными блокаторами β 1-адренорецепторов, что отчасти можно объяснить наличием антиоксидантных свойств у карведилола. Кардиопротекторные свойства были также отмечены и у активатора α 1-адренорецепторов, норадреналина, использование которого в эксперименте до момента воссоздания окклюзии коронарной артерии приводило к более быстрому восстановлению сократительной функции миокарда, уменьшению количества реперфузионных осложнений, что можно расценивать как запуск процесса прекондicionирования [166]. Кардиопротекторные эффекты норадреналина были нивелированы после назначения селективных блокаторов α 1-адренорецепторов у кроликов и крыс [131].

Ацетилхолин. В экспериментальном исследовании было доказано, что при ИМ в сердечной мышце существенно возрастает концентрация

ацетилхолина по сравнению с исходным уровнем [131]. Кроме этого, ацетилхолин, введенный до момента острой ишемии достоверно имитирует эффект ишемического preconditionирования у собак и кроликов [250, 262]. В исследовании Thornton J.D. et al. [250] инфузия ацетилхолина, которая была начата после начала ишемии и продолжающаяся до момента реперфузии уменьшала размеры инфаркта не так эффективно, как при инициации ишемического preconditionирования. Эта работа также показала, что антагонист мускариновых рецепторов, атропин, не влияет на развитие данного феномена. В целом, роль мускариновых рецепторов и их агонистов в кардиопротекции ещё недостаточно изучена и является предметом дальнейшего исследования.

Активные формы кислорода. Говоря о сигнальных системах пре- и посткондиционирования нельзя не отметить роль АФК в процессе инициации защитных механизмов миокарда [35]. Ранее считалось, что АФК выступают скорее в роли конечного звена пре-/посткондиционирования, которое, образовавшись в процессе каскада биохимических реакций, инициированных веществами-триггерами, по принципу обратной отрицательной связи тормозит чрезмерную выработку АФК, характерную для реперфузионного периода [83]. Однако, поскольку такие средства, как брадикинин и опиоиды преимущественно оказывают кардиопротекторное действие при введении во время реперфузии, можно предположить, что эти агенты лишь генерируют некое начальное количество АФК, которые в свою очередь инициируют процессы пре- и посткондиционирования. Однако эти данные требуют уточнения по нескольким причинам: весомые различия в качественном составе АФК и антиоксидантных систем у разных видов лабораторных животных и человека; недостаток информации касающейся взаимодействия АФК и ферментов-мессенджеров, ответственных за передачу сигнала.

Установлено, что в процессе восприятия сигнала на рецепторном уровне возможны различные взаимодействия рецепторов между их

различными подтипами и классами [97]. Принимая это во внимание, ряд исследователей указывают на наличие перекрестных помех в процессе восприятия сигнала от веществ-триггеров. Например, блокада δ -опиоидных рецепторов блокирует защитный эффект агонистов A1-рецепторов аденозина, и, кроме того, отмечается снижение эффективности от применения морфина и фентанила с кардиопротекторной целью на фоне применения антагонистов A1-рецепторов аденозина [175, 205]. Инфарк-т-лимитирующий эффект карведилола также снижался на фоне введения антагониста A1-рецепторов аденозина [93]. Показано также, что между агонистами κ -опиоидных и β -адренергических рецепторов также имеет место взаимная отрицательная связь [110]. Важность изучения теории «перекрестных помех» в кардиопротекции очевидна и требует дальнейшего глубокого изучения.

Второй этап, или мессенджеры пре- и посткондиционирования

Передача сигнала от рецепторов к клеточным мишеням кардиопротекции осуществляется системой медиаторов ферментативной природы [117, 237]. За последние годы был достигнут значительный прогресс в изучении сигнальных путей, которые передают стимул с клеточной поверхности на внутриклеточные белки-эффекторы, непосредственно реализующие феномен преко́ндиционирования. Большинство из этих путей связаны с активацией разнообразных ферментативных каскадов.

Мессенджеры преко́ндиционирования. В процессе преко́ндиционирования задействованы ферменты различной природы: протеинкиназы, тирозинкиназы, фосфатидилинозитол-3-киназа и другие.

Протеинкиназы. Наиболее изученным мессенджером преко́ндиционирования на сегодняшний день является протеинкиназа C (ПКС) [164, 217]. Исследования выявили 11 изоформ ПКС [83, 84], которые были классифицированы следующим образом: 1) классические или традиционные ПКС (α , β_1 , β_2 , γ), которые активируются ионами кальция и

липидами (такими как диацилглицерол, фосфатидилсерин); 2) «новые» ПКС (δ , μ , θ , ϵ , η), активируемые исключительно липидами; 3) атипичные ПКС (λ , ι , ζ), активаторы которых пока остаются неизвестными.

В 1994 году Armstrong S. et al. [84] первыми указали на роль ПКС в качестве потенциального посредника защиты миокарда посредством ишемического preconditionирования, продемонстрировав, что применение ингибитора ПКС, кальпостина, приводило к исчезновению защитного эффекта preconditionирования. В последующих исследованиях, проведенных в лаборатории Ytrehus K. et al. [263] было показано, что запуск preconditionирования индуцирует перемещение ПКС из цитозоля к мембране кардиомиоцита и приводит к её активации.

Протеинкиназы G (ПКГ) являются цГМФ-зависимыми серин/треонин протеинкиназами [81]. Впервые они были рассмотрены в качестве потенциальных посредников ишемического preconditionирования в исследовании Sanada S. et al. [216], продемонстрировавшем, что уровни цГМФ существенно увеличиваются в миокарде, подвергнутому preconditionированию.

Имеются сведения об участии протеинкиназы A (ПКА) в процессе preconditionирования [148]. Особый интерес представляет информация, что ПКА может играть двойную роль в данном феномене: в случае её активации до момента окклюзии просвета артерии (временной интервал, соответствующий началу механизма preconditionирования) она играет благоприятную роль в кардиопротекции, однако в случае более поздней её активации, она оказывает диаметрально противоположное повреждающее действие на миокард [171].

Тирозинкиназы. К мессенджерам preconditionирования относят и ферменты семейства тирозинкиназ. В рамках процесса ишемического preconditionирования тирозинкиназы условно могут быть разделены на две группы: 1) киназы, самостоятельно выступающие в роли триггеров

вышеупомянутого феномена и активирующие соответствующие рецепторы на поверхности кардиомиоцитов; 2) тирозинкиназы, играющие роли медиаторов, участвующих в передаче сигнала с клеточной поверхности на конечные точки.

Maulik N. et al. [171] в эксперименте на крысах показали, что генистеин, антагонист тирозинкиназ, может блокировать защитное влияние на миокард ишемического preconditionирования. В экспериментах на изолированных свиных сердцах было установлено, что помимо классического пути передачи сигнала, тирозинкиназа участвует в его трансляции по дополнительным путям, что в конечном счёте реализуется в улучшение клинических исходов коронарных событий [212]. Imagawa I. et al. [159] продемонстрировали роль тирозинкиназы как потенциального медиатора дистанционного preconditionирования.

Механизмы, посредством которых тирозинкиназы инициируют кардиопротекцию до конца не ясны. Предполагают, что они могут быть связаны с последующей активацией митоген-активированных протеинкиназ (МАПК). К сфере влияния МАПК принято относить четыре основных ферментативных каскада, каждый из которых запускается серин/треонин протеинкиназой [260]. В состав МАПК входят: внеклеточнорегулируемые киназы массой 42 и 44-кДа (ERK1 / 2), p38, c-Jun NHP2 терминальные киназы (JNK), а также большая MAP 1 киназа (BMK1 или Erk5). Они передают внеклеточные сигналы к внутриклеточным мишеням с помощью активации различных внутриклеточных сигнальных путей, а также контролируют разнообразные интрацеллюлярные процессы. Следующим этапом в передаче сигнала является активация фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), которая в свою очередь фосфорилирует структурный компонент липидной мембраны, фосфатидилсерин-инозитол-4, 5-бисфосфат до фосфатидил-инозитол-3,4,5-трифосфата, активизируя таким образом разнообразные сигнальные пути, преимущественно регулируемые протеин-серин-треонинкиназой Akt,

ответственной за рост, выживаемость и миграцию клеток миокарда. В 2000 году Tong H. et al. [253] впервые продемонстрировали, что одним из важных этапов ишемического preconditionирования является активация PI3K-Akt каскада. Интересен тот факт, что при сопутствующем сахарном диабете, как было установлено в эксперименте на лабораторных крысах, ухудшается передача сигналов через PI3K-Akt путь, что требует усиления стимуляции рецепторов кардиомиоцитов для достижения необходимого уровня кардиопротекции [210].

Медиаторы посткондиционирования. Изучение медиаторных механизмов, обуславливающих процесс посткондиционирования, ведётся с меньшим успехом. На настоящий момент удалось установить участие в данном феномене PI3K-Akt каскада, Erk1/2, PKC, PKG. На сегодняшний день ведутся исследования, посвященные оценке роли JNK MAPK и p38 MAPK в трансдукции сигнала на белки-эффекторы. Важность этого открытия заключается в том, что благодаря фармакологической активации этих ферментативных каскадов появляется возможность использовать мощные кардиопротекторные свойства ишемического пре- и посткондиционирования без необходимости соблюдения строгих временных рамок [162].

Третий этап, или конечные точки приложения пре- и посткондиционирования

Следующим этапом процессов пре- и посткондиционирования является активация белков эффекторов, а именно митохондриальных и сарколеммальных K_{ATP} -каналов, NO-синтазы [111, 170, 198]. Следствием такой активации является открытие K_{ATP} -каналов сарколеммы и митохондрий клеток миокарда, предотвращение чрезмерного образования АФК, препятствование открытию специфических ионных каналов внутренней мембраны митохондрий, оптимизация метаболизма жирных кислот.

Особый интерес представляет роль АФК в процессе передачи и реализации ферментно-медиаторного сигнала. Образующиеся в умеренных количествах свободные радикалы могут служить как триггерами, так и эффекторами процессов пре- и посткондиционирования. Однако избыточное их образование является губительным и приводит к оксидативному стрессу и повреждению миокарда [223].

Стоит отдельно отметить роль специфических ионных каналов внутренней мембраны митохондрий (mPTP) в изучаемых процессах. Гипотеза об участии mPTP в процессе повреждения кардиомиоцитов в ходе ишемии/реперфузии была впервые предложена в лаборатории Crompton M. в конце 1980-х, где в ходе исследований было сделано несколько важных открытий. Во-первых, было установлено открытие mPTP наступает при воздействии повышенных концентраций ионов кальция, избыточного количества АФК, неорганического фосфата и при истощении запасов АТФ, то есть во время условий, возникающих при ишемии/реперфузии [117]. Во-вторых, показано, что блокаторы открытия mPTP (CsA и SfA) способны предотвращать развитие реперфузионных осложнений и имитировать процесс пре-/посткондиционирования [118].

В последующих исследованиях лаборатории Griffiths E.J. et Halestrap A.P. было продемонстрировано, что mPTP остаются закрытым во время ишемии миокарда и открываются только в момент восстановления кровотока в инфарктзависимой артерии [145]. Таким образом, mPTP стали позиционироваться в мировой литературе как мишени для кардиопротекции, о чем свидетельствует успешное применение фармакологических ингибиторов открытия mPTP. Их введение в момент реперфузии ассоциировалось с ограничением зоны некроза сердечной мышцы и предупреждением реперфузионного синдрома [150]. Значимая роль mPTP как посредников ишемического пре- и посткондиционирования, была окончательно подтверждена в исследованиях Baines C.P. et al. [184],

продемонстрировавших, что у трансгенных мышей, лишенных CYP-D, важного структурного компонента mPTP, вышеуказанные защитные механизмы не запускаются, делая миокард значительно более уязвимым перед острой гипоксией и её последствиями

Имеются сведения об участии в реализации протективных эффектов указанных процессов белков теплового шока [235], СО [98], ионов хлора [123], железа [152] и прочих биологически активных веществ, выступающих в роли конечных звеньев цепи.

Активация вышеперечисленных белков в конечном итоге приводит к ослаблению внутриклеточной перегрузки кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} , снижению сократительной способности миокарда и, соответственно его, потребности в энергии, стимулированию образования необходимого количества АФК и уменьшению выраженности оксидативного стресса, предотвращению отёка матрикса митохондрий, оптимизации синтеза АТФ, замедлению процесса апоптоза, стабилизации структуры мембран кардиомиоцитов.

Дистантное прекондиционирование

Феномен прекондиционирования миокарда наблюдается и в случае кратковременных ишемических эпизодов анатомически удаленных от сердца органов (скелетная мускулатура, почки, кишечник). Это явление получило название дистантного прекондиционирования [67]. Было показано [103], что пережатие бедренной артерии у крыс в течение 10 мин с последующей 30-минутной реперфузией улучшает микроциркуляцию в мышцах голени при последующей критической ишемии конечности. Инфаркт-лимитирующее действие наблюдается и при наложении жгута в течение 10 мин с последующей 20-минутной реперфузией при перевязке левой коронарной артерии [38].

Механизмы дистантного прекондиционирования в целом аналогичны таковым при локальном прекондиционировании [13, 62]. После первичного

ишемического эпизода запускается каскад реакций, вследствие которых индуцируется синтез оксида азота и экспрессия клеточных ферментов, служащих медиаторами отсроченной кардиопротекции. Включается многоуровневая система, представленная нейрогенным, гуморальным и внутриклеточным компонентами [17, 25, 196].

В настоящее время эффективность дистантного preconditionирования активно изучается исследователями в различных областях медицины [23, 61]. Этот метод практикуется не только при ИБС [246], но и при фибрилляции предсердий [130], оперативных вмешательствах на открытом сердце у взрослых [15, 67, 100, 133, 229] и детей [63], в челюстно-лицевой хирургии [12]. Он с успехом используется с целью нейропротекции [20, 85, 231], нефропротекции (в том числе для профилактики контраст-индуцированной и диабетической нефропатии) [39, 125, 158, 227, 228, 257], гепатопротекции [47, 191, 214], применяется в пульмонологии [56, 230], гастроэнтерологии [8, 56, 143] и офтальмологии [60, 96]. Перспективы дистантного preconditionирования могут быть довольно велики, поскольку эта процедура проста в выполнении, неинвазивна и не связана с прямым воздействием на патологически измененный орган.

Факторы, влияющие на эффективность кардиопротекции

В многочисленных исследованиях показано, что эффективность кардиопротекции при процессах пре- и посткондиционирования зависит от множества факторов, таких как демографические параметры, клиническое состояние пациента, сопутствующая патология, принимаемая терапия и др.

Пол. Эффективность ишемического preconditionирования сердца выше у женщин ввиду протекторного действия эстрогеновых гормонов [138].

Возраст. Результаты некоторых исследований [140, 185] показали, что между возрастом и способностью миокарда адекватно реагировать на preconditionирование существует определённая зависимость. В эксперименте на крысах [72] исследовалось влияние на миокард коротких (2

мин) периодов ишемии с последующим более длительным ограничением кровотока. Было установлено, что предшествующая ишемия способствовала более быстрому восстановлению функции ЛЖ после ИМ. Однако данная закономерность распространялась только на молодых и взрослых особей, у старых же масштаб поражения и последствия ИМ были более выраженными.

В клинических наблюдениях у пациентов старшей возрастной группы вне зависимости от частоты и продолжительности эпизодов индуцируемой ишемии кардиомиоциты также сохраняли уязвимость к острой нехватке кислорода. Так, Abete P. et al. [73] в исследовании с участием более 500 пациентов обнаружили, что у молодых людей, отмечавших наличие стенокардии до развития ИМ, имело место снижение риска развития кардиогенного шока, застойной сердечной недостаточности и также уменьшение внутригоспитальной смертности по сравнению с группой лиц того же возраста без ангинозных приступов. Однако после 65 лет наличие прединфарктной стенокардии не способствовало снижению риска осложнений и смерти, что свидетельствовало об угнетении с возрастом процессов ишемического preconditionирования в миокарде [73].

Предполагают [73, 185, 232, 242], что по мере старения, в миокарде возникают изменения в строении и функционировании рецепторов, сигнальных систем и эффекторов, участвующих в формировании механизма пре- и посткондиционирования, что и приводит к снижению эффективности кардиопротекции.

Сопутствующая патология. Согласно данным литературы [113, 172, 206, 209, 221, 259] при некоторых патологических состояниях и заболеваниях, таких как дислипидемия, атеросклероз, ожирение, метаболический синдром, СД, артериальная гипертензия (АГ) эффективность ишемического preconditionирования может уменьшаться. Так, в эксперименте [122] и клинике было установлено, что в условиях гипергликемии, обусловленной СД, ишемическое preconditionирование не

запускается или недостаточно выражено, чтобы обеспечивать защиту миокарда. Предполагают, что основным механизмом этого является вызванная гипергликемией дисфункция ферментов, ответственных за передачу сигнала на белки-эффекторы ионных каналов клеточной и митохондриальной мембран.

В то же время в литературе встречаются данные [202], свидетельствующие, что на ранних стадиях СД естественные кардиопротективные механизмы более активны, но этот адаптивный эффект быстро истощается, и миокард становится крайне чувствительным к ишемии, а феномен ишемического прекондиционирования не запускается.

Установлено [51], что сахароснижающие препараты, в частности, производные сульфонилмочевины, способны вызывать резистентность к прекондиционированию. Эти препараты закрывают K_{ATP} -каналы не только в поджелудочной железе (тем самым иницируя выброс инсулина и проявляя свое сахароснижающее действие), но и в сердце, блокируя защитный механизм ишемического прекондиционирования. Стоит отметить, что такая избирательность характерна не для всех производных сульфонилмочевины, а только для препаратов первого поколения. Препараты последующих поколений имеют более высокую селективность и гораздо меньше влияют на миокард.

При оценке влияния дислипидемии/атеросклероза на феномен прекондиционирования были получены противоречивые данные [157]. В одних работах было установлено негативное влияние гиперхолестеринемии на кардиопротекцию, в других – независимость защитных механизмов от уровней липидов крови. Тем не менее, наиболее аргументированной остаётся точка зрения, подтверждающая отрицательное воздействие нарушения липидного обмена на прекондиционирование. Известно, что в состав мембраны кардиомиоцитов входят фосфолипиды, прешественники которых (липопротеиды высокой плотности) циркулируют в плазме и входят в состав

общего липидного профиля. Поскольку мембрана принимает участие в передаче сигнала со специфических рецепторов, расположенных на её поверхности, нарушение её структуры по причине дефицита «строительного материала» снижает или полностью нивелирует [80] эффект прекондиционирования. Показано, что применение препаратов, снижающих уровень холестерина (статинов) приводит к повышению защитного потенциала миокарда.

Результаты изучения влияния АГ на исследуемый феномен также неоднозначны. Так, в ходе эксперимента [126] на гипертензивных крысах было установлено, что нормализация артериального давления (АД) приводила к увеличению эффективности ишемического прекондиционирования.

Вместе с тем в другой экспериментальной работе [120] было показано, что ишемическое прекондиционирование сохраняло кардиопротекторный эффект у животных с АГ.

Физические упражнения. Известно [124, 161], что регулярная физическая активность является методом профилактики ишемического поражения сердца, снижает общий сердечно-сосудистый риск и выступает активатором метаболических процессов в миокарде. Во время выполнения привычных и легко переносимых упражнений повышается нагрузка на сердечную мышцу и, соответственно, возрастает её потребность в кислороде и энергетических субстратах. Возросшие потребности восполняются за счёт коронарной дилатации и интенсификации обменных процессов. Однако при увеличении нагрузки сверх переносимой возникает ишемия вследствие несоответствия между поставкой и потребностью в кислороде. Ишемия в свою очередь индуцирует высвобождение брадикинина, аденозина, монооксида азота, эндогенных опиоидов. Эти вещества активируя специфические сигнальные пути, готовят миокард к последующим, более

длительным эпизодам ишемии, что, по сути, и представляет собой ишемическое прекондиционирование [79].

В эксперименте [142] на животных увеличение физической нагрузки приводило к открытию K_{ATP} -каналов митохондрий, повышению выработки антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы, Ca^{2+} -связывающих белков и других субстанций, препятствующих перегрузке Ca^{2+} ишемизированных кардиомиоцитов и повреждению сердечной мышцы.

В другом экспериментальном исследовании [204] была оценена роль физических нагрузок в защите ишемизированного и подвергнутого реперфузии миокарда от злокачественных желудочковых аритмий. У собак был смоделирован ИМ с последующей реперфузией, причём часть из них предварительно подверглась нагрузке на тредмиле в течении 21 мин с постепенным увеличением скорости и угла наклона дорожки. В результате, у животных, получивших нагрузку, число случаев возникновения жизнеопасных желудочковых аритмий оказалось существенно ниже, чем в контрольной группе. Одновременно с этим регистрировалось повышение содержания в ткани миокарда триггеров прекондиционирования, что подтвердило их участие в защите сердечной мышцы от ишемического повреждения.

Примечательным является тот факт, что для прекондиционирования с использованием физических нагрузок характерен феномен временного потенцирования. Так, было установлено [204], что при повторении комплекса упражнений в момент снижения эффекта прекондиционирования от предыдущей нагрузки (24 ч после воздействия), продолжительность кардиопротекции увеличивалась до 72 ч.

Немаловажной является возможность восстановления с помощью физических нагрузок утраченной с возрастом восприимчивости к ишемическому прекондиционированию. В клинических условиях наилучшего эффекта в борьбе инволюцией защитных биомеханизмов

миокарда у пациентов с ИБС удалось достичь с помощью применения регулярных физических нагрузок и низкокалорийной диеты. Причём раздельное применение физических упражнений или ограничения в калорийной пище оказалось далеко не так эффективно, как их комбинация [124].

Прекондиционирование и стволовые клетки

Говоря о различных вариантах кардиопротекции, следует упомянуть о стволовых клетках, введение которых в зону ишемического повреждения сердца приводило к воссозданию элементов мышечной и сосудистой ткани. Они способны трансформироваться в кардиомиоциты, гладкомышечные клетки стенок сосудов, клетки эндотелия и проводящей системы сердца. Вместе с тем, в первые сутки ИМ погибает 40% физиологического пула клеток-предшественников, что наносит практически невосполнимый ущерб резервным свойствам миокарда [149]. Кроме того, в условиях острой ишемии/аноксии резко снижается способность клеток к пролиферации и дифференцировке, а длительная ишемия препятствует интеграции трансплантированных в миокард стволовых клеток.

В связи с этим существует необходимость обеспечить защиту клеточных культур, пересаженных в поврежденный миокард, от факторов агрессии, в частности, от дефицита кислорода. Полагают [149], что одним из решений этой проблемы может быть ишемическое preconditionирование.

Недавно в серии экспериментов на животных было показано, что прерывистая гипоксия приводила к существенному повышению уровня выработки СХС-хемокина ростового фактора стволовой клетки 1 (SDF-1), вызывала возрастание миграционной активности клеток-предшественников за счёт увеличения на их поверхности количества рецепторов CXCR4. Кроме того, культивированные на протяжении 6 ч в гипоксических условиях стволовые клетки показали большую способность к дифференцировке в

кардиомиоциты, эндотелиоциты и гладкомышечные клетки стенок сосудов, чем при адекватной доставке кислорода.

Антиапоптотический эффект мезенхимальных стволовых клеток также усиливается под влиянием preconditionирования [11, 243]. Так, стволовые клетки, подвергавшиеся эпизодам кратковременной гипоксии до введения, не только значительно ограничили зону ишемического повреждения миокарда лабораторных крыс в сравнении с контрольной группой, но и обладали более выраженным, по сравнению с обычными клетками, антиапоптозным эффектом и способствовали увеличению жизнеспособной массы миокарда [105, 149, 154, 169].

Перспективы фармакологического preconditionирования в лечении больных с ишемической болезнью сердца

Высокая эффективность ишемического preconditionирования в защите миокарда при резком ослаблении или прекращении коронарного кровотока убедительно продемонстрирована в различных экспериментальных моделях (на собаках, крысах, кроликах, свиньях, обезьянах, овцах) [144, 221] и подтверждена и в клинической практике [256]. Тем не менее известные трудности, сопряженные с переносом методики ишемического preconditionирования из лабораторных условий в реальную клиническую практику оставляют открытым вопрос поиска новых способов preconditionирования.

Одним из частных вариантов preconditionирования, наиболее доступным с точки зрения внедрения в клиническую медицину, является фармакологическое preconditionирование, мишенью которого выступают внутриклеточные механизмы адаптации к гипоксии [1, 21, 234].

Результаты многочисленных исследований [4, 36, 141, 200] показали, что существует ряд фармакологических препаратов, способных стимулировать и/или продлевать эффект ишемического preconditionирования.

Наиболее изученными фармакологическими агентами, индуцирующими процессы ишемического пре- и посткондиционирования, являются аденозин и агонисты его рецепторов [9, 42, 109, 134, 137, 180, 247]. В кардиохирургической практике аденозин применяется довольно давно в качестве вазодилататора в составе кардиоплегических растворов [219]. А с 1999 г. начали появляться данные о кардиопротекторном эффекте аденозина при ИБС. Так, в 1999 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования AMISTAD (Acute Myocardial Infarction STudy of ADenosine) [76], в котором оценивали кардиопротекторный эффект аденозина при остром ИМ. В группе исследования аденозин вводили внутривенно в виде инфузии со скоростью 70 мкг/кг/мин в течение 3 часов. Среднее время от возникновения ангинозного приступа до госпитализации составляло 1,5 ч. Реканализацию инфаркт-связанной коронарной артерии осуществляли в течение первых 6 ч от момента возникновения коронаротромбоза (в среднем в течение 3,5 ч). Размер инфаркта, точнее дефект перфузии оценивали с помощью сцинтиграфии (^{99m}Tc МИБИ) через 5-12 дней после ЧКВ. Результаты показали, что размер дефекта перфузии был значимо меньше в группе аденозина у пациентов с передним инфарктом ($p < 0,014$). Тем не менее оставалось неясным, оказывает ли аденозин инфаркт-лимитирующий эффект, так как дефект перфузии при сцинтиграфии включает как зону некроза, так и перинфарктную область.

Ответ на этот вопрос попытались дать в 2000 г. итальянские кардиологи [91], в небольшом исследовании оценив кардиопротективное действие аденозина при интракоронарной инфузии во время ургентной ЧКВ, выполненной в течение 3 ч после начала острого ИМ. Оценку размера некроза миокарда выполняли с помощью серийного определения концентрации МВ-фракции КФК (МВ-КФК) в крови. Пик активности КФК в группе аденозина составил 156 Ед/л, а в контрольной – 346 Ед/л. В связи с

небольшой выборкой ($n=27$) результаты не достигли статистической значимости. Тем не менее внутрикoronарное введение аденозина достоверно ($p=0,02$) снижало летальность пациентов.

В 2003 г. появились результаты исследования ADMIRE (AmP579 Delivery for Myocardial Infarction Reduction), выполненного американскими учеными. Целью работы была оценка эффективности агонистов аденозиновых рецепторов при ОИМпST [70]. Пациенты были рандомизированы на получение одной из трех дозировок исследуемого препарата AMP579 либо плацебо, вводимых инфузионно в течение 6 часов. Ангиопластика проводилась в течение 6 ч после начала ИМ. Положительного эффекта в виде уменьшения зоны некроза, оцениваемого сцинтиграфически, по сравнению с плацебо получено не было.

В это же время Quintana M. et al. обнародовали результаты исследования АТТАСС (ATTenuation by Adenosine of Cardiac Complication) [182], в котором парентеральное введение аденозина в дозировке 10 мкг/кг параллельно с тромболитической терапией в течение 6 ч от начала ишемической атаки также не ассоциировалось с улучшением функции сердца. Эти данные поставили под сомнение эффективность аденозина в лечении больных с острым коронарным синдромом (ОКС).

Обнадеживающие результаты были получены в 2005 г. в рамках исследования AMISTAD-II (Acute Myocardial Infarction STudy ADenosine), в котором приняли участие более 2 тысяч пациентов с острым ИМ, которым выполняли тромболитическую терапию или первичную коронарную ангиопластику в течение первых 6 ч от момента возникновения острого ИМ. Одна группа пациентов получала инфузию аденозина в дозировке 50 или 70 мкг/кг/мин в течение 3 ч, другая – плацебо [69]. Размер инфаркта миокарда оценивали на 5-9-й день после возникновения острого ИМ с помощью сцинтиграфии. В группе плацебо размер дефекта перфузии составлял 27% от размеров ЛЖ. В группе больных, получавших аденозин в дозе 50 мкг/кг/мин,

– 23% ($p > 0,05$ по сравнению с плацебо). В группе больных, получавших аденозин в дозе 70 мкг/кг/мин, – 11% ($p = 0,023$ по сравнению с плацебо). Данный факт говорит о том, что инфузия аденозина способна эффективно повлиять на размер дефекта перфузии, при этом кардиопротективное действие аденозина является дозозависимым. Тем не менее недостатком исследования было отсутствие оценки размеров некроза [34].

Положительные данные были получены в исследовании российских ученых [43], которые провели проспективное трехгодичное наблюдение 172 пациентов с хронической ИБС, подвергнутых плановому ЧКВ со стентированием коронарных артерий. Первую группу составили 42 больных хронической ИБС с низкой ФВ ЛЖ ($\leq 45\%$), которым было проведено ЧКВ без фармакологической защиты миокарда аденозином; во вторую группу вошли 34 больных такой же патологией, которым во время ЧКВ непосредственно перед стентированием с целью фармакологической защиты миокарда интракоронарно вводили аденозин; третью группу составили 45 больных с сохраненной ($> 45\%$) ФВ ЛЖ, которым было проведено ЧКВ без применения аденозина; четвертую группу составили больные с сохраненной ФВ ЛЖ, которым во время ЧКВ с целью фармакологической защиты миокарда интракоронарно вводили аденозин ($n=51$). Было показано, что фармакологическая защита миокарда индуцированным аденозином ишемическим preconditionированием перед плановым стентированием коронарных артерий у больных хронической ИБС снижает частоту развития ассоциированного с коронарным вмешательством инфаркта миокарда VIa при сохраненной ФВ ЛЖ с 13,3% до 1,96%, при низкой ФВ ЛЖ – с 23,8% до 5,8%; сопровождается уменьшением повторных операций реваскуляризации миокарда в течение 12 месяцев после ЧКВ у больных с сохраненной ФВ ЛЖ с 17,8% до 5,8%; у больных с низкой ФВ ЛЖ – с 38,0% до 14,7%.

Наиболее убедительными представляются данные крупного мета-анализа, проведенного в 2015 г. Q. Gao et al. [134] и посвященного оценке

кардиопротекторной эффективности аденозина, применяемого в качестве дополнительной терапии у пациентов с острым ИМ, перенесших ЧКВ. Были проанализированы результаты 15 рандомизированных клинических исследований с участием 1736 пациентов, в которых эффективность аденозина и плацебо сравнивали по следующим показателям: смертность, кровоток по TIMI, частота повторных ИМ, нестабильной стенокардии и декомпенсации ХСН, ФВ ЛЖ.

Анализ показал, что по сравнению с плацебо терапия аденозином ассоциировалась с меньшим количеством случаев ХСН (отношение рисков (ОР) 0,65, 95% ДИ 0,43-0,97, $p = 0,03$) и меньшей частотой феномена «no-reflow» (TIMI <3 , ОР 0,62, 95% ДИ 0,45-0,85, $p = 0,003$), большим количеством случаев быстрой динамики ST (ОР 1,19, 95% ДИ 1,07-1,31, $p < 0,00001$), тем не менее улучшения ФВ ЛЖ в целом не наблюдалось (ОР 2,29, 95% ДИ 0,09-4,67, $p = 0,06$). Улучшение сократительной функции ЛЖ наблюдалось лишь при внутривенной либо внутрикоронарной инфузии препарата в дозах 0,24-2,25 мкг (ОР 2,68, 95% ДИ 0,66-4,70, $p = 0,009$). При этом при высоких дозах аденозина (4-6 мкг) наблюдалось снижение ФВ ЛЖ (ОР 2,40, 95% ДИ 0,09-4,72, $p = 0,04$). Не было получено существенных доказательств того, что аденозин снижает показатели смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности или повторного инфаркта после ЧКВ.

Таким образом, результаты проведенного мета-анализа позволяют предполагать, что применение аденозина, по-видимому, ассоциируется с улучшением некоторых исходов ИМ, однако не приводит к снижению смертности. Тем не менее, учитывая большую вариабельность проведенных исследований как по схемам использования препарата, так и по исходной характеристике больных и конечным точкам, окончательные выводы об эффективности аденозина при остром ИМ преждевременны.

Аналогичные результаты были получены и в мета-анализе Bulluck Н. [109], выполненном в 2016 г. Проанализировав данные 13 исследований с участием 4273 больных авторы поставили цель определить, улучшает ли применение аденозина клинические исходы ОКС с подъемом ST после реперфузии, проводимой с помощью тромболизиса либо ЧКВ. Все исследования были разделены на две группы: с внутрикоронарным (8 работ) и внутривенным (5 работ) введением аденозина. Результаты анализа показали, что внутрикоронарное введение аденозина способствовало уменьшению частоты развития сердечной недостаточности (ОР 0,44, 95% ДИ 0,25-0,78, $p=0.005$) и феномена no-reflow (ОР 0,68, 95% ДИ 0,47-0,99, $p=0,04$). В то же время внутривенное введение аденозина не влияло на эти исходы. Стоит отметить, что практически всем больным, получавшим внутривенный аденозин, реперфузия осуществлялась путем тромболизиса, что могло оказать определенное влияние на полученные отрицательные результаты. В обеих группах исследований не было получено доказательств уменьшения риска смерти и повторного ИМ на фоне применения аденозина.

В декабре 2016 г. были опубликованы отрицательные результаты исследования REFLO-STEMI (REperfusion Facilitated by LOcal adjunctive therapy in ST-Elevation Myocardial Infarction) [248], посвященного сравнению эффективности высоких доз аденозина (1-2 мг) и нитропруссид натрия (250 мкг), вводимых интракоронарно больным с ОКС с подъемом ST во время процедуры ЧКВ сразу после аспирации тромба. Оказалось, что оба препарата не уменьшают размер зоны инфаркта, оцениваемый с помощью магнитно-резонансной томографии, и не предупреждают микротромбообразование. Более того, в группе высоких доз аденозина наблюдалось некоторое увеличение зоны инфаркта и снижение сократительной функции сердца по сравнению с группой плацебо. Кроме того, у этих больных было зарегистрировано увеличение частоты случаев развития сердечной недостаточности, как в первые 30 дней, так и последующие 6 мес после

рандомизации. Таким образом, интракоронарное применение высоких доз аденозина у больных с ОИМпST, подлежащих ЧКВ, не только не обладает кардиопротекторными эффектами, а напротив, ассоциируется с ухудшением ближайшего и долгосрочного прогноза, и по-видимому, не должно применяться у таких больных.

Активаторы К-каналов. Известно, что АТФ-чувствительные К⁺-каналы (K_{АТФ}-каналы) играют важную роль в ишемическом прекондиционировании, а «открыватели» этих каналов оказывают инфарктлимитирующий эффект [153]. В настоящее время в клинической практике имеются два активатора K_{АТФ}-каналов: диазоксид и никорандил. Первый нерастворим в воде и существует только в таблетированной форме. Второй – никорандил – водорастворим и представлен в таблетированной и в инъекционной формах [31].

Из-за удобства лекарственной формы наиболее изучен никорандил. Никорандил, являющийся донатором оксида азота и относящийся к группе модуляторов калиевых каналов, повышая концентрацию NO, как рецептор-независимого триггера, и одновременно активируя K_{АТФ}-каналы митохондрий, достоверно снижает риск развития ИМ с зубцом Q [132]. Показано [113], что назначение никорандила пациентам с острым ИМ непосредственно перед интервенционным вмешательством на коронарных сосудах приводит к улучшению функции ЛЖ и снижает риск кардиальных осложнений. Этот эффект объясняется как сосудорасширяющими свойствами препарата и, соответственно, улучшением микроциркуляции в миокарде, так и стимулированием прекондиционирования [64]. Кардиопротекторные эффекты препарата реализуются и при стабильных формах ИБС [129].

Впервые кардиопротекторный эффект никорандила изучили японские исследователи в 1997 г. [238]. В исследовании с участием 20 пациентов они показали, что интракоронарная инфузия никорандила сразу же после реваскуляризации инфарктного миокарда улучшает состояние коронарной

перфузии ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля (реперфузия без никорандила). Через 30 дней после реканализации артерии у пациентов, получавших никорандил, отмечается улучшение сократимости инфарктированного миокарда по сравнению с контролем ($p < 0,01$). В 1999 г. появилась работа [167], выполненная уже с участием 81 пациента с острым ИМ, которому проводили коронарную ангиопластику. У пациентов, получавших никорандил, реже встречается сердечная недостаточность и желудочковые аритмии ($p < 0,05$). В 2003 г. было проведено исследование [168] с участием 158 пациентов, которым выполнялась коронарная ангиопластика и проводилась суточная инфузия никорандила. Было установлено, что никорандил улучшает сократительную функцию сердца и снижает риск постинфарктного ремоделирования сердца.

Заслуживают внимания данные, указывающие на возможность повышения чувствительности миокарда больных СД к эффекту preconditionирования с помощью никорандила. В исследовании, в котором принимали участие пожилые пациенты с ИБС, перенёвшие коронарную ангиопластику, была также установлена способность никорандила восстанавливать кардиопротективный эффект preconditionирования [87]. В другой работе было отмечено положительное влияние никорандила и на клеточные культуры стволовых клеток. Долгосрочное его назначение способствовало усилению их репаративного эффекта. Однако в последующем эффект ишемического preconditionирования исчезал, вероятно, вследствие возникновения резистентности рецепторов K_{ATP} - каналов митохондрий.

В последние годы проведено несколько крупных исследований, посвященных изучению влияния никорандила на сердечно-сосудистые события и прогноз больных ИБС. Эффективность никорандила в улучшении прогноза и снижении кардиоваскулярной и общей смертности неоспоримо доказана при хронических формах ИБС в крупнейших исследованиях IONA

(Impact Of Nicorandil in Angina; Великобритания, n=5126, средний период наблюдения 1,6 года) [128] и JCAD (Japanese Coronary Artery Disease; Япония, n=5116, средний период наблюдения 2,7 года) [132].

Имеются убедительные доказательства эффективности никорандила и при остром ИМ. Так, в исследовании OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study; Япония, n=1846, медиана периода наблюдения 709 дней) пациентам с острым ИМ, перенесшим ургентное ЧКВ, никорандил, назначенный перорально с момента выписки, снижал риск возникновения смерти от любых причин на 50,5% ($p=0,03$) вне зависимости от результата проведенного ЧКВ [201].

Европейское общество кардиологов рекомендует никорандил к назначению больным со стабильной стенокардией в качестве монотерапии при непереносимости или противопоказаниях к бета-адреноблокаторам и антагонистам кальция или как дополнительное лекарственное средство при их недостаточной эффективности [65]. Он также рекомендован для лечения больных с микрососудистой стенокардией. Никорандил включен в национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике (класс рекомендаций I, уровень доказательств B) [22].

В Российской Федерации никорандил зарегистрирован в 2009 г. в качестве антиангинального средства под торговым наименованием Кординик и используется для профилактики приступов стабильной стенокардии как в комбинации с другими антиангинальными средствами, так и в монотерапии (в том числе, при толерантности к нитратам, противопоказаниях к применению или непереносимости бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция), а также для купирования приступов стенокардии сублингвально [50].

Опиоиды. Основной целью применения опиатов при остром ИМ является купирование болевого синдрома. Однако отмечено, что эти вещества способны имитировать действие ишемического

прекондиционирования, увеличивая резистентность миокарда к аритмиям во время и после коронарной окклюзии. Внутривенное введение фентанила во время коронарной окклюзии обеспечивает увеличение порога фибрилляции желудочков (ФЖ) в эксперименте и в клинике [74].

В 2005 г. обнаружено [106], что опиоиды могут имитировать феномен посткондиционирования — повышения устойчивости органа к повреждающему действию реперфузии с помощью нескольких кратковременных циклов ишемия-реперфузия во время реперфузии. Оказалось, что внутривенная инъекция неселективного агониста опиоидных рецепторов морфина за 10 мин до реперфузии обеспечивает уменьшение размера инфаркта и ингибирует реперфузионную аккумуляцию в миокарде нейтрофилов. Кардиопротективные эффекты морфина показаны и в других многочисленных работах [165, 186, 192].

Действуя на специфические опиоидные рецепторы кардиомиоцитов, ремифентанил (селективный агонист мю-опиоидных рецепторов) [226] и дельторфин II (специфический агонист дельта-рецепторов) [40] также способны ограничивать размеры ишемического некроза миокарда. В частности, в эксперименте на крысах Sun H.T. и Xue F.S. установили значительное уменьшение зоны инфаркта и уровня МВ-фракции КФК в крови после введения ремифентанила.

Анестетики. Защитными свойствами обладают также ингаляционные анестетики севофлюран, десфлуран и изофлюран [2, 45, 68, 156, 189, 244], применение которых сопровождается достоверным снижением уровня маркеров некроза миокарда и уменьшением числа реперфузионных злокачественных желудочковых аритмий. В эксперименте на кроликах десфлуран инициировал процесс preconditionирования, и уменьшал масштаб ишемической гибели сердечной мышцы. Считается [58], что наступающая под влиянием ингаляционных анестетиков толерантность кардиомиоцитов к гипоксии обусловлена снижением поступления кальция в

клетки, сохранением энергетических субстратов, предупреждением развития апоптоза и торможением оксидативного стресса. Кроме того, под их влиянием происходит синтез белков, обладающих цитопротекторным эффектом, а именно антиоксидантных ферментов и протеинов, участвующих в стабилизации цитоскелета. Ингаляционные анестетики также повышают активность митохондриальных K_{ATP} -каналов. Преко́ндиционирование, вызываемое этими препаратами уменьшает выраженность постишемического нарушения контрактильности миокарда (миокардиального стэннинга) и улучшает функцию эндотелия коронарных артерий.

Другие вещества. Недавно появилась информация, что цитопротекторные свойства триметазидина в определённой степени обусловлены эффектом преко́ндиционирования – стволовые клетки на фоне его применения становились более устойчивыми к оксидативному стрессу [46].

Способностью к открытию K_{ATP} -каналов обладает и периферический вазодилататор диазоксид [240]. Открытие этих каналов вызывает выход ионов калия и гиперполяризацию мембраны гладкомышечных клеток сосудов, что нарушает функцию потенциалозависимых кальциевых каналов, снижает поступление внутрь клеток ионов кальция и перегрузку ими кардиомиоцитов. В эксперименте [71], когда диазоксид вводился лабораторным крысам, подвергшимся острой коронарной гипоксии, с последующей реперфузией, его применение ассоциировалось с уменьшением гиперконтрактуры кардиомиоцитов, возникшей на фоне восстановления кровотока.

Преко́ндиционирование валсартаном в эксперименте на крысах также приводило к уменьшению масштабов поражения миокарда при ИМ, сопровождалось более низкой концентрацией маркеров некроза кардиомиоцитов и провоспалительных медиаторов по сравнению с контрольной группой.

Не исключено, что кардиопротекторные свойства левосимендана [190] и других фармакологических агентов, в частности статинов, в определённой степени также обусловлены эффектом прекондиционирования.

Эффект прекондиционирования обнаружен и у ряда других препаратов, в частности у оуабаина (строфантин Г) [3], берберина [208], кортексина [18], фитоадаптогенов [59], антиоксидантов [54] и др. [28, 187].

Таким образом, результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности прекондиционирования в предупреждении ишемического повреждения миокарда. Использование фармакологических препаратов для инициации данного феномена, стоит надеяться, позволит существенно улучшить качество жизни и прогноз при различных формах ИБС.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено в соответствие с международными стандартами GCP. Протокол исследования и форма информированного согласия для пациентов были одобрены Локальной комиссией по вопросам этики Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (протокол заседания № 14 от 23.09.2013).

2.1. Общая характеристика материала

Было проведено проспективное открытое рандомизированное исследование с участием 180 пациентов (142 мужчины и 38 женщин, средний возраст $54,5 \pm 6,5$ лет), госпитализированных в отделение неотложной кардиологии и тромболизиса Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака с диагнозом «ОИМпST» за период 2011-2016 гг.

Критериями включения в исследования были:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) ОИМпST 1-го типа [53] длительностью менее 12 ч;
- 3) планируемая ургентная реваскуляризация миокарда посредством восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии с помощью ЧКВ;
- 4) подписанное информированное согласие.

Критериями исключения явились:

- 1) использование тромболитической терапии с целью реваскуляризации миокарда;
- 2) проведение ЧКВ до начала процедур исследования;
- 3) ИМ типа 2, 3, 4А, 4Б, 5 [53];
- 4) кардиогенный шок;
- 5) неконтролируемая АГ (систолическое АД ≥ 160 мм рт. ст.);

- 6) гемодинамически значимые брадиаритмии (синусовая брадикардия < 55 уд / мин > 10 мин; атриовентрикулярная блокада 2-3 степени);
- 7) постоянная форма фибрилляции предсердий;
- 8) имплантированный электрокардиостимулятор;
- 9) аортокоронарное шунтирование в анамнезе;
- 10) применение аденозинсодержащих препаратов на протяжении последних 30 дней;
- 11) тяжелая бронхиальная астма;
- 12) прием силденафила цитрата;
- 13) тяжелая сопутствующая патология в стадии декомпенсации;
- 14) беременность;
- 15) алкогольная и наркотическая зависимость;
- 16) участие в другом клиническом исследовании в течение предшествующих 30 дней.

Случайным способом (методом «конвертов») больные были рандомизированы на 2 группы: первую группу составили 90 больных, которым было проведено ЧКВ без фармакологической защиты миокарда триггерами ишемического preconditionирования; во вторую группу вошли 90 пациентов, которым перед выполнением ЧКВ с целью инициации процесса фармакологического пре- и посткондиционирования назначался аденозин-содержащий препарат в виде фиксированной комбинации соли аденозина магладена 29,25 мг, молсидомина 0,3 мг и фолиевой кислоты 0,45 мг сублингвально по схеме: 1 таблетка, через 30 мин – 2 таблетки, в последующем – по 1 таблетке 3 раза в сутки с интервалом 8 ч на протяжении 12 месяцев.

Пациентам обеих групп была назначена стандартная медикаментозная терапия ОИМпСТ (ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы (β -АБ), статины, антитромботические средства, при необходимости – нитраты, наркотические анальгетики) в соответствии с действующими рекомендациями [14, 41, 48, 53].

После выписки из стационара длительность наблюдения за больными составила 12 мес, при этом первичной конечной точкой являлся комбинированный показатель MACCE (major adverse cardiac and cerebrovascular event, включающий смерть от любых причин, повторный ИМ, повторную реваскуляризацию, инсульт).

Ко вторичным конечным точкам исследования относили эффективность реперфузии, частоту развития и тяжесть реперфузионных аритмий, динамику маркеров некроза миокарда и сократительной функции ЛЖ, частоту развития и выраженность ОСН, ХСН и эпизодов ишемии миокарда, продолжительность пребывания в стационаре, частоту и структуру повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам, качество жизни пациентов и отдельные компоненты первичной конечной точки.

За 12 мес из исследования по различным причинам, не связанным с конечными точками исследования, выбыло 14 пациентов. Причинами исключения 6-ти человек в 1-й группе явились: низкий комплайенс лечения ($n=3$), смена постоянного места жительства ($n=3$). Во 2-й группы были исключены 8 пациентов: 3 – ввиду низкой приверженности к лечению и 5 – по причине смены постоянного места жительства.

Таким образом, в статистический анализ вошли данные 166 пациентов: 84 – 1-й группы и 82 – 2-й. Отдаленные результаты лечения (средний срок $12,0 \pm 0,2$ месяцев) прослежены у 164 пациентов: 83 – 1-й группы и 81 – 2-й.

Исходно существенных различий по возрасту, полу, индексу массы тела, распространенности курения и сопутствующей патологии, основным характеристикам инфаркта миокарда, времени от начала ангинозного приступа до госпитализации и реваскуляризации, а также тяжести кардиологической патологии между группами не было. Исходная клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1

**Клиническая характеристика групп пациентов
($m \pm \sigma$, Me (Q1; Q3))**

Параметр	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=82)
Возраст, годы, $m \pm \sigma$	54,0 $\pm$ 7,2	52,6 $\pm$ 6,9
Мужской пол, число больных (%)	71 (84,5)	68 (82,9)
ИМТ, кг/м ² , $m \pm \sigma$	29,4 $\pm$ 2,8	28,8 $\pm$ 2,4
Курение, число больных (%)	52 (61,9)	48 (58,5)
АГ, число больных (%)	74 (88,1)	70 (85,4)
СД 2-го типа, число больных (%)	16 (19,0)	13 (15,9)
Нарушение функции почек, число больных (%)	32 (38,1)	40 (48,8)
Дислипидемия, число больных (%)	70 (83,3)	69 (84,1)
Нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, число больных (%)	8 (9,5)	6 (7,3)
ИМ в анамнезе, число больных (%)	15 (17,9)	15 (18,3)
ЧКВ в анамнезе, число больных (%)	7 (8,3)	8 (9,8)
Прединфарктная стенокардия, число больных (%)	51 (60,7)	43 (52,4)
ФВ ЛЖ, %, Me (Q1; Q3)	42 (40; 46)	43 (40; 46,5)
Время от начала ангинозного приступа до госпитализации, часы	4,5 (2; 6)	5 (2; 7)
Время от момента госпитализации до реваскуляризации («дверь-баллон»), минуты	45 (30; 45)	45 (30; 45)
Локализация ИМ, число больных (%):		
Передний	44 (52,4)	46 (56,1)
Нижний	38 (45,2)	35 (42,7)
Циркулярный	2 (2,4)	1 (1,2)

Продолжение таблицы 2.1

Класс ОСН по Killip, число больных (%):		
I	62 (73,8)	57 (69,5)
II	18 (21,4)	20 (24,4)
III	4 (4,8)	5 (6,1)

Примечания:

- 1) АГ – артериальная гипертензия, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ОСН – острая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка;
- 2) различия не являются статистически значимыми, все $p > 0,05$.

Исходная ангиографическая характеристика пациентов представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2

**Ангиографическая характеристика групп пациентов,
число больных (%)**

Параметр	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=82)
Локализация инфаркт-зависимой артерии:		
Ствол ЛКА	1 (1,2)	0
ПМЖВ	40 (47,7)	43 (52,4)
ОВ	5 (5,9)	4 (4,8)
ПКА	35 (41,8)	32 (39,0)
Диагональные ветви	1 (1,2)	0
Ветви тупого края	2 (2,4)	2 (2,4)
Интермедиарная артерия	0	1 (1,2)
Характер поражения коронарного русла:		

Продолжение таблицы 2.2

Однососудистое	35 (41,7)	38 (46,3)
Двухсосудистое	21 (25,0)	24 (29,3)
Многососудистое	28 (33,3)	20 (24,4)

Примечания:

- 1) ЛКА – левая коронарная артерия, ОВ – огибающая ветвь, ПКА – правая коронарная артерия, ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь;
- 2) различия не являются статистически значимыми, все $p > 0,05$.

Догоспитальная консервативная терапия значимо не различалась между группами (таблица 2.3)

Таблица 2.3

**Догоспитальная медикаментозная терапия,
число больных (%)**

Группа препаратов	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=82)
Ингибиторы АПФ/АРА-2	21 (25,0)	18 (22,0)
Бета-адреноблокаторы	14 (16,7)	10 (12,2)
АСК	28 (33,3)	21 (25,6)
Клопидогрель	2 (2,4)	0
Статины	14 (16,7)	8 (9,8)
Нитраты	3 (3,6)	5 (6,1)
Диуретики	8 (9,5)	5 (6,1)

Примечание. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АРА-2 – антагонист рецепторов к ангиотензину-2, АСК – ацетилсалициловая кислота.

В клинике пациентам обеих групп была назначена стандартная медикаментозная терапия ОИМпСТ (ингибиторы АПФ, β -АБ, статины, антитромботические средства, в ряде случаев – антагонисты

минералокортикоидных рецепторов, при необходимости – нитраты, наркотические анальгетики) в сопоставимых дозах в соответствии с действующими рекомендациями (таблица 2.4). Антитромботическое лечение включало двойную антиагрегантную терапию (АСК в сочетании с одним из блокаторов P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов к аденозиндифосфату) и применение антикоагулянтов (низкомолекулярные гепарины). Нитраты и наркотические анальгетики применяли при поступлении в случае наличия у больного выраженного болевого синдрома. После проведения ЧКВ рутинное использование нитратов не проводилось. Эти препараты назначали в случае сохранения ангинозных приступов или выраженных проявлений сердечной недостаточности, но при условии, что их применение не препятствовало использованию надлежащих доз β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (эплеренон либо спиронолактон) назначали больным, имеющим ФВ $\leq 40\%$ и симптомы сердечной недостаточности или СД.

Таблица 2.4

**Медикаментозная терапия в стационаре на момент поступления,
число больных (%)**

Группа препаратов	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=82)
Ингибиторы АПФ/АРА-2	84 (100,0)	82 (100,0)
Бета-адреноблокаторы	84 (100,0)	82 (100,0)
АСК	84 (100,0)	82 (100,0)
Клопидогрель	80 (95,2)	80 (97,6)
Тикагрелор	4 (4,8)	2 (2,4)
Низкомолекулярные гепарины	84 (100,0)	82 (100,0)
Статины	84 (100,0)	82 (100,0)

Продолжение таблицы 2.4

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	28 (33,3)	32 (39,0)
Диуретики	22 (26,2)	25 (30,5)
Наркотические анальгетики	3 (3,6)	4 (4,9)
Нитраты	22 (26,2)	18 (22,0)

Примечание. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АРА-2 – антагонист рецепторов к ангиотензину-2, АСК – ацетилсалициловая кислота.

С целью оптимизации методики фармакологического пре- и посткондиционирования ретроспективно был проведен анализ факторов, влияющих на ее эффективность. По результатам наблюдения из группы больных, получавших аденозин, была выделена подгруппа пациентов, у которых фармакологическое пре- и посткондиционирование обладало слабой эффективностью в отношении кардиоваскулярного прогноза (регистрировались первичные конечные точки), после чего были определены предикторы низкой эффективности лечения и разработана математическая модель её прогнозирования. Таким образом, были выделены категории больных, у которых дополнительное назначение аденозина обеспечивало бóльшие преимущества по сравнению с общей популяцией пациентов с ОИМпST и позволяло достичь более значимого улучшения ближайшего и отдаленного кардиоваскулярного прогноза.

2.2. Методы исследования

ОИМпST диагностировали при наличии у больного ангинозного приступа в сочетании со стойким (сохраняющимся не менее 20 мин) подъемом сегмента ST или «новой» блокадой левой ножки пучка Гиса на ЭКГ и повышением уровня биомаркеров повреждения миокарда. Ишемически значимым считали подъем сегмента ST минимум в двух последовательных отведениях, если при этом его величина на уровне точки J

составляла $\geq 0,2$ мВ у мужчин или $\geq 0,15$ мВ у женщин для отведений V2-V3 и/или $\geq 0,1$ мВ для других отведений.

Ургентное ЧКВ выполняли в течение 12 ч после начала симптомов ИМ, при этом время от момента поступления в отделение до начала вмешательства (время «дверь-баллон») не превышало 60 минут. ЧКВ проводилось независимыми опытными рентгенэндоваскулярными хирургами с использованием ангиографического комплекса Infinix VF-i/SP фирмы Toshiba (Япония). Стентирование коронарных артерий проводилось с использованием BMS- и DES-стентов. В качестве метода обезболивания использовалась атараналгезия в сочетании с регионарной инфльтрационной анестезией. После предварительной обработки места пункции правой лучевой или бедренной артерии 10% раствором повидон-йода производилась регионарная инфльтрационная анестезия 2% раствором лидокаина. Выполнялась пункция артерии с последующей катетеризацией интродьюсером по методике Сельдингера. Диагностическими катетерами выполнялась селективная левая и правая коронарография в основных и дополнительных проекциях. При коронарографии определяли тип и тяжесть поражения коронарного русла, наличие рестеноза в ранее имплантированных стентах. При визуализации инфаркт-зависимой артерии производилась замена диагностического катетра на проводниковый с селективной катетеризацией устья коронарной артерии. По проводнику к месту тромбоза последовательно подводились баллонный катетер для преддилатации и система «стент-на-баллоне». После дефляции баллона доставляющая система извлекалась и выполнялась контрольная ангиография. Процедура заканчивалась проведением гемостаза.

После выполнения ЧКВ пациенты переводились в блок реанимации и интенсивной терапии, где им выполнялся непрерывный прикроватный мониторинг АД, ритма и ЭКГ в течение всего времени пребывания в блоке.

Госпитальные результаты лечения включали оценку объективного статуса, эффективности реперфузии, наличия и тяжести реперфузионных аритмий, динамику маркеров некроза миокарда, сократительной функции ЛЖ, развития внутригоспитальной ОСН и выраженности ХСН при выписке, частоты возникновения ранней постинфарктной стенокардии и безболевого ишемии миокарда, частоты развития комбинированного показателя МАССЕ, продолжительности пребывания в стационаре и качества жизни.

Через 12 мес анализировали частоту наступления первичной конечной точки (комбинированный показатель МАССЕ), а также оценивали частоту и структуру госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам, частоту развития и тяжесть ишемических эпизодов, изменение ФВ ЛЖ и функционального класса (ФК) ХСН, качество жизни пациентов и отдельные компоненты первичной конечной точки.

Коронарный кровоток после реперфузии оценивали по шкале TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction, таблица 2.5)

Таблица 2.5

Классификация коронарного кровотока по шкале TIMI

Уровень кровотока	Характеристика кровотока
TIMI 0	Отсутствие антеградного кровотока
TIMI 1	Частичное просачивание контраста ниже точки окклюзии
TIMI 2	Контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла
TIMI 3	Нормальный кровоток

Непосредственный ангиографический успех определялся как полное (TIMI 3) восстановление кровотока в инфаркт-зависимой артерии при отсутствии диссекций и тромбозов. Феномен «no-reflow» определялся как

отсутствие достаточной миокардиальной перфузии после реканализации (TIMI <3).

Маркером успешной реперфузии, помимо кровотока по TIMI, также считали положительную динамику сегмента ST, которая определялась как снижение высоты сегмента ST $\geq 70\%$ от исходной через 60 мин после вмешательства. ЭКГ отражением феномена “no-reflow” считали отсутствие снижения сегмента ST, соответствующего критериям успешной реперфузии, при удовлетворительном (соответствующем критериям TIMI 2-3 ст.) кровотоке по магистральной коронарной артерии, снабжающей пораженную область миокарда.

Для прогнозирования течения ОИМпST и оценки риска летальности и развития повторного ИМ на госпитальном этапе и в течение последующего полугодия использовали шкалу GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [211]. При этом оценивали следующие параметры:

- 1) возраст;
- 2) частоту сердечных сокращений (ЧСС) в покое;
- 3) систолическое АД;
- 4) концентрацию креатинина в сыворотке;
- 5) класс сердечной недостаточности по Killip^a;
- 6) остановку сердца при госпитализации^б;
- 7) изменения сегмента ST;
- 8) исходную концентрацию маркеров некроза миокарда;
- 9) ЧКВ во время госпитализации^б;
- 10) аорто-коронарное шунтирование во время госпитализации^б;
- 11) перенесенный ИМ^б.

Примечание. ^a – при выписке оценивается ХСН; ^б – при выписке не принимаются во внимание; ^в – дополнительные факторы, которые оцениваются только при выписке.

Исходные и оцениваемые при выписке факторы учитывались отдельно.

Для расчета общего количества баллов использовали онлайн-калькулятор на сайте www.outcomes.org/grace.

Интерпретацию полученные результатов проводили в соответствии с таблицей 2.6.

Таблица 2.6

Интерпретация результатов по шкале GRACE

Количество баллов	Риск (%)	Класс риска
Риск госпитальной смерти в зависимости от количества баллов при поступлении		
≤108	<1%	Низкий
109–140	1–3%	Средний
>140	>3%	Высокий
Риск смерти в ближайшие 6 месяцев в зависимости от количества баллов при выписке		
≤88	<3%	Низкий
89–118	3–8%	Средний
>118	>8%	Высокий

Наличие и степень выраженности ОСН при поступлении оценивали в соответствии с классификацией Killip (таблица 2.7).

Таблица 2.7

Классификация острой сердечной недостаточности при инфаркте миокарда (Killip, 1967)

Классы (степени тяжести) ОСН	Клинические признаки ОСН
Класс I	Клинических признаков сердечной нет
Класс II	Умеренная сердечная недостаточность (умеренный или среднетяжелый застой в легких, влажные хрипы над базальными отделами легких с обеих сторон, протодиастолический галоп)
Класс III	Тяжелый отек легких
Класс IV	Кардиогенный шок

Развитие внутригоспитальной ОСН оценивали спустя 24 ч после реваскуляризации. При этом вновь развившуюся ОСН диагностировали при наличии гиперволемии (влажные хрипы на протяжении более одной трети поверхности легочных полей; новый отек легких на рентгенограмме грудной клетки при отсутствии внекардиальных причин и/или периферические отеки) в сочетании с гипоксемией ($\text{SaO}_2 < 90\%$, $\text{PaO}_2 < 80$ мм рт. ст.) и периферической гипоперфузией (клинические проявления: холодный пот, спутанность сознания, головокружение, систолическое АД < 90 мм рт. ст., темп диуреза < 0.5 мл/кг/час; лабораторные: метаболический ацидоз, повышенный уровень лактата в сыворотке, повышенный уровень креатинина в сыворотке).

ФК ХСН определяли при выписке и через 12 мес наблюдения согласно классификации NYHA (таблица 2.8).

Таблица 2.8

**Классификация хронической сердечной недостаточности
(NYHA, 1964 г.)**

I ФК	Пациент не ощущает ограничений физической активности. Обычные нагрузки не вызывают появления слабости (тошноты), сердцебиения, одышки либо ангинозных болей.
II ФК	Умеренное ограничение физической нагрузки. Больной комфортно чувствует себя в состоянии покоя, но выполнение обычной физической нагрузки вызывает слабость (тошноту), сердцебиение, одышку либо ангинозные боли.
III ФК	Выраженное ограничение физической нагрузки. Больной чувствует себя комфортно только в состоянии покоя, но даже небольшая физическая нагрузка провоцирует слабость (тошноту), сердцебиения, одышку либо ангинозные боли.
IV ФК	Неспособность выполнять какие-либо нагрузки без появления дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности или синдром стенокардии могут появляться при минимальной физической нагрузке либо в состоянии покоя.

Качество жизни оценивали при выписке и через 12 мес наблюдения с помощью стандартного опросника EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire, версия EQ-5D-3L) описывающего состояние по 5 шкалам: подвижность, самообслуживание, активность в повседневной жизни, боль или дискомфорт, беспокойство или депрессия. Каждый компонент разделен на 3 уровня в зависимости от степени выраженности показателя (отсутствие проблемы – 0 баллов, незначительная проблема – 1 балл, или значительная проблема – 2 балла). Вторая часть опросника представляет собой визуальную аналоговую шкалу, на которой «0» означает самое плохое самочувствие, а «100» - наиболее хорошее из возможных состояние здоровья.

Инструментальные методы исследования включали тонометрию, стандартную ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ.

Наблюдение за параметрами ЭКГ, ЧСС, АД, SpO₂ в операционной проводилось с применением станции гемодинамического мониторинга Horizon XVU фирмы Mennen Medical (Израиль).

«Офисное» АД определяли тонометром «Gamma, 700K-BLK, Китай» путем трехкратного измерения на обеих плечевых артериях, в вертикальном положении больного, после 10-минутного отдыха.

Стандартную 12-канальную ЭКГ регистрировали при поступлении больного в клинику, до процедуры ЧКВ, и через 30 мин после ее окончания, далее - еженедельно и при выписке. Дополнительная регистрация ЭКГ производилась при любых существенных изменениях в состоянии больного, в том числе при повторении ангинозного приступа. ЭКГ регистрировали на аппарате «Schiller, Швейцария» в состоянии покоя в 12 отведениях со скоростью 50 мм / сек и амплитудой 10 мм / мВ. При этом оценивались сердечный ритм, ЧСС, наличие нарушений ритма и проводимости, изменения конечной части комплекса QRS.

Реперфузионные аритмии оценивали интраоперационно и в течение последующих 24 часов после ЧКВ с помощью непрерывного ЭКГ-

мониторинга, при этом анализ нарушений ритма и проводимости выполняли в соответствии с классификацией Гольдберга и Вита (таблица 2.9).

Таблица 2.9

Клинико-прогностическая классификация нарушений ритма сердца и проводимости у больных инфарктом миокарда

(Гольдберг и Вит, 1979)

Прогностически индифферентные (не опасные для жизни) аритмии	Прогностически серьезные аритмии	Опасные для жизни аритмии
Синусовая аритмия Синусовая брадикардия с частотой сокращения сердца больше 50 мин Синусовая тахикардия с частотой сокращений сердца меньше 110 мин Миграция водителя ритма по предсердиям Редкие (5 и меньше за 1 мин) предсердные и желудочковые экстрасистолы Преходящая атриовентрикулярная блокада 1 ст.	Синусовая тахикардия с частотой сокращений сердца больше 110 мин Синусовая брадикардия с частотой сокращений сердца меньше 50 мин Частые предсердные экстрасистолы (предвестники фибрилляции предсердий) Частые групповые, полиопные, ранние желудочковые экстрасистолы (предвестники фибрилляции желудочков) Синоаурикулярная блокада Атриовентрикулярная блокада II-III ст. Идиовентрикулярный ритм Ритм из атриовентрикулярного соединения Суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия Фибрилляция и трепетание предсердий Синдром слабости синусового узла	Пароксизмальная желудочковая тахикардия Фибрилляция желудочков Трепетание желудочков Полная атриовентрикулярная блокада Асистолия желудочков

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось через 12 мес наблюдения в соответствии с действующими рекомендациями с помощью комплекса

"Кардиотехника 04-3Р" ("ИНКАРТ», Россия) с регистрацией трех модифицированных отведений, близких к V4, V6 и III стандартного. При этом анализировали следующие параметры: максимальную, минимальную и среднюю ЧСС; нарушения ритма и проводимости, динамику сегмента ST. Во время мониторингирования больные придерживались обычного режима физической активности. При этом они вели дневник, в котором отражали действия, выполненные в ходе исследования, и изменения самочувствия. Данные дневника сопоставлялись с зарегистрированной ЭКГ.

Трансторакальную ЭхоКГ выполняли исходно, в первые сутки после ЧКВ, при выписке и через 12 мес наблюдения, в М-модальном, двухмерном и доплеровских режимах на ультразвуковом аппарате «Aplio MX SSA-780 A» (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония) с помощью датчика 2,5 МГц с углом секторальной развертки 75 ° в положении больного на спине или левом боку. Согласно рекомендациям исследование выполнялось после небольшого отдыха (не менее 15-20 минут), при спокойном дыхании, в положении больного лежа на спине или на левом боку. Проводили исследования в левой парастернальной позиции по длинной и короткой осям, а также в апикальной четырех- и двухкамерной позициях. С целью стабилизации гемодинамического состояния больным перед исследованием рекомендовали придерживаться привычного распорядка дня и избегать чрезмерных физических нагрузок. Эхокардиографические измерения выполнялись в течение трех кардиальных циклов. Для последующего анализа исчислялись средние значения соответствующих показателей. При этом определяли передне-задний диаметр левого предсердия (ЛП), индексированный к площади поверхности тела (ППТ) объем ЛП, конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический размеры (КСР), объемы (КДО, КСО), ударный объем (УО) и ФВ ЛЖ. Оценка ФВ ЛЖ проводилась по методу Simpson.

Лабораторное исследование включало клинический, биохимический анализ крови, клинический анализ мочи, определение уровня маркеров некроза миокарда.

Общий анализ крови выполняли при поступлении, затем ежедневно во время терапии низкомолекулярными гепаринами, далее – еженедельно и при выписке.

Биохимический анализ крови выполнялся при поступлении, далее – еженедельно и при выписке, и включал в себя определение уровня глюкозы, креатинина, АсТ, АлТ, билирубина, общего белка, электролитов (калий, натрий, магний).

Оценку размера некроза миокарда выполняли с помощью определения концентрации биомаркера некроза миокарда – тропонина Т. Уровень тропонина Т в крови определяли электрохемилюминесцентным методом с помощью иммунохимического анализатора Cobas 6000 (е 601 модуль) с применением тест-системы TNT-HS Roche Diagnostics (Германия). Кровь для исследования получали из локтевой вены. Сыворотку отделяли от форменных элементов крови центрифугированием при 2500 об/мин в течение 15 мин в первые 2 часа после забора крови, консервировали 1% раствором азида натрия и хранили до исследования при температуре – 20 С. Уровень тропонина Т выражали в пг/мл, при этом референтными значениями считали показатель 0-14 пг/мл.

В рамках оценки безопасности исследования отслеживались все нежелательные явления. Нежелательным считался любой негативный признак, симптом или медицинское состояние (заболевание), развивающееся после начала приема исследуемого препарата и не обязательно имеющее причинно-следственную связь с лечением.

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием Microsoft Excel и пакетов прикладных статистических программ «MedStat» и «Statistica 6.0».

Для проверки распределения на нормальность применяли критерии χ^2 и W Шапиро-Уилки. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение ($m \pm \sigma$), при отличном от нормального – обозначены как медиана и 1-й, 3-й квартили (Me (Q1; Q3)). Для сравнения двух выборок непрерывных переменных, подлежащих нормальному закону распределения, использовали парный и непарный t-критерия Стьюдента, при отличном от нормального – критерий Вилкоксона [5, 6, 16]. Для сравнения более двух выборок, подлежащих нормальному закону распределения, применялся однофакторный дисперсионный анализ и при наличии статистически значимых различий между группами – парное сравнение с использованием критерия Шеффе, а с контрольной группой – критерия Даннета. Если закон распределения отличался от нормального, проводился ранговый однофакторный дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса, и при наличии статистически значимого различия между группами выполнялось сравнение с использованием критерия Данна [52]. Для изучения распределения дискретных признаков в разных группах и сравнения относительных величин применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Для выявления независимых предикторов эффективности лечения использован многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым исключением переменных [16, 24, 33]. Критерием включения переменных в многофакторный анализ было наличие связи с прогнозируемым признаком ($p < 0,05$), установленной при однофакторном анализе. Для определения критических величин параметров, при которых достоверно возрастает шанс на эффективное лечение, использовали метод построения кривых операционных характеристик. ОШ определяли с 95%-м ДИ. Для его расчета использовалось угловое преобразование Фишера. Во всех случаях проверки гипотез различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕ- И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ АДЕНОЗИНА НА ТЕЧЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В ГОСПИТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Несмотря на существенные успехи в лечении пациентов с ОИМпST, достигнутые благодаря внедрению в клиническую практику современных методов реперфузии, прогноз при этом заболевании по-прежнему остается серьезным [7]. Госпитальная летальность при ИМ в среднем составляет 8-12%, при повторном ИМ возрастает до 23-27%, а при ИМ, осложненном кардиогенным шоком достигает 40-60% [27]. В госпитальном периоде инфаркта миокарда все больные относятся к группе высокого риска, что определяет необходимость поиска методов дальнейшего улучшения прогноза среди данной категории больных.

Одной из задач нашего исследования стал анализ влияния фармакологического пре- и посткондиционирования с применением аденозина на течение и клинические исходы ОИМпST в госпитальном периоде заболевания. Конечными точками исследования, оцениваемыми в этот период, были следующие показатели: эффективность реперфузии, наличие и тяжесть реперфузионных аритмий, уровень маркера некроза миокарда тропонина Т, сократительная функция ЛЖ, развитие внутригоспитальной ОCH и выраженность ХCH при выписке, частота возникновения ранней постинфарктной стенокардии, комбинированный показатель MACCE (major advers cardiac and cerebrovascular event, включающий смерть от любых причин, рецидив ИМ, повторную реваскуляризацию, инсульт), продолжительность пребывания в стационаре и качество жизни.

3.1. Влияние аденозина на эффективность реперфузии и частоту развития феномена феномена «no-reflow» при ЧКВ

В настоящее время краеугольным камнем ведения больных с ОИМпST является ранняя реперфузионная стратегия. Своевременная и успешная реваскуляризация инфаркт-зависимой артерии является залогом уменьшения размеров поражения сердечной мышцы, замедления процессов ремоделирования миокарда и улучшения дальнейшего прогноза. Тем не менее нередко попытки эффективной реканализации пораженной артерии при проведении ЧКВ заканчиваются неудачно. Наиболее частой причиной отсутствия ангиографического успеха в таких случаях является феномен «no-reflow». Этот феномен, или «феномен невосстановленного кровотока», не является специфичным для коронарного русла и заключается в отсутствии адекватного кровотока на уровне тканей после успешной реканализации окклюзированной артерии. Возникновение феномена «no-reflow» может осложниться развитием систолической дисфункции ЛЖ, формированием аневризмы, а в последующем ассоциироваться с увеличением риска повторного инфаркта миокарда, рестеноза в стенте и возрастанием сердечно-сосудистой смертности. К сожалению, эффективные пути профилактики и подходы к коррекции этого нарушения до сих пор не разработаны, а имеющиеся методы, предложенные в рекомендациях по реваскуляризации миокарда, имеют низкий уровень доказательности. В своем исследовании мы решили проанализировать влияние фармакологической защиты миокарда с применением аденозина на эффективность реперфузии и частоту развития феномена «no-reflow» при первичном ЧКВ, выполненном по поводу ОИМпST.

Исходно обе исследуемые группы больных были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам: полу, возрасту, тяжести кардиальной патологии и коморбидным состояниям (таблица 2.1).

Время от начала ангинозного приступа до госпитализации составило в среднем 4,5 (2; 6) часа в 1-й группе и 5 (2; 7) часов – во 2-й ($p>0,05$). Время от момента госпитализации до реваскуляризации («дверь-баллон») не превышало 60 мин в обеих группах. Существенных различий по исходной ангиографической характеристике пациентов между группами не было (таблица 2.2).

При оценке результатов ЧКВ (таблица 3.1) было выявлено, что продолжительность процедуры не различалась между группами. Непосредственный ангиографический успех был достигнут у 88,1% больных в 1-й группе и у 92,7% лиц – во 2-й ($p>0,05$). Феномен no-reflow в исходе ЧКВ был обнаружен у 11,9% больных в 1-й группе и у 7,3% – во 2-й, однако различия частоты не достигли статистической значимости.

Таблица 3.1

Непосредственные результаты ЧКВ

Параметр	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=82)	Различия между группами
Продолжительность процедуры ЧКВ, мин	60 (50; 70)	60 (50; 75)	$p=0,978$
Стенты с антипролиферативным покрытием	12 (14,3)	9 (11,0)	$\chi^2=0,17$, $p=0,684$
Стенты без антипролиферативного покрытия	72 (85,7)	73 (89,0)	$\chi^2=0,17$, $p=0,684$
Непосредственный ангиографический успех	74 (88,1)	76 (92,7)	$\chi^2=0,55$, $p=0,461$
Феномен «no-reflow»	10 (11,9)	6 (7,3)	$\chi^2=0,55$, $p=0,461$

Анализ изменений ЭКГ также не выявил значимых различий в числе случаев быстрой динамики ST между группами (89,3% в 1-й группе против 92,7% во 2-й, $\chi^2=0,24$, $p=0,623$).

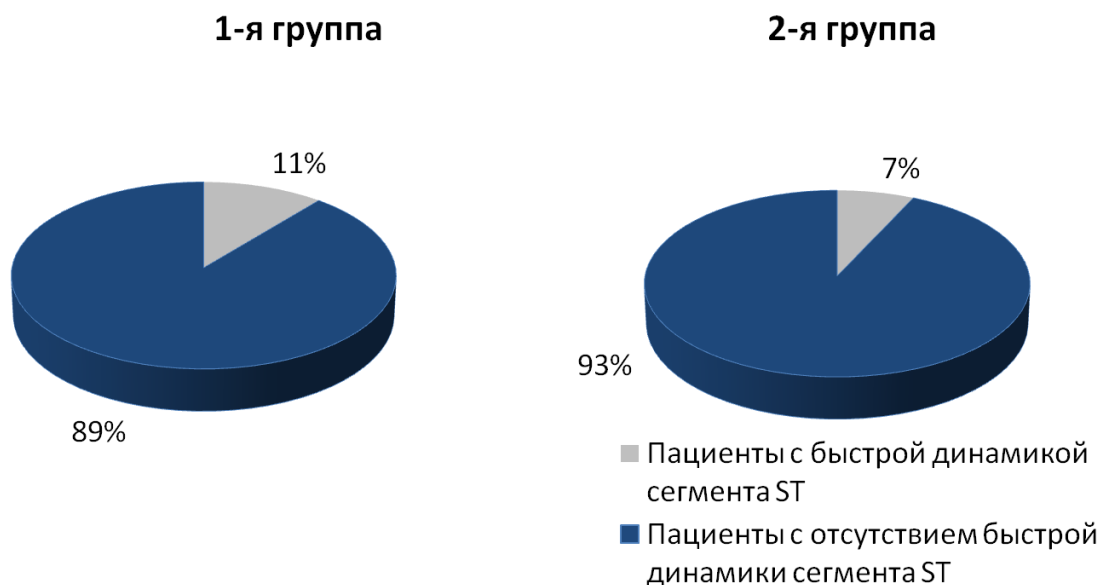


Рисунок 3.1. Частота быстрой динамики сегмента ST после ЧКВ

Примечание. Различия между группами не достоверны ($p>0,05$).

Таким образом, применение аденозина не оказывало существенного влияния на эффективность реперфузии у пациентов с ОИМпST, подлежащих первичному ЧКВ.

3.2. Клиническая эффективность preconditionирования аденозином в профилактике реперфузионных нарушений ритма

На сегодняшний день первичные реперфузионные стратегии, включающие ЧКВ и тромболитическую терапию, являются стандартными подходами в ведении пациентов с ОИМпST. Быстрое восстановление кровотока в инфаркт-зависимой артерии позволяет ограничивать зону некроза миокарда и существенно снижать смертность пациентов. В то же время, внезапное возобновление перфузии в ишемизированном участке сердечной мышцы может приводить к увеличению масштабов повреждения миокарда, снижению его сократительной функции, прогрессированию

ремоделирования сердечных камер и появлению различных жизнеугрожающих аритмий.

Эффективные методы профилактики реперфузионных повреждений миокарда, и в особенности, реперфузионных аритмий, пока не разработаны, а клинические исследования в этой сфере носят единичный характер. С этой целью предлагают использовать различные фармакологические агенты, в частности, опиоды, анестетики, триметазидин, тиотриазолин [36, 42].

Одним из наиболее перспективных направлений в профилактике вышеуказанных осложнений можно считать метаболическую защиту миокарда, в основе которой лежат феномены пре- и посткондиционирования. В экспериментальных исследованиях *in vivo* неоднократно была показана способность ишемического посткондиционирования снижать частоту развития и тяжесть реперфузионных аритмий [73]. В данных работах после восстановления кровотока в исследуемом участке миокарда повторно моделировалась преходящая аноксия путём временного ограничения кровотока в коронарном русле. Учитывая, что данные методики являются технически сложными для рутинного применения в практической работе, очевидной становится необходимость поиска фармакологических агентов, способных инициировать процесс посткондиционирования.

В связи с этим одной из задач нашего исследования была оценка влияния триггера пре- и посткондиционирования аденозина на реперфузионный аритмогенез у изучаемой когорты больных.

Исходно, до выполнения реваскуляризации миокарда, значимых различий по ЧСС между группами не было. Медиана ЧСС до проведения ЧКВ в 1-й группе составила 80 [62; 106] уд/мин, во 2-й группе – 78 [68; 110] уд/мин; после процедуры – 66 [58; 76] уд/мин и 64 [56; 80] уд/мин соответственно ($p > 0,05$).

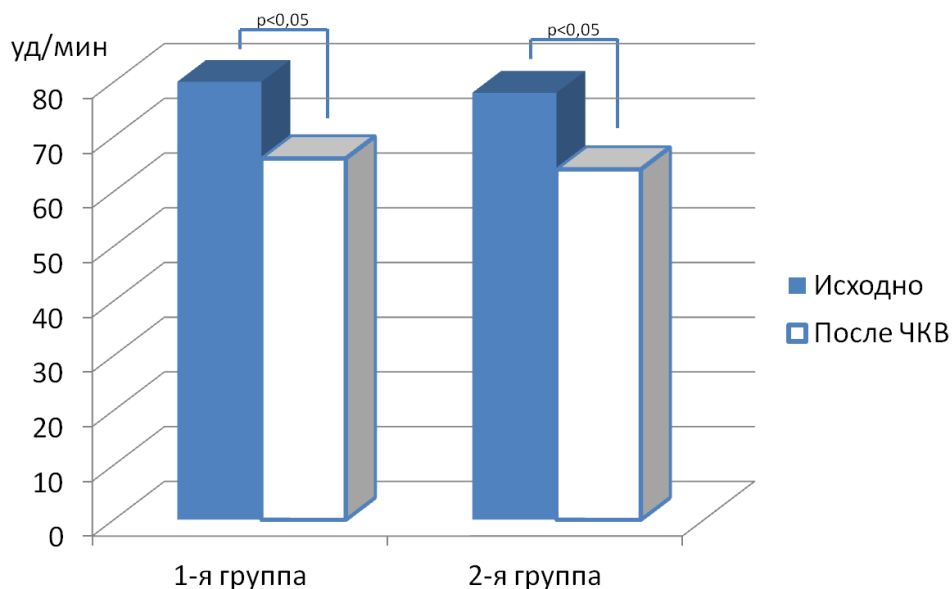


Рисунок 3.2. Динамика средней ЧСС после ЧКВ

Различия были обнаружены по максимальной ЧСС после ЧКВ: этот показатель был достоверно выше в 1-й группе (110 [98;118] уд/мин) по сравнению со 2-й (101 [90; 106] уд/мин, $p=0,02$).

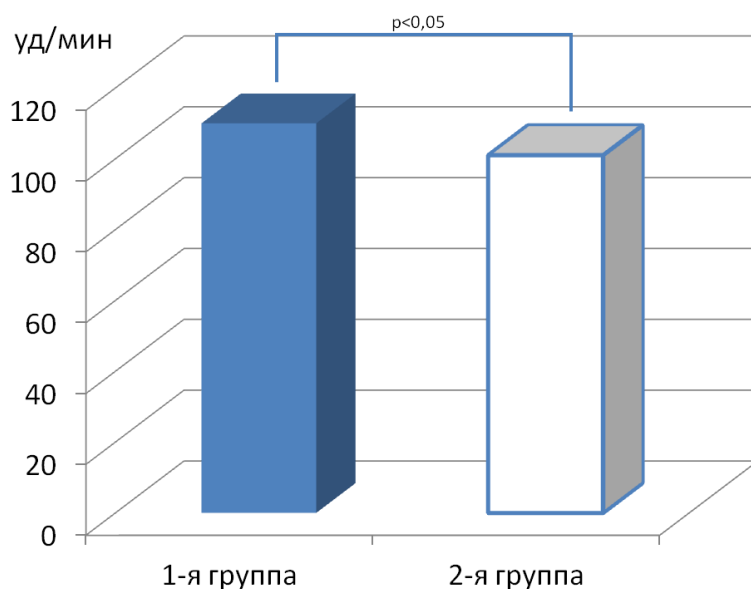


Рисунок 3.3. Максимальная ЧСС после ЧКВ

В целом различные нарушения ритма и проводимости до ЧКВ были зарегистрированы у 33 (39,3%) больных 1-й группы и у 28 (34,1%) - 2-й ($\chi^2=0,28$, $p=0,6$). В течение 24 ч после ЧКВ их частота была достоверно выше в 1-й группе (92,9%) по сравнению со 2-й (78,0%) ($\chi^2=6,21$, $p=0,013$).

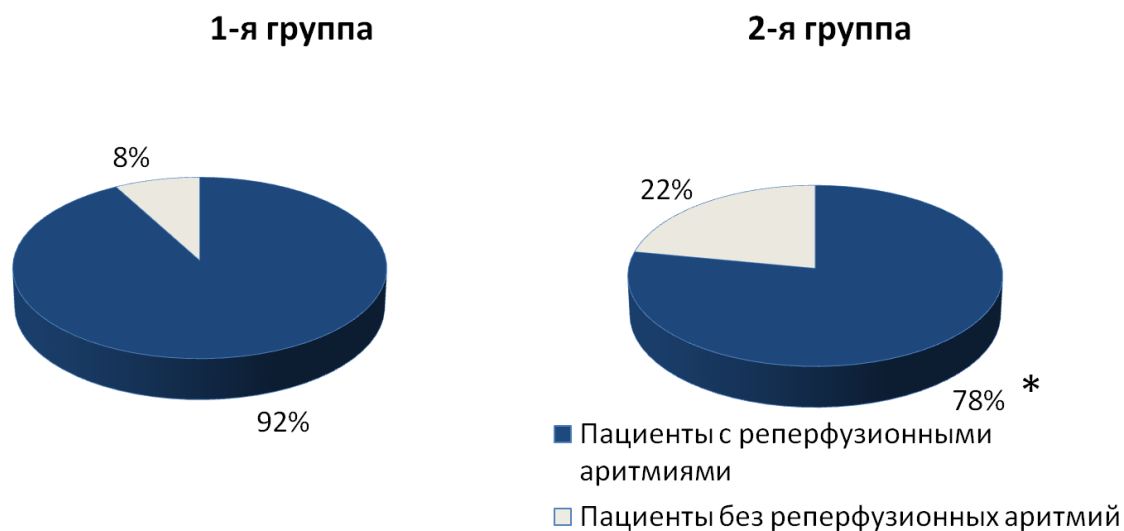


Рисунок 3.4. Частота развития реперфузионных нарушений ритма

Примечание. * – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с 1-й группой.

Прогностически индифферентные аритмии наблюдались у преобладающего числа больных в обеих группах, их частота составила 85,7% против 70,7% соответственно ($\chi^2 = 4,64$, $p = 0,031$).

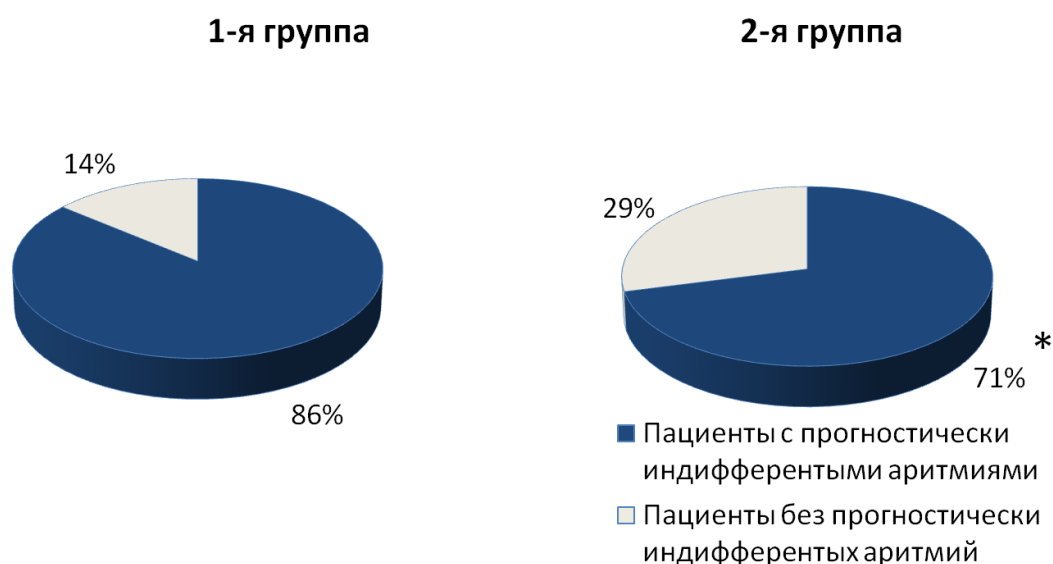


Рисунок 3.5. Частота развития прогностически индифферентных нарушений ритма

Примечание. * – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с 1-й группой.

Подробно были проанализованы прогностически серьезные (таблица 3.2) и опасные для жизни (таблица 3.3) аритмии. В целом частота развития прогностически серьезных аритмий, без учета их типа, значимо не различалась между группами и составила 90,5% против 80,5% соответственно ($\chi^2=2,59$, $p=0,108$). Однако при детальном анализе различных типов нарушений ритма и проводимости было выявлено, что в группе аденозина достоверно реже развивались синусовая тахикардия с ЧСС >110 уд/мин, частая групповая и политопная желудочковая экстрасистолия и идиовентрикулярный ритм сердца (все $p<0,05$).

Таблица 3.2

Частота развития прогностически серьезных аритмий после ЧКВ

Тип аритмии	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=82)	Различия между группами
Аритмии без учета типа	76 (90,5)	66 (80,5)	$\chi^2=2,59$, $p=0,108$
Синусовая тахикардия с частотой сокращений сердца больше 110 уд/мин	60 (71,4)	42 (51,2)*	$\chi^2=6,33$ $p=0,012$
Синусовая брадикардия с частотой сокращений сердца меньше 50 уд/мин	22 (26,2)	14 (17,1)	$\chi^2=1,53$ $p=0,216$
Частые предсердные экстрасистолы (предвестники фибрилляции предсердий)	38 (45,2)	28 (34,1)	$\chi^2=1,69$, $p=0,193$
Частые групповые, политопные, ранние желудочковые экстрасистолы (предвестники фибрилляции желудочков)	59 (70,2)	32 (39,0)*	$\chi^2=15,09$, $p<0,001$
Синоаурикулярная блокада	-	-	-
Атриовентрикулярная блокада II ст.	2 (2,4)	1 (1,2)	$\chi^2=0,00$, $p=0,984$

Продолжение таблицы 3.2

Идиовентрикулярный ритм	29 (34,5)	16 (19,5)*	$\chi^2=4,00$, $p=0,045$
Ритм из атриовентрикулярного соединения	1 (1,2)	-	$\chi^2=0,00$, $p=0,992$
Суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия	51 (60,7)	38 (46,3)	$\chi^2=2,89$, $p=0,089$
Фибрилляция и трепетание предсердий	9 (10,7)	5 (6,1)	$\chi^2=0,63$, $p=0,43$
Синдром слабости синусового узла	16 (19,0)	10 (12,2)	$\chi^2=1,00$, $p=0,317$

Распространенность опасных для жизни аритмий была почти вдвое ниже (31,7%) во 2-й группе по сравнению с 1-й (57,1%) ($\chi^2=9,86$, $p=0,002$). При анализе отдельных типов аритмии было установлено, что у больных, получавших аденозин, реже развивалась пароксизмальная желудочковая тахикардия (34,1% больных, $p<0,05$), при этом во всех случаях она была мономорфной и носила неустойчивый характер.

В группе сравнения эпизоды желудочковой тахикардии были зарегистрированы у 51 (60,7%) пациента, у двух из них (2,4%) развивалась желудочковая тахикардия (ЖТ) по типу «пируэт», которая перешла в ФЖ. Частота возникновения полной атриовентрикулярной блокады была сопоставима в группах. ФЖ в первые сутки после ЧКВ не регистрировалась в группе аденозина в отличие от контрольной группы, где она развивалась у двух больных, однако эти различия не достигли статистической значимости. Эпизодов асистолии не было ни в одной из групп.

Таблица 3.3

Частота развития жизнеопасных аритмий после ЧКВ

Тип аритмии	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=82)	Различия между группами
Аритмии без учета типа	48 (57,1)	26 (31,7)	$\chi^2=9,86$, $p=0,002$
Фибрилляция/трепетание желудочков	2 (2,4)	-	$\chi^2=0,48$, $p=0,488$
Пароксизмальная желудочковая тахикардия	51 (60,7)	28 (34,1)	$\chi^2=10,7$, $p=0,001$
Полная атриовентрикулярная блокада	4(4,8)	3 (3,7)	$\chi^2=0,00$, $p=0,975$
Асистолия желудочков	-	-	-

Таким образом, применение аденозина перед процедурой ЧКВ ассоциировалось с уменьшением частоты развития жизнеопасных реперфузионных аритмий на 25,4% (95% ДИ 10,3-39,0%), при этом в случае развития эпизодов ЖТ она протекала по типу мономорфной аритмии и носила неустойчивый характер. При использовании аденозина достоверно реже развивались некоторые виды прогностически неблагоприятных нарушений ритма сердца, в частности, синусовая тахикардия с ЧСС >110 уд/мин, желудочковая экстрасистолия высоких градаций и идиовентрикулярный ритм (все $p<0,05$).

3.3. Динамика маркеров некроза миокарда на фоне применения аденозина

Известно, что раннее восстановление кровотока в инфаркт-зависимой артерии способствует уменьшению размеров некроза миокарда и степени

выраженности постинфарктного ремоделирования сердечной мышцы. Вместе с тем, проведение ЧКВ с реканализацией окклюзированного сосуда само по себе нередко приводит к реперфузионному повреждению миокарда, следствием которого может стать расширение зоны некроза. В последние годы такие неблагоприятные последствия интракоронарных вмешательств стали обозначать термином «малые повреждения миокарда». Эти повреждения, как правило, не имеют каких либо специфических клинических и электрокардиографических признаков и выявляются исключительно по повышению уровня кардиоспецифических ферментов.

К наиболее известным и широко используемым в клинической практике маркерам повреждения миокарда относят МВ-фракцию КФК и тропонин Т. Однако, определение уровня МВ-КФК в качестве маркера реперфузионного повреждения миокарда после ЧКВ, как правило, не используется. Напротив, исследование уровня тропонина Т как маркера малых повреждений миокарда встречается в большинстве исследований. Диагностически значимые уровни тропонина Т у пациентов с острым ИМ достигаются через 6 ч после начала симптомов, а повышенное содержание в крови сохраняется до 14 суток, что делает этот показатель удобным для поздней диагностики ИМ.

В связи с вышесказанным, актуальным является разработка методов кардиопротекции от реперфузионного повреждения миокарда при ЧКВ. Мы изучили влияние аденозина на размеры зоны некроза после ЧКВ в сравнении с группой стандартной терапии. При этом в качестве биомаркера некроза миокарда исследовали уровень тропонина Т.

Была проведена сравнительная оценка динамики уровней тропонина Т до и после ЧКВ в двух группах. Исходно концентрация тропонина Т в крови значимо не отличалась между группами. Через сутки после ЧКВ его уровень существенно снизился в обеих группах, причем более значимо – во 2-й (таблица 3.4).

Таблица 3.4

**Динамика уровня тропонина Т до и после выполнения ЧКВ,
пг/мл, Ме (Q1; Q3)**

Параметр	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=82)	Различия между группами
Исходно	684 (528; 896)	698 (516; 921)	p=0,96
После ЧКВ	264 (128; 356)	168 (105; 286)	p<0,001

У 4 (4,8%) больных 1-й группы и у 1 (1,2%) пациента 2-й ($\chi^2=0,78$, $p=0,379$) отмечалось нарастание титра тропонина Т более чем на 20% от исходного, что в сочетании с феноменом замедленного контрастирования инфаркт-зависимой артерии и отсутствием положительной ЭКГ-динамики у этих больных соответствовало критериям диагноза инфаркта миокарда 4а типа (связанного с ЧКВ). У 8 (9,5%) пациентов 1-й группы и 1 (1,2%) – 2-й ($\chi^2=4,08$, $p=0,043$) через 24 ч после ЧКВ не наблюдалось значимого снижения уровня тропонина Т по сравнению с исходным. Однако в связи с отсутствием других клинических, электрокардио- и ангиографических признаков сохраняющейся либо нарастающей ишемии миокарда, эта находка была расценена как маркер малого повреждения миокарда, вызванного реперфузией.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии у аденозина инфаркт-лимитирующих свойств: его применение в качестве индуктора пре- и посткондиционирования ассоциируется с более выраженной положительной динамикой уровня тропонина Т после ЧКВ и снижением риска развития реперфузионного повреждения миокарда на 8,3% (95% ДИ 1,2-16,5%, $p<0,05$).

3.4. Динамика сократительной функции миокарда на фоне применения аденозина

Одним из наиболее значимых факторов, определяющих прогноз у пациентов с ИМ, является ремоделирование ЛЖ и снижение сократительной функции миокарда. На начальном этапе ремоделирования гиперфункция неповрежденных кардиомиоцитов способна поддерживать адекватную насосную функцию сердца. Однако со временем по мере истощения компенсаторных возможностей миокарда постепенно возникает дилатация полости ЛЖ, снижение его сократимости, что ведет к развитию сердечной недостаточности. В этой связи одной из важнейших целей лечения больных инфарктом миокарда является сохранение сократительной функции ЛЖ.

Нами было оценено влияние фармакологической защиты миокарда индуцированным аденозином ишемическим пре- и посткондиционированием на госпитальные показатели ФВ ЛЖ, частоту развития и выраженность сердечной недостаточности. Исходно, перед выполнением ЧКВ, медиана ФВ ЛЖ (таблица 3.5) и доля больных со сниженной ФВ и выраженной дилатацией ЛЖ (таблица 3.6) значимо не различались между группами.

Таблица 3.5

ФВ ЛЖ исходно, через 24 ч после ЧКВ и при выписке

ФВ ЛЖ, %, Ме (Q1; Q3)	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=82)
Исходно	42 (40; 46)	43 (40; 46,5)
Через 24 ч после ЧКВ	46 (42; 51,5) ¹	47 (43; 52) ¹
При выписке*	48 (48; 55) ¹	51 (49; 58) ^{1,2}

Примечания:

¹ – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями,

² – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с 1-й группой,

* – при выписке в 1-й группе n=83, во 2-й группе n=81.

Спустя 24 ч после вмешательства ФВ ЛЖ улучшилась в обеих группах по сравнению с исходной, однако различия между группами были не достоверны ($p=0,09$). Доля пациентов со сниженной ФВ ЛЖ в первые сутки после ЧКВ уменьшилась по сравнению с исходным значением (обе $p<0,05$), но была сопоставима в группах ($\chi^2=0,05$, $p=0,873$). Число больных с прогностически неблагоприятной дилатацией ЛЖ (конечно-систолический индекс > 35 мл/м²) достоверно не изменилось по сравнению с исходным (обе $p<0,05$) и также не различалось между группами ($\chi^2=0,43$, $p=0,511$).

Таблица 3.6

**Доля больных со сниженной ФВ и выраженной дилатацией ЛЖ
исходно, через 24 ч после ЧКВ и при выписке**

Класс ОЧН по Killip, число больных (%)	1-я группа (n=84)		2-я группа (n=82)	
	ФВ < 40%	КСИ > 35 мл/м ²	ФВ < 40%	КСИ > 35 мл/м ²
Исходно	31,0%	9,5%	26,8%	4,9%
Через 24 ч после ЧКВ	10,7% ¹	9,8%	8,5% ¹	4,3%
При выписке*	20,5%	25,3% ¹	9,9% ^{1,2}	11,1% ²

Примечания:

¹ – различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с исходными значениями,

² – различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с 1-й группой,

* – при выписке в 1-й группе n=83, во 2-й группе n=81.

Однако к моменту выписки наметилась тенденция к различиям в параметрах сократительной функции ЛЖ. Так, медиана ФВ значимо возросла, а доля больных с систолической дисфункцией, напротив, уменьшилась, в обеих группах, но более выражено – у лиц, получавших аденозин (все $p<0,05$). Интересно, что процент больных с прогностически неблагоприятной дилатацией ЛЖ в 1-й группе увеличился по сравнению с

исходным, во 2-й этот рост не достиг статистической значимости, причем показатель при выписке был значимо меньше во 2-й группе по сравнению с 1-й ($\chi^2=4,61$, $p=0,032$). Снижение абсолютного риска развития выраженной дилатации ЛЖ на фоне приема аденозина составило 14,2% (95% ДИ 2,3%-25,7%).

Помимо эхокардиографических параметров сократительной функции ЛЖ нами была проанализирована характеристика пациентов в зависимости от класса ОСН через 24 ч после ЧКВ. В целом в первые сутки после ЧКВ улучшили свой класс ОСН по Killip 10 (12,0%) пациентов 1-й группы и 11 (13,6%) – 2-й ($\chi^2=0,00$, $p=0,953$). Детальный анализ по классам ОСН не выявил различий как при сравнении с исходными данными, так и при межгрупповом сравнении (таблица 3.7).

Таблица 3.7

**Распределение пациентов в группах в зависимости от класса ОСН
исходно и через 24 ч после ЧКВ**

Класс ОСН по Killip, число больных (%)	1-я группа (n=84)		2-я группа (n=82)	
	До ЧКВ	После ЧКВ	До ЧКВ	После ЧКВ
I	62 (73,8)	68 (81,0)	57 (69,5)	63 (76,8)
II	18 (21,4)	16 (19,0)	20 (24,4)	19 (23,2)
III	4 (4,8)	-	5 (6,1)	-

Примечание. Различия не являются статистически значимыми по сравнению с исходными и между группами ($p>0,05$).

Количество новых случаев ОСН, возникших за период госпитализации, также значимо не различалось между группами (8,3% против 3,7%, $\chi^2=0,88$, $p=0,348$).

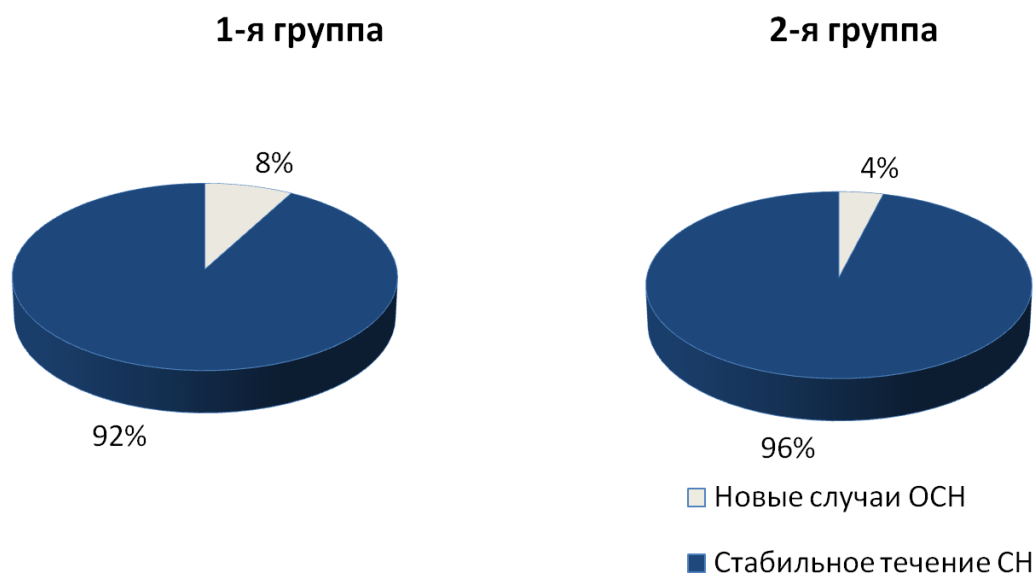


Рисунок 3.6. Частота новых случаев ОСН за период госпитализации

Примечание: различия между группами не достоверны ($p > 0,05$).

На момент выписки в каждой из групп преобладали пациенты со II ФК ХСН по NYHA, лиц с IV ФК не было ни в одной из групп. Сравнительный анализ показал (таблица 3.8), что в группе аденозина доля больных с клинически выраженной ХСН (III ФК) была значимо меньше по сравнению с контрольной группой (17,3% против 32,5% соответственно, $\chi^2 = 4,30$, $p = 0,038$). Прием аденозина ассоциировался со снижением риска развития внутригоспитальной клинически выраженной ХСН на 15,2% (95% ДИ 2,0-27,8%).

Таблица 3.8

Распределение пациентов в группах в зависимости от класса ФК ХСН по NYHA при выписке

Класс ХСН по NYHA, число больных (%)	1-я группа (n=83)	2-я группа (n=81)	Различия между группами
I	12 (14,5)	16 (19,8)	$\chi^2 = 0,48$, $p = 0,489$
II	44 (53,0)	51 (63,0)	$\chi^2 = 1,28$, $p = 0,258$
III	27 (32,5)	14 (17,3)	$\chi^2 = 4,30$, $p = 0,038$
IV	-	-	-

Таким образом, на фоне применения аденозина очевидной положительной динамики сократительной функции миокарда в первые сутки после ЧКВ по сравнению с группой стандартной терапии не наблюдалось. Однако к моменту выписки у лиц, принимающих аденозин, отмечалось более отчетливое возрастание ФВ и замедление процессов ремоделирования ЛЖ. Снижение абсолютного риска развития выраженной дилатации ЛЖ на фоне приема аденозина составило 14,2% (95% ДИ 2,3%-25,7%). Использование аденозина не приводило к уменьшению количества новых случаев ОСН во время госпитализации, но ассоциировалось со снижением риска развития внутригоспитальной клинически выраженной ХСН на 15,2 (95% ДИ 2,0-27,8%).

3.5. Анализ госпитальной частоты развития неблагоприятных кардиоцеребральных событий (МАССЕ) и случаев ранней постинфарктной стенокардии на фоне применения аденозина

Одной из наиболее жестких конечных точек большинства исследований с участием больных ИМ является снижение смертности и частоты нефатальных кардиоваскулярных событий в ближайшем и отдаленном периоде заболевания. Нами также было оценено влияние аденозина на госпитальный прогноз у лиц с ОИМпST, при этом в качестве первичной конечной точки был выбран общепринятый для данной категории больных комбинированный показатель МАССЕ, включающий смерть от любых и сердечно-сосудистых причин, рецидив инфаркт миокарда, повторную реваскуляризацию, инсульт. В качестве вторичной конечной точки была оценена частота развития ранней постинфарктной стенокардии.

Анализ госпитальных результатов лечения показал (таблица 3.9), что неблагоприятные кардиоцеребральные события, соответствующие комбинированному показателю МАССЕ, были зарегистрированы у 2 (2,4%) пациентов в 1-й группе (1 случай смерти и 1 случай рецидива ИМ) и у 1 (1,2%) больного – во 2-й (смерть). Оба летальных случая были представлены

сердечно-сосудистой смертью, наступившей в результате рецидивирующей ФЖ. Умерший больной из 1-й группы (72 года) относился к категории больных высокого риска госпитальной летальности по шкале GRACE (146 баллов), имел многососудистое поражение коронарного русла, ЧКВ в анамнезе, низкую ФВ ЛЖ (29%) и множественную коморбидную патологию. При этом после текущей ЧКВ у него развился феномен невосстановленного кровотока в инфаркт-зависимой артерии. Пациент из 2-й группы также имел предикторы неблагоприятного госпитального прогноза (возраст 74 года, циркулярный ИМ, высокая ЧСС при поступлении – 104 уд/мин, феномен «no-reflow» при ЧКВ, снижение сократительной функции миокарда (ФВ ЛЖ 37%) и функции почек (СКФ 45 мл/мин/1,73 м²), нарушения мозгового кровообращения в анамнезе) и соответствовал 142 баллам по шкале GRACE. Второй случай кардиоцеребральных событий, развившийся в 1-й группе, был представлен рецидивом ИМ, потребовавшим повторного ЧКВ со стентированием. Случаев инсульта не было ни в одной из групп.

Таблица 3.9

Госпитальная частота неблагоприятных кардиоцеребральных событий (МАССЕ)

Показатель, число больных (%)	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=82)	Различия между группами
Комбинированный показатель МАССЕ	2 (2,4)	1 (1,2)	$\chi^2=0,00$, p=0,984
Смерть от любых причин	1 (1,2)	1 (1,2)	$\chi^2=0,00$, p=0,984
Сердечно-сосудистая смерть	1 (1,2)	1 (1,2)	$\chi^2=0,00$, p=0,984
Повторный (рецидив) инфаркт миокарда	1 (1,2)	-	$\chi^2=0,00$, p=0,992
Повторная реваскуляризация	1 (1,2)	-	$\chi^2=0,00$, p=0,992
Инсульт	-	-	

Частота возникновения ранней постинфарктной стенокардии была значимо меньше в группе аденозина по сравнению с контролем (9,8% против 31,0%, $\chi^2=3,98$, $p=0,001$), при этом снижение абсолютного риска события составило 21,1% (95% ДИ 9,0-32,7%, $p=0,001$).

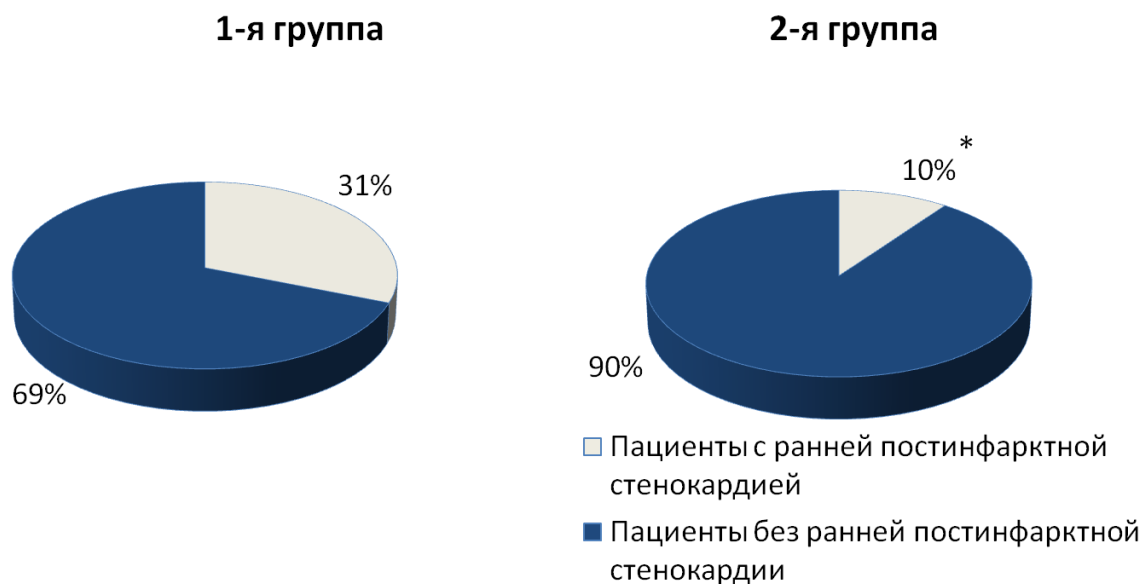


Рисунок 3.7. Частота возникновения ранней постинфарктной стенокардии

Примечание. * – различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с 1-й группой.

Безболевая ишемия миокарда при суточном мониторинге ЭКГ в отсутствие клинических признаков стенокардии регистрировалась у 28,6% лиц 1-й группы и у 7,3% - 2-й ($\chi^2=9,91$, $p=0,002$), снижение абсолютного риска события составило 21,3% (95% ДИ 9,7-32,4%, $p<0,001$).

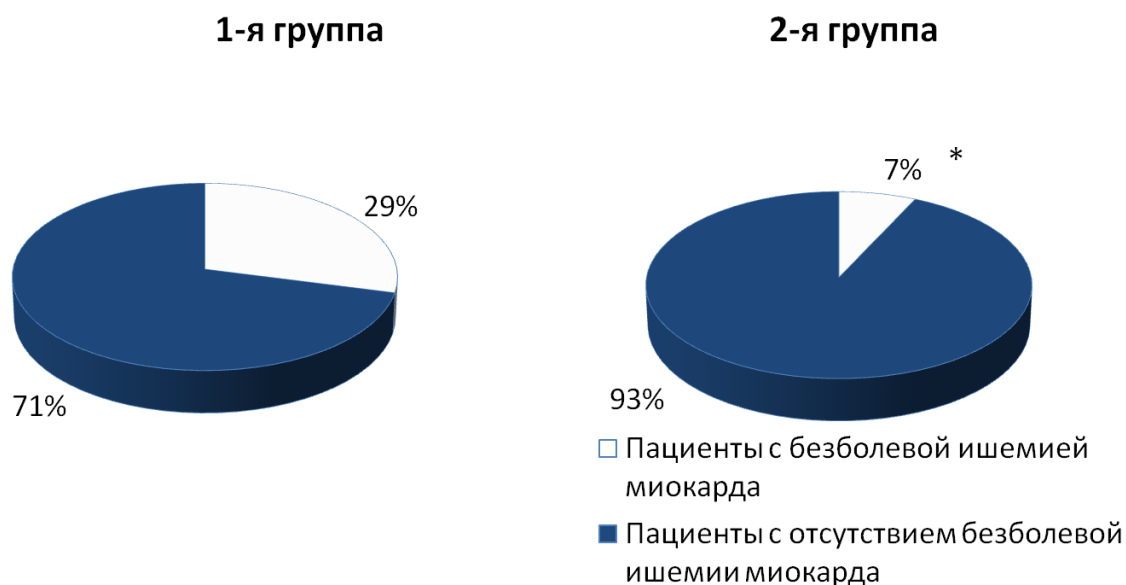


Рисунок 3.8. Распространенность безболевого ишемии миокарда в течение госпитального периода

Примечание. * – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с 1-й группой.

В целом снижение абсолютного риска развития ишемических эпизодов (как болевых, так и безболевых) в госпитальном периоде на фоне фармакологической защиты миокарда аденозином достигло 42,5% (28,1-54,3%, $p < 0,001$).

Таким образом, хотя наше исследование не показало преимуществ аденозина в сравнении со стандартной терапией в уменьшении госпитальной летальности, рецидивов ИМ или повторной реваскуляризации, его дополнительное использование обеспечивало снижение частоты развития ранней постинфарктной стенокардии и безболевого ишемии миокарда на 42,5%.

3.6. Анализ качества жизни и продолжительности госпитализации на фоне использования аденозина

В настоящее время одним из критериев эффективности и целесообразности применения любого метода лечения, помимо показателей

смертности, госпитализаций и объективного статуса, считается качество жизни больного. Это понятие не имеет четкого определения, но под ним понимается восприятие пациентом своего состояния и возможностей в реальной жизни, степень удовлетворенности своим физическим, психическим и социальным благополучием [208]. Качество жизни больного отражает субъективную картину его патологического состояния.

Разумеется, ишемические симптомы и явления сердечной недостаточности, возникающие у больных, перенесших ИМ, значительно ухудшают качество жизни, ограничивают физические возможности пациентов, негативно влияют на их повседневную жизнь, работу и отдых. В связи с этим, улучшение качества жизни больных, перенесших ОКС, должно быть одной из главных задач лечебно-реабилитационных мероприятий.

В данной работе мы исследовали, влияет ли терапия аденозином на качество жизни больных с ИМ. Инструментом для определения ее уровня в нашем исследовании являлся простой и удобный в использовании опросник «EQ-5D», который предлагали заполнить пациентам при выписке из стационара и через 12 мес. На заполнение опросника откликнулись 76 пациентов 1-й группы и 78 – 2-й.

При выписке средний показатель визуальной аналоговой шкалы в 1-й группе составил $62,2 \pm 16,9$ баллов, во 2-й – $69,4 \pm 18,3$ баллов, при этом различия между группами были статистически значимы ($p=0,021$).

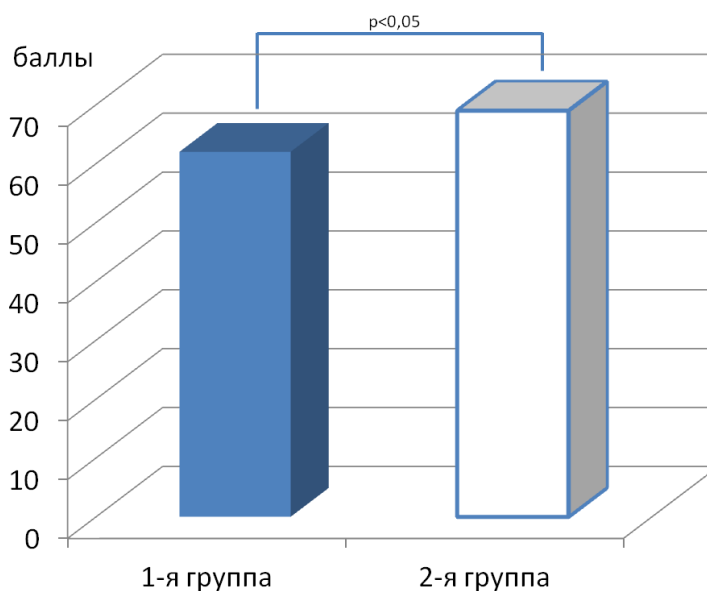


Рисунок 3.9. Средний показатель визуальной аналоговой шкалы при выписке

Анализ отдельных составляющих качества жизни показал лучшие показатели физической составляющей (активность в повседневной жизни, боль и дискомфорт) во 2-й группе по сравнению с 1-й. Эмоциональная компонента, а также способность к передвижению и самообслуживанию, значимо не различались между группами (таблица 3.10).

Таблица 3.10

**Структура качества жизни при выписке согласно опросника EQ-5D
(баллы, Me (Q 1; Q 3))**

Компонента качества жизни	1-я группа (n=76)	2-я группа (n=78)	Различия между группами
Подвижность	1 (1; 2)	1 (1; 2)	p=0,984
Самообслуживание	1 (1; 2)	1 (1; 2)	p=0,67
Активность в повседневной жизни	2 (1; 2)	1 (1; 2)	p=0,01
Боль и дискомфорт	2 (1; 2)	1 (1; 2)	p=0,024
Тревога и депрессия	1 (1; 2)	1 (1; 2)	p=0,086

Средняя продолжительность пребывания в стационаре достоверно не различалась между 1-й и 2-й группами и составила $15,8 \pm 1,2$ дней и $15,2 \pm 1,2$ дней соответственно.

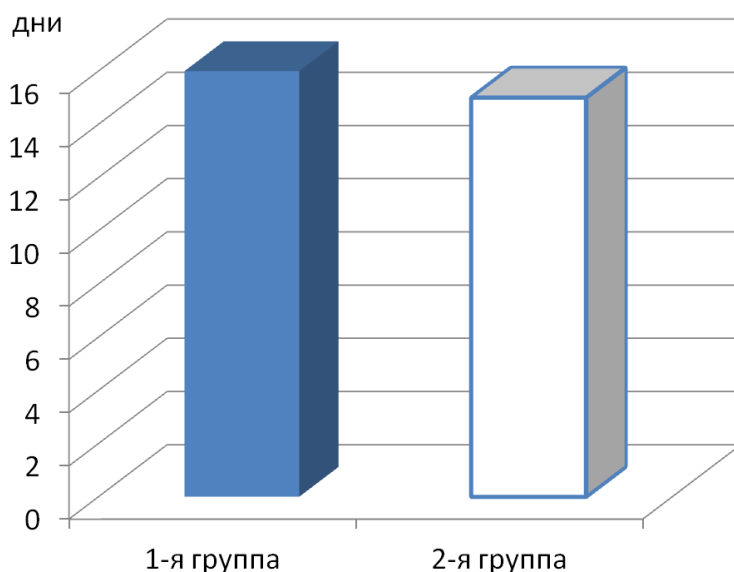


Рисунок 3.10. Средняя продолжительность госпитализации

Примечание. Различия между группами не достоверны ($p > 0,05$).

Таким образом, применение аденозина было связано с улучшением некоторых аспектов качества жизни, в частности показателей повседневной активности и боли / дискомфорта. Достоверного влияния на продолжительность госпитализации получено не было.

В целом анализ госпитальных результатов предложенного лечения позволяет сделать следующие выводы:

1. Применение триггера ишемического пре- и посткондиционирования аденозина в периоперационном периоде ЧКВ у пациентов с ОИМпСТ ассоциируется с уменьшением частоты развития жизнеопасных реперфузионных аритмий на 25,4% (95% ДИ 10,3-39,0%), при этом в случае развития серьезных нарушений ритма они носят неустойчивый характер и имеют более благоприятный прогноз.

2. Добавление аденозина к стандартной терапии больных с ОИМпST не оказывает существенного влияния на эффективность реперфузии при первичном ЧКВ и частоту возникновения феномена «no-reflow».
3. На фоне использования аденозина в качестве индуктора пре- и посткондиционирования наблюдается более быстрое уменьшение размеров некроза миокарда по сравнению со стандартной терапией и снижение риска развития реперфузионного повреждения миокарда на 8,3% (95% ДИ 1,2-16,5%).
4. Применение аденозина не приводит к улучшению сократительной функции миокарда в первые сутки после ЧКВ по сравнению с группой стандартной терапии. Однако спустя две недели у лиц, принимающих аденозин, отмечается более отчетливое возрастание ФВ и замедление процессов ремоделирования ЛЖ. Снижение абсолютного риска развития выраженной дилатации ЛЖ на фоне приема аденозина составляет 14,2% (95% ДИ 2,3%-25,7%).
5. Использование аденозина ассоциируется со снижением риска развития внутригоспитальной клинически выраженной ХСН на 15,2% (95% ДИ 2,0-27,8%), но не приводит к уменьшению количества новых случаев ОСН во время госпитализации.
6. Фармакологическая защита миокарда аденозином не имеет преимуществ в сравнении со стандартной терапией в уменьшении госпитальной летальности, рецидивов ИМ или повторной реваскуляризации, тем не менее сопровождается снижением частоты развития ранней постинфарктной стенокардии и безболевого ишемии миокарда на 42,5% (28,1-54,3%, $p < 0,001$).
7. Применение аденозина связано с улучшением некоторых аспектов качества жизни в госпитальном периоде, в частности показателей повседневной активности и боли / дискомфорта. Достоверного

влияния на продолжительность госпитализации препарат не оказывает.

ГЛАВА 4

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕ- И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АДЕНОЗИНА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, ПОДЛЕЖАЩИХ ПЕРВИЧНОМУ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

За период с 2002 по 2012 гг. в Российской Федерации достигнуто стабильное снижение заболеваемости острым инфарктом миокарда (с 146,4 случаев на 100 тыс. населения в 2002 г. до 130,6 случаев на 100 тыс. населения в 2012 г.), которое, однако сопровождалось ростом распространенности повторных инфарктов (с 21,5 случаев на 100 тыс. населения в 2002 г. до 24,7 случаев на 100 тыс. населения в 2012 г.) [7]. Это привело к статистически значимому увеличению в структуре заболеваемости инфарктом миокарда доли повторных инфарктов с 12,8% до 15,9%. С одной стороны это свидетельствует об улучшении методов борьбы с факторами сердечно-сосудистого риска, а с другой – о низкой эффективности вторичной кардиоваскулярной профилактики.

Одной из главных стратегических целей лечения больных с острым инфарктом миокарда является предотвращение последующих сердечно-сосудистых осложнений, госпитализаций и снижение смертности.

Проведенные на сегодняшний день клинические исследования с применением аденозина при остром ИМ в большинстве своем оценивали лишь ближайшие результаты лечения, не изучая при этом влияние препарата на отдаленный прогноз. Поэтому одной из задач нашего исследования стал анализ отдаленных результатов применения фармакологического пре- и посткондиционирования с использованием аденозина у больных ОИМпST, подлежащих первичному чрескожному коронарному вмешательству.

С момента выписки из стационара длительность наблюдения за больными составила 12 мес, при этом первичной конечной точкой являлся комбинированный показатель МАССЕ. Ко вторичным конечным точкам исследования в этом периоде наблюдения относили повторные госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, развитие и тяжесть ишемических эпизодов, изменение ФВ ЛЖ и ФК ХСН, динамику качества жизни, а также отдельные компоненты первичной конечной точки.

Отдаленные результаты лечения (средний срок $12,0 \pm 0,2$ месяцев) прослежены у 164 пациентов: 83 – 1-й группы и 81 – 2-й.

4.1. Сравнительный анализ частоты и тяжести эпизодов ишемии миокарда в группах через 12 мес наблюдения

Через 12 мес наблюдения количество пациентов с полным отсутствием клинических признаков ишемии миокарда (как клинических, так и инструментальных) было достоверно выше во 2-й группе по сравнению с 1-й (44,3% против 23,7%) . При этом субанализ типов ишемических эпизодов показал, что наибольший вклад в достигнутые различия вносила стенокардия напряжения, в то время как частота безболевого ишемии миокарда достоверно не различалась между группами (таблица 4.1).

Таблица 4.1

Распределение пациентов в группах в зависимости от наличия признаков ишемии миокарда

Тип ишемических эпизодов	1-я группа (n=83)*		2-я группа (n=81)*	
	При выписке	Через 12 мес	При выписке	Через 12 мес
Полное отсутствие	52 (62,7)	19 (23,7) ¹	67 (82,7)	35 (44,3) ^{1, 2}

Продолжение таблицы 4.1

Стенокардия напряжения	13 (15,5)	40 (50,0) ¹	4 (4,9)	24 (30,4) ^{1, 2}
Безболевая ишемия	18 (21,7)	21 (26,3)	10 (12,3)	20 (25,3)

Примечания:

¹ – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению со значениями при выписке,

² – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с 1-й группой,

* – через 12 мес в 1-й группе $n=80$, во 2-й группе $n=79$.

Снижение риска развития ишемических эпизодов на фоне приема аденозина составило 20,6% (95% ДИ 5,8-34,1%, $p=0,011$), при этом достигалось оно за счет уменьшения частоты клинически выраженных признаков ишемии (стенокардии напряжения).

Различия между группами через 12 мес наблюдения были выявлены и по тяжести клинических проявлений стенокардии напряжения (таблица 4.2). Так, в 1-й группе лица со стенокардией III-IV ФК преобладали над больными с I-II ФК, в то время как во 2-й группе процентное соотношение лиц было обратным ($\chi^2=4,84$, $p=0,028$).

Таблица 4.2

Распределение пациентов со стенокардией напряжения в группах в зависимости от ФК по NYHA через 12 мес наблюдения

ФК стенокардии NYHA, число больных (%)	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=24)	Различия между группами
I- II	14 (35,0)	16 (66,7)	$\chi^2=4,84$, $p=0,028$
III- IV	26 (65,0)	8 (33,3)	$\chi^2=4,84$, $p=0,028$

Таким образом, применение аденозина в дополнение к стандартной терапии пациентов приводило к снижению абсолютного риска развития ишемических эпизодов на 20,6% (95% ДИ 5,8-34,1%, $p=0,011$) и уменьшению степени выраженности стенокардии напряжения.

4.2. Динамика сократительной функции миокарда и выраженности клинических проявлений ХСН через 12 мес наблюдения

Нами было оценено влияние фармакологической защиты миокарда индуцированным аденозином ишемическим пре- и посткондиционированием на отдаленные показатели ФВ ЛЖ, частоту декомпенсаций и выраженность клинических проявлений ХСН (таблица 4.3).

Таблица 4.3

Динамика ФВ ЛЖ за 12 мес наблюдения

ФВ ЛЖ, %, Ме (Q1; Q3)	1-я группа (n=83)*	2-я группа (n=81)*
При выписке	48 (48; 55)	51 (49; 58)
Через 12 мес	44 (40; 49) ¹	48 (41; 49) ^{1, 2}

Примечания:

¹ – различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с исходными значениями,

² – различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с 1-й группой,

* – через 12 мес в 1-й группе $n=80$, во 2-й группе $n=79$.

Спустя 12 мес после выписки в обеих группах наблюдалось достоверное снижение ФВ ЛЖ по сравнению с исходной, однако менее выраженное во 2-й группе (таблица 4.4). Доля пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и прогностически неблагоприятной дилатацией ЛЖ была существенно выше в 1-й группе по сравнению со 2-й (все $p<0,05$).

Таблица 4.4

**Доля больных со сниженной ФВ и выраженной дилатацией ЛЖ
при выписке и через 12 мес наблюдения**

	1-я группа (n=83*)		2-я группа (n=81*)	
	ФВ 40%	< КСИ > 35 мл/м ²	ФВ 40%	< КСИ > 35 мл/м ²
При выписке	20,5%	25,3%	9,9%	11,1%
Через 12 мес	38,8% ¹	55,0% ¹	17,7% ²	22,5% ²

Примечания:

¹ – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями,

² – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с 1-й группой,

* – через 12 мес в 1-й группе n=80, во 2-й группе n=79.

На момент выписки в каждой из групп пациенты с I-II ФК ХСН по NYHA преобладали над лицами, имеющими клинически выраженную (III-IV ФК) ХСН (таблица 4.5). Через 12 мес в 1-й группе соотношение между этими когортами больных было практически равным (51,2% и 48,8%), т.е. каждый второй пациент имел тяжелые проявления ХСН. Доля больных с клинически выраженной ХСН была значимо меньше в группе аденозина по сравнению с контрольной группой (29,1% против 48,8% соответственно). Прием аденозина ассоциировался со снижением риска развития клинически выраженной ХСН на 19,6% (95% ДИ 4,5-33,6%, $p=0,018$).

Таким образом, применение аденозина в отдаленном периоде ассоциировалось с улучшением сократительной функции миокарда по сравнению с группой стандартной терапии и снижало риск развития клинически выраженной ХСН на 19,6% (95% ДИ 4,5-33,6%, $p=0,018$).

Таблица 4.5

**Распределение пациентов в группах в зависимости
от ФК ХСН по NYHA**

Класс ХСН по NYHA, число больных (%)	1-я группа (n=83*)		2-я группа (n=81*)	
	При выписке	Через 12 мес	При выписке	Через 12 мес
I- II	56 (67,5)	41 (51,2)	67 (82,8)	56 (70,9) ¹
III- IV	27 (32,5)	39 (48,8)	14 (17,3)	23 (29,1) ¹

Примечание:

¹ – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с 1-й группой,

* – через 12 мес в 1-й группе n=80, во 2-й группе n=79.

4.3. Сравнительный анализ качества жизни через 12 мес наблюдения при применении аденозина и стандартной терапии

При выписке из стационара средний показатель визуальной аналоговой шкалы в 1-й группе составил $62,2 \pm 16,9$ баллов, во 2-й – $69,4 \pm 18,3$ баллов, при этом различия между группами были статистически значимы ($p = 0,021$). Спустя 12 мес в целом в обеих группах наблюдалось ухудшение качества жизни по сравнению с выпиской, однако менее выраженное во 2-й группе по сравнению с 1-й ($59,2 \pm 12,5$ и $52,3 \pm 11,6$, $p < 0,01$ при сравнении между группами и при сравнении со значениями при выписке в обеих группах).

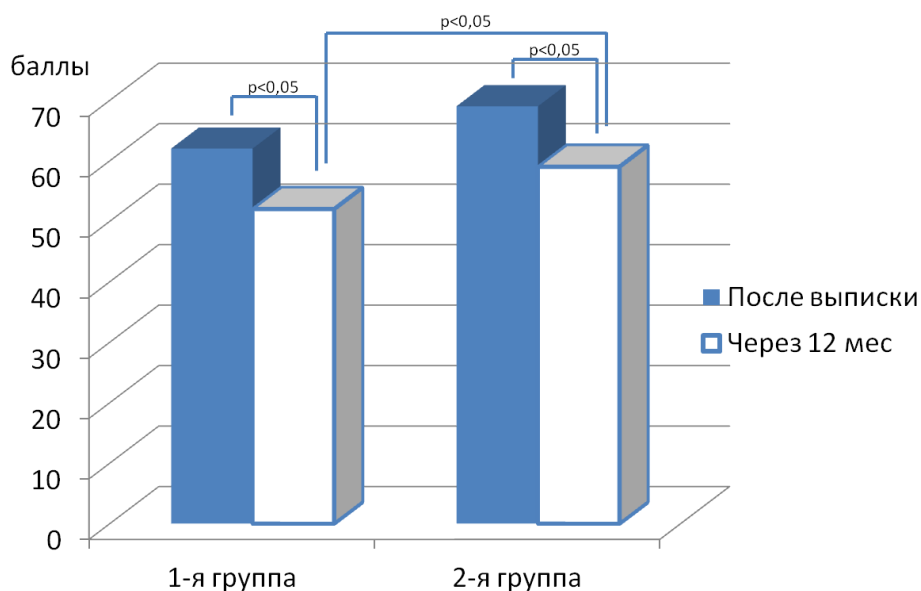


Рисунок 4.1. Динамика качества жизни (показателя визуальной аналоговой шкалы) за 12 мес наблюдения

Анализ отдельных составляющих качества жизни показал лучшие показатели физической (активность в повседневной жизни, боль и дискомфорт) и эмоциональной (выраженность тревоги и депрессии) компонент во 2-й группе по сравнению с 1-й. Способность к передвижению и самообслуживанию, как и при выписке, значимо не различались между группами (таблица 4.6).

Таблица 4.6

**Структура качества жизни через 12 мес наблюдения
согласно опросника EQ-5D
(баллы, Me (Q 1; Q 3))**

Компонента качества жизни	1-я группа (n=76)	2-я группа (n=78)	Различия между группами
Подвижность	1 (1; 2)	1 (1; 2)	p=0,984
Самообслуживание	1 (1; 2)	1 (1; 2)	p=0,67
Активность в повседневной жизни	2 (1; 2)	1 (1; 2)	p=0,012
Боль и дискомфорт	2 (1; 2)	1 (1; 2)	p<0,001
Тревога и депрессия	2 (1; 2)	1 (1; 2)	p=0,036

Таким образом, долговременное применение аденозина было связано с улучшением некоторых аспектов качества жизни, в частности показателей повседневной активности, боли / дискомфорта и психо-эмоционального статуса.

4.4. Анализ частоты развития комбинированного показателя МАССЕ и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам за 12 мес наблюдения

По данным 12-месячного наблюдения за больными первичная конечная точка – комбинированный показатель МАССЕ – была зарегистрирована у 14,5% больных в 1-й группе и 8,6% – во 2-й, при этом различия частоты не были статистически значимыми ($\chi^2=0,85$, $p=0,358$). Наибольший вклад в первичную конечную точку вносил повторный инфаркт миокарда, развившийся у 12,0% и 6,2% пациентов соответственно ($\chi^2=1,07$, $p=0,301$). Повторная реваскуляризация миокарда (в том числе по поводу хронической ИБС) была проведена у 6,0% больных 1-й группы и 3,7% а – 2-й ($\chi^2=0,11$, $p=0,745$). Частота сердечно-сосудистой смерти была равна в группах (по 2 случая), все умершие больные относились к категории высокого риска смерти по шкале GRACE. В 1-й группе был один случай смерти, не связанной с кардиоваскулярными причинами. Случаев инсульта не было ни в одной из групп. Анализ по отдельным компонентам показателя МАССЕ не выявил различий между группами (таблица 4.7).

Таблица 4.7

Частота развития неблагоприятных кардиоцеребральных событий (МАССЕ) за 12 мес наблюдения

Показатель, число больных (%)	1-я группа (n=83)	2-я группа (n=81)	Различия между группами
Комбинированный показатель МАССЕ	12 (14,5)	7 (8,6)	$\chi^2=0,85$, $p=0,358$

Продолжение таблицы 4.7

Смерть от любых причин	3 (3,6)	2 (2,5)	$\chi^2=0,00$, $p=0,971$
Сердечно-сосудистая смерть	2 (2,4)	2 (2,5)	$\chi^2=0,23$, $p=0,631$
Повторный инфаркт миокарда	10 (12,0)	5 (6,2)	$\chi^2=1,07$, $p=0,301$
Повторная реваскуляризация	5 (6,0)	3 (3,7)	$\chi^2=0,11$, $p=0,745$
Инсульт	-	-	

Анализ частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам показал снижение её на 21,4% (95% ДИ 8,5-33,4%, $p=0,002$) в группе аденозина по сравнению с контролем. Субанализ по отдельным типам госпитализаций выявил достоверные различия только в госпитализациях по причине дестабилизации стенокардии (таблица 4.8).

Таблица 4.8

Частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам за 12 мес наблюдения

Причина госпитализации, число больных (%)	1-я группа (n=83)	2-я группа (n=81)	Различия между группами
Общее число госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам	28 (33,7)	10 (12,3)	$\chi^2=8,87$, $p=0,003$
Повторный инфаркт миокарда	10 (12,0)	5 (6,2)	$\chi^2=1,07$, $p=0,301$
Повторная плановая реваскуляризация	3 (3,6)	1 (1,2)	$\chi^2=0,23$, $p=0,631$
Дестабилизация стенокардии	14 (16,9)	3 (3,7)	$\chi^2=6,29$, $p=0,012$
Декомпенсация ХСН	9 (10,8)	3 (3,7)	$\chi^2=2,12$, $p=0,146$

Таким образом, дополнительное назначение аденозина в общей популяции больных с ИМ с подъемом ST не показало преимуществ в сравнении со стандартной терапией в уменьшении риска смерти, повторного инфаркта миокарда или повторной реваскуляризации в течение 12 мес. Однако его использование обеспечивало снижение риска госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам в течение 1 года на 21,4%.

Анализ отдаленных результатов применения аденозина позволяет сделать следующие выводы:

1. Применение аденозина в дополнение к стандартной терапии пациентов с ОИМпST в отдаленном (12 мес) периоде наблюдения приводит к снижению риска развития ишемических эпизодов на 20,6% (95% ДИ 5,8-34,1%, $p=0,011$) и уменьшению степени выраженности стенокардии напряжения.
2. Использование аденозина ассоциируется с достоверным улучшением сократительной функции миокарда по сравнению с группой стандартной терапии и снижает риск развития клинически выраженной ХСН в течение 12 мес на 19,6% (95% ДИ 4,5-33,6%, $p=0,018$).
3. Долговременное применение аденозина связано с улучшением некоторых аспектов качества жизни, в частности показателей повседневной активности, боли / дискомфорта и психо-эмоционального статуса.
4. Дополнительное назначение аденозина в общей популяции больных с ОИМпST не имеет преимуществ в сравнении со стандартной терапией в уменьшении риска смерти, повторного инфаркта миокарда или повторной реваскуляризации в течение 12 мес. Однако его использование связано со снижением риска госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам на 21,4% (95% ДИ 8,5-33,4%, $p=0,002$).

ГЛАВА 5

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕ- И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АДЕНОЗИНА И ОПТИМИЗАЦИЯ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, ПОДЛЕЖАЩИХ ПЕРВИЧНОМУ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

Анализ отдаленных результатов применения аденозина в дополнение к стандартной терапии больных с ОИМпST продемонстрировал положительное влияние препарата на многие вторичные конечные точки исследования: частоту госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам, выраженность ишемии миокарда, тяжесть ХСН и качество жизни. Тем не менее проведенное исследование не продемонстрировало преимуществ такой терапией в уменьшении риска первичной конечной точки, включающей смерть, развитие повторного инфаркта миокарда или выполнение повторной реваскуляризации в течение 12 мес.

Данные экспериментальных и клинических исследований убедительно доказывают, что эффективность ишемического и фармакологического прекондиционирования зависит от множества факторов, которые могут иметь как отрицательное, так и положительное влияние на этот процесс [113, 124, 126, 138, 140]. В частности, сообщается, что старческий возраст, сопутствующая патология, применение глибенкламида, позднее начало реперфузии миокарда снижают выраженность эффектов прекондиционирования. Напротив, женский пол, прием ингибиторов АПФ и сартанов, предшествующие регулярные физические нагрузки способствуют более полной реализации кардиопротекторных эффектов ишемического прекондиционирования.

В связи с этим, нами было проведено дальнейшее исследование по определению факторов, влияющих на эффективность предложенной методики фармакологического пре- и посткондиционирования с применением аденозина. Для этого ретроспективно из 2-й группы мы выделили пациентов, у которых применение аденозина оказалось неэффективным. В качестве критерия эффективности методики на этом этапе исследования нами было принято отсутствие у больного первичной конечной точки и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам за весь период исследования.

Согласно полученным результатам в течение периода наблюдения во 2-й группе первичная конечная точка и / или госпитализация по сердечно-сосудистым причинам имела место у 13 пациентов, которые составили подгруппу 2а. Ретроспективно мы сравнили этих пациентов с остальными больными этой группы, у которых применение аденозина было признано эффективным (подгруппа 2б, n=69), по клинико-демографической характеристике (таблица 5.1).

Таблица 5.1

**Клиническая характеристика подгрупп пациентов
($m \pm \sigma$, Me (Q1; Q3))**

Параметр	Подгруппа 2а (n=13)	Подгруппа 2б (n=69)
Возраст, годы, $m \pm \sigma$	62,4 $\pm$ 4,2*	51,2 $\pm$ 5,7
Мужской пол, число больных (%)	12 (92,3)	56 (81,2)
ИМТ, кг/м ² , $m \pm \sigma$	34,2 $\pm$ 2,1	28,2 $\pm$ 2,4
Курение, число больных (%)	8 (61,5)	40 (58)
АГ, число больных (%)	13 (100,0)	57 (82,6)
СД 2-го типа, число больных (%)	11 (84,6)*	2 (2,9)

Продолжение таблицы 5.1

Нарушение функции почек, число больных (%)	12 (92,3)*	28 (40,6)
Дислипидемия, число больных (%)	10 (76,9)	59 (85,5)
Нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, число больных (%)	3 (23,1)	3 (4,3)
ИМ в анамнезе, число больных (%)	9 (69,2)*	6 (8,7)
ЧКВ в анамнезе, число больных (%)	4 (30,8)*	4 (5,8)
Прединфарктная стенокардия, число больных (%)	12 (100,0)*	31 (44,9)
ФВ ЛЖ, %, Me (Q1; Q3)	40 (39; 43)*	45 (41; 46,5)
Время от начала ангинозного приступа до реваскуляризации, часы	6,5 (4; 8,5)*	4,5 (2; 6,5)
Локализация ИМ, число больных (%)		
Передний	6 (46,2)	43 (62,3)
Нижний	6 (46,2)	26 (37,7)
Циркулярный	1 (7,7)	-
Класс ОСН по Killip, число больных (%)		
I	4 (30,8)	53 (76,8)
II	6 (46,2)	14 (20,3)
III	3 (23,1)	2 (2,9)

Примечания:

- 1) АГ – артериальная гипертензия, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ОСН – острая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;
- 2) * – различия достоверны по сравнению с подгруппой 2б ($p < 0,05$).

В целом из таблицы видно, что подгруппа 2а была представлена пациентами старшего возраста, с более тяжелой кардиальной патологией и множественными коморбидными состояниями.

Достоверные различия между подгруппами были обнаружены по следующим показателям: возраст ($p < 0,001$), распространенность СД ($\chi^2 = 48,8$, $p < 0,001$), нарушение функции почек ($\chi^2 = 9,74$, $p = 0,002$), перенесенный ИМ ($\chi^2 = 22,92$, $p < 0,001$), ЧКВ в анамнезе ($\chi^2 = 5,17$, $p = 0,023$), время от начала ангинозного приступа до реваскуляризации ($p = 0,004$), ФВ ЛЖ ($p = 0,01$), I класс ОН ($\chi^2 = 8,88$, $p = 0,003$), III класс ОН ($\chi^2 = 4,65$, $p = 0,031$).

С целью определения предикторов неэффективности методики пре- и посткондиционирования мы провели однофакторный регрессионный анализ, результаты которого представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2

**Однофакторный регрессионный анализ потенциальных факторов
риска неэффективности методики пре- и посткондиционирования
с применением аденозина**

Фактор	ОШ	95% ДИ
Возраст > 60 лет	8,64	2,51-18,24
СД	184,25	23,46-14447,23
Нарушение функции почек	17,571	2,16-142,89
Перенесенный ИМ	23,625	5,569-100,23
ЧКВ в анамнезе	7,772	1,53-34,07
Время от начала ангинозного приступа до реваскуляризации > 5 ч	7,62	1,90-30,54
ФВ ЛЖ < 40%	4,28	1,69-19,23
ОН $\geq$ II класса по Killip	7,45	2,02-27,45

Примечания:

- 1) ИМ – инфаркт миокарда, ОН – острая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;
- 2) ОШ – отношения шансов, ДИ – доверительный интервал.

По данным проведенного однофакторного анализа, наибольшую силу связи с неэффективностью использования аденозина показало наличие сопутствующего СД, среднюю – нарушение функции почек и перенесенный ИМ, меньшую по силе – остальные факторы.

Для установления независимых предикторов неэффективности методики мы провели многофакторный регрессионный анализ с пошаговым включением переменных.

Таблица 5.3

**Предикторы неэффективности
методики пре- и посткондиционирования с применением аденозина
(многофакторный регрессионный анализ)**

Фактор	ОШ	95% ДИ
Возраст > 60 лет	6,44	2,18-9,13
СД 2-го типа	26,14	8,23-57,14
Нарушение функции почек	9,71	3,18-41,76
Перенесенный ИМ	6,32	2,53-20,12
ЧКВ в анамнезе	1,89	0,92-6,21
Время от начала ангинозного приступа до реваскуляризации > 5 ч	3,67	1,96-14,05
ФВ ЛЖ < 40%	3,00	1,54-4,50
ОСН $\geq$ II класса по Killip	1,98	0,96-3,44

Примечания:

1) ИМ – инфаркт миокарда, ОСН – острая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;

2) ОШ – отношения шансов, ДИ – доверительный интервал.

Результаты многофакторного регрессионного анализа показали, что наибольшее влияние на эффективность предложенной методики использования аденозина оказывал сопутствующий СД. Точность предсказания эффективности увеличивалась при добавлении в модель

данных о возрасте, нарушении функции почек, перенесенном ИМ, ФВ ЛЖ и времени от начала ангинозного приступа до реваскуляризации. ЧКВ в анамнезе и выраженность ОШ утратили свое влияние в многофакторной модели. Модель прогнозирования эффективности использования аденозина получила вид:

$$Y = \text{logit} [(3,28 \times \text{СД}) + (1,86 \times \text{В}) + (2,28 \times \text{НФП}) + (1,85 \times \text{ИМ}_{\text{перен}}) + (1,3 \times \text{ВР}) + (1,1 \times \text{СФВЛЖ})];$$

где Y – вероятность эффективности аденозина в предотвращении неблагоприятных кардиоваскулярных событий в ближайшие 12 мес, logit – logit -преобразование модели, СД = 1 при наличии сопутствующего сахарного диабета в анамнезе и 0 – при его отсутствии, В = 1 при возрасте > 60 лет и 0 – при возрасте < 60 лет, НФП = 1 при наличии нарушений функции почек и 0 – при их отсутствии, $\text{ИМ}_{\text{перен}}$ = 1 при наличии перенесенного ИМ в анамнезе и 0 – при его отсутствии, ВР = 1 в случае, если время от начала ангинозного приступа до реваскуляризации > 5 ч и 0, если < 5 ч; СФВЛЖ = 1 в случае сниженной ФВ ЛЖ (< 40%), и 0 – в случае ФВ ЛЖ > 40%.

Для построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации $R^2 > 0,5$ и величина F-критерия составила 0,81 с уровнем значимости $p < 0,00001$. Таким образом, если в каждом конкретном случае значение Y превышало пороговую величину 0,81, прогнозировали низкую эффективность методики применения аденозина, если же величина показателя, напротив, была ниже 0,81, предсказывали высокую эффективность фармакологического прекондиционирования. Чувствительность и специфичность модели достигли 94% и 91% соответственно.

Для проверки предсказательной ценности предложенной модели мы провели суб-исследование, в которое включили 30 пациентов (1-я группа), у которых была спрогнозирована высокая эффективность аденозина, и 30 человек с предполагаемой низкой эффективностью лечения (2-я группа). Все пациенты были госпитализированы по поводу ОИМпСТ и соответствовали

критериям включения/исключения. В обеих группах перед проведением ЧКВ в дополнение к стандартной терапии был назначен аденозин-содержащий препарат по прежней схеме. Контрольную группу составили 30 больных с ОИМпST, соответствующих критериям включения/исключения и сопоставимых с 1-й группой по основным клинико-демографическим характеристикам, у которых применялась только стандартная терапия. После выписки из стационара длительность наблюдения за больным, как и в основном исследовании, составила 12 мес, при этом конечной точкой являлся комбинированный показатель MACCE (major adverse cardiac and cerebrovascular event, включающий смерть от любых причин, повторный инфаркт миокарда, повторную реваскуляризацию, инсульт) в сочетании с госпитализацией по сердечно-сосудистым причинам.

К концу периода наблюдения для анализа были доступны данные 55 больных основной когорты: 28 – 1-й группы и 27 – 2-й. 4 человека были исключены из анализа по причине низкой приверженности к лечению. Исходы у одного пациента не удалось проследить в связи с потерей контакта с самим больным и его родственниками. В контрольной группе были доступны сведения обо всех пациентах.

Результаты наблюдения показали, что конечная точка развилась у 24 (88,9%) больных 2-й группы и лишь у 5 (17,9%) – 1-й ($\chi^2=25,05$, $p<0,001$). Это подтвердило высокую предсказательную ценность предложенной модели, несмотря на то, что её чувствительность в тестовом множестве пациентов оказалась ниже (83%), чем в обучающей выборке. Специфичность модели достигла 88%.

В контрольной группе частота неблагоприятных исходов и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам составила 53,3% и была значимо выше по сравнению с 1-й группой ($\chi^2=6,43$, $p=0,011$). Применение аденозина у лиц с предполагаемой высокой эффективностью лечения ассоциировалось с достоверным уменьшением риска неблагоприятных

кардиоваскулярных событий и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинами (ОШ 5,25, 95% ДИ 1,58-17,52%). Снижение абсолютного риска развития конечной точки при этом составило 35,5% (95% ДИ 10,8-54,7%, $p=0,012$).

Таким образом, проведенное нами исследование убедительно продемонстрировало, что эффективность фармакологического пре- и посткондиционирования с применением аденозина зависит от множества факторов, а его использование у тщательно отобранных групп пациентов позволяет не только эффективно воздействовать на вторичные конечные точки (такие как реперфузионное повреждение миокарда, выраженность ишемии, сердечной недостаточности, качество жизни), но и достигнуть уменьшения риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам.

Данный этап исследования позволяет сделать следующие выводы:

1. Эффективность фармакологического прекондиционирования с применением аденозина зависит от исходной клинико-демографической характеристики пациента. Независимыми предикторами низкой эффективности являются возраст старше 60 лет, сопутствующий СД, нарушение функции почек, ранее перенесенный ИМ, низкая ФВ ЛЖ и длительное время от начала ангинозного приступа до реваскуляризации.

2. Разработанная с учетом данных параметров статистическая модель имеет высокую чувствительность и специфичность и может быть использована с целью прогнозирования эффективности фармакологического прекондиционирования с применением аденозина у больных ОИМпST.

3. Дополнительное назначение аденозина у больных с прогнозируемой высокой его эффективностью позволяет достичь снижения частоты неблагоприятных кардиоваскулярных событий и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинами на 35,5% (95% ДИ 10,8-54,7%, $p=0,012$).

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основной целью исследования стала оценка влияния фармакологического пре- и посткондиционирования с применением аденозина на течение и клинические исходы ОИМпST в госпитальном и отдаленном периоде заболевания.

Одной из задач работы было определение роли аденозина в профилактике развития феномена «no-reflow». Анализ непосредственных результатов ЧКВ у пациентов двух исследуемых групп не выявил существенного влияния фармакологической защиты миокарда с применением аденозина на эффективность реперфузии и частоту развития феномена «no-reflow»: ангиографический успех был достигнут у 88,1% больных в 1-й группе и у 92,7% лиц – во 2-й, однако различия частоты не достигли статистической значимости. ($p > 0,05$). Анализ изменений ЭКГ также не обнаружил значимых различий в частоте случаев быстрой динамики ST между группами (89,3% в 1-й группе против 92,7% во 2-й, $\chi^2 = 0,24$, $p = 0,623$). Таким образом, применение аденозина оказалось неэффективным в предотвращении феномена «no-reflow» у больных ОИМпST, подлежащих urgentному ЧКВ.

Литературные сведения о влиянии различных форм аденозина, применяемого перед процедурой ЧКВ, на частоту развития данного феномена довольно противоречивы. Наиболее убедительными представляются данные крупного мета-анализа, проведенного в 2015 г. Q. Gao et al. [134] и посвященного оценке кардиопротекторной эффективности аденозина, применяемого в качестве дополнительной терапии у пациентов с острым ИМ, перенесших ЧКВ. Были проанализированы результаты 15 РКИ с участием 1736 пациентов, в которых сравнивали эффективность аденозина и плацебо. Анализ показал, что терапия аденозином ассоциировалась с меньшей частотой феномена «no-reflow» (OR 0,62, 95% ДИ 0,45-0,85, $p =$

0,003) и большим количеством случаев быстрой динамики ST (ОР 1,19, 95% ДИ 1,07-1,31, $p < 0,00001$).

Отсутствие влияния аденозина на эффективность реперфузии в нашем исследовании можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, частота развития феномена «no-reflow» среди исследуемых пациентов была довольно низкой и составила 11,9% в 1-й группе и 7,3% – во 2-й, что при относительно небольшом размере выборки в известной мере повлияло на достижение статистических различий между группами. К другим возможным причинам стоит отнести режим дозирования препарата, по-видимому, недостаточный для достижения положительного влияния на эффективность восстановления кровотока.

Важным условием благополучного исхода ЧКВ является не только эффективное восстановление кровотока в инфаркт-зависимой артерии, но и отсутствие серьезного реперфузионного повреждения миокарда. Известно, что внезапное возобновление перфузии в ишемизированном участке миокарда может приводить к увеличению масштабов повреждения сердечной мышцы, снижению её сократительной функции и появлению жизнеугрожающих аритмий [32]. В последние годы такие неблагоприятные последствия интракоронарных вмешательств стали обозначать термином «малые повреждения миокарда» [34]. Эти повреждения, как правило, не имеют каких либо специфических клинических признаков и диагностируются при повышении уровня кардиоспецифических ферментов либо возникновении тяжелых реперфузионных нарушений ритма.

Эффективные методы профилактики реперфузионных повреждений миокарда пока не разработаны, а клинические исследования в этой сфере носят единичный характер. В этой связи одной из задач нашего исследования стала оценка эффективности аденозина в профилактике реперфузионного повреждения миокарда. Мы изучили влияние препарата на размеры зоны

некроза после ЧКВ в сравнении с группой стандартной терапии, при этом в качестве биомаркера некроза миокарда был выбран тропонин Т.

Результаты показали, что в первые сутки после ЧКВ уровень тропонина Т существенно снизился в обеих группах, однако более значимо – в группе аденозина. При детальном анализе было выявлено, что у 8 (9,5%) пациентов 1-й группы через 24 ч после ЧКВ не наблюдалось значимого снижения уровня тропонина Т по сравнению с исходным. В связи с отсутствием других клинических, электрокардио- и ангиографических признаков сохраняющейся либо нарастающей ишемии миокарда, эта находка была расценена как маркер малого повреждения миокарда, вызванного реперфузией. Интересно, что во 2-й группе, дополнительно получавшей аденозин, такое повреждение миокарда было диагностировано только у одного (1,2%) пациента ($p < 0,05$).

В наиболее крупных исследованиях [69, 76], посвященных оценке кардиопротекторного эффекта аденозина при остром ИМ – AMISTAD-I и AMISTAD-II – было показано значимое уменьшение размера дефекта перфузии в группе препарата по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). Тем не менее оставалось неясным, оказывает ли аденозин инфаркт-лимитирующий эффект, так как дефект перфузии при сцинтиграфии включает как зону некроза, так и перинфарктную область, а уровень кардиспецифичных ферментов в данных исследованиях не оценивался. Результаты, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют в пользу наличия у аденозина инфаркт-лимитирующих свойств: его применение в качестве индуктора пре- и посткондиционирования ассоциировалось с более быстрым уменьшением размеров некроза миокарда и снижением риска развития реперфузионного повреждения миокарда на 8,3% (95% ДИ 1,2-16,5%, $p < 0,05$).

Инфаркт-лимитирующие свойства аденозина могут быть обусловлены повышением устойчивости миокарда к условиям острой аноксии в результате

запуска процессов ишемического пре- и посткондиционирования, инициированных препаратом. Известно, что в условиях острой ишемии и реперфузии активируется выработка эндогенного аденозина [79]. В настоящее время на поверхности кардиомиоцитов обнаружены четыре типа рецепторов к аденозину: A1, A2A, A2B и A3. В экспериментальных исследованиях было показано, что активация всех четырех типов рецепторов сопровождается ограничением зоны некроза и улучшением восстановления функций миокарда после острой ишемии [80]. Последующая стимуляция белков эффекторов под воздействием аденозина запускает целый каскад кардиопротективных реакций: предотвращение окислительного стресса и перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция, оптимизация метаболизма жирных кислот и др. Все это, в конечном итоге, приводит к ограничению зоны некроза миокарда и замедлению его ремоделирования.

Одним из маркеров реперфузионного повреждения миокарда могут служить различные нарушения ритма и проводимости, возникающие в первые часы после восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии. Мы оценили влияние сублингвального аденозина на реперфузионный аритмогенез.

Результаты показали, что дополнительное применение аденозина в периоперационный период ЧКВ ассоциировалось с уменьшением частоты развития жизнеопасных реперфузионных аритмий на 25,4% (95% ДИ 10,3-39,0%), при этом в случае развития эпизодов желудочковой тахикардии она протекала по типу мономорфной аритмии и носила неустойчивый характер. При использовании аденозина достоверно реже развивались некоторые виды прогностически неблагоприятных нарушений ритма сердца, в частности, синусовая тахикардия с ЧСС $>110 \text{ мин}^{-1}$, желудочковая экстрасистолия высоких градаций и идиовентрикулярный ритм (все $p < 0,05$).

Механизмы развития аритмий, возникающих при восстановлении кровотока в инфаркт-зависимой артерии, разнообразны [51]. К ним относятся

гиперпродукция активных форм кислорода с последующим оксидативным повреждением фосфолипидных мембран кардиомиоцитов, патологический ток ионов кальция из внеклеточного пространства внутрь клеток с последующим нарушением их электрофизиологических свойств, дисфункция митохондрий со снижением энергопродуцирующей функции и истощением запаса АТФ и другие. Результатом таких процессов является возникновение эктопических очагов активности в миокарде с последующим развитием различных нарушений ритма.

Результаты проведенных экспериментальных и клинических исследований подтверждают полученные нами данные о протекторном влиянии пре- и посткондиционирования на электрическую стабильность миокарда после реперфузии. Так, в экспериментальной работе Parra V.M. [204] была оценена роль физических нагрузок в защите ишемизированного и подвергшегося реперфузии миокарда от злокачественных желудочковых аритмий. У собак был смоделирован инфаркт миокарда с последующей реперфузией, причём часть из них предварительно подверглась нагрузке на тредмиле в течении 21 мин с постепенным увеличением скорости и угла наклона беговой дорожки. В результате, у животных, получивших нагрузку, число случаев возникновения жизнеопасных желудочковых аритмий оказалось существенно ниже, чем в контрольной группе. В клиническом исследовании [70] кратковременное четырёхкратное раздувание баллона в просвете инфаркт-зависимой артерии после восстановления кровотока у больных с ОИМпST также приводило к значимому уменьшению числа желудочковых реперфузионных аритмий в сравнении с группой контроля.

Положительное воздействие аденозина на реперфузионный аритмогенез, по-видимому, обусловлено повышением электрической стабильности миокарда вследствие инициации процессов эндогенной кардиопротекции под влиянием препарата. Стимуляция специфических аденозиновых рецепторов на поверхности кардиомиоцитов приводит к

активации многочисленных звеньев ферментативного каскада, направленного на реализацию защитных механизмов. К наиболее известным конечным точкам аденозин-опосредованной кардиопротекции относятся открытие АТФ-зависимых митохондриальных калиевых каналов и закрытие специфических ионных каналов внутренней мембраны митохондрий. Следствием указанных процессов является сохранение резервов АТФ, предотвращение повреждения мембран кардиомиоцитов активными формами кислорода, снижение внутриклеточной перегрузки кальцием, стимуляция синтеза оксида азота и уменьшение эндотелиальной дисфункции, что, в конечном итоге, способствует улучшению электрофизиологических свойств кардиомиоцитов и профилактике реперфузионных аритмий [152].

Одним из наиболее значимых факторов, определяющих прогноз у пациентов с ИМ, является ремоделирование ЛЖ и снижение сократительной функции миокарда. На начальном этапе ремоделирования гиперфункция неповрежденных кардиомиоцитов способна поддерживать адекватную насосную функцию сердца. Однако со временем по мере истощения компенсаторных возможностей миокарда постепенно возникает дилатация полости ЛЖ, снижение его сократимости, что ведет к развитию СН. В этой связи одной из важнейших целей лечения больных инфарктом миокарда является сохранение сократительной функции ЛЖ.

Нами было оценено влияние фармакологической защиты миокарда индуцированным аденозином ишемическим пре- и посткондиционированием на показатели ФВ ЛЖ, частоту развития и выраженность СН.

В первые сутки после ЧКВ очевидной положительной динамики сократительной функции миокарда на фоне применения аденозина по сравнению с группой стандартной терапии не наблюдалось. Однако к моменту выписки у лиц, принимающих аденозин, отмечалось более отчетливое возрастание ФВ и замедление процессов ремоделирования ЛЖ. Снижение абсолютного риска развития выраженной дилатации ЛЖ на фоне

приема аденозина составило 14,2% (95% ДИ 2,3%-25,7%, $p < 0,05$). Использование аденозина не приводило к уменьшению количества новых случаев ОСН во время госпитализации, но ассоциировалось со снижением риска развития внутригоспитальной клинически выраженной ХСН на 15,2 (95% ДИ 2,0-27,8%).

Спустя 12 мес после выписки в обеих группах наблюдалось ухудшение систолической функции ЛЖ по сравнению с исходной, тем не менее во 2-й группе оно было существенно менее выраженное. При подробном анализе эхокардиографических показателей было установлено, что доля пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и прогностически неблагоприятной дилатацией ЛЖ также была существенно ниже во 2-й группе по сравнению с 1-й (все $p < 0,05$). Таким образом, длительное применение аденозина ассоциировалось с улучшением сократительной функции миокарда по сравнению со стандартной терапией или, точнее, с замедлением её прогрессирующего ухудшения. Это подкреплялось и клиническими данными. Так, если на момент выписки в каждой из групп пациенты с I-II ФК ХСН по NYHA преобладали над лицами, имеющими клинически выраженную (III-IV ФК) ХСН, то через 12 мес соотношение этих когорт в группах существенно изменилось: спустя год в 1-й группе каждый второй пациент имел тяжелые проявления ХСН, в то время как во 2-й группе доля таких больных составила лишь 29,1% ($p < 0,05$). Прием аденозина ассоциировался со снижением риска развития клинически выраженной ХСН на 19,6% (95% ДИ 4,5-33,6%, $p = 0,018$).

Положительное воздействие аденозина на сократительную функцию миокарда можно объяснить несколькими механизмами. В первую очередь, оно может быть опосредовано уменьшением реперфузионного повреждения тканей под влиянием препарата. Так, в нашем исследовании было достигнуто значимое уменьшение размеров некроза миокарда в группе аденозина по сравнению с плацебо, что, в конечном итоге, могло способствовать

предупреждению инфаркт-обусловленного ремоделирования ЛЖ и связанному с ним ухудшению сократительной функции миокарда.

Во-вторых, благоприятное влияние аденозина на систолическую функцию ЛЖ может быть связано с уменьшением выраженности ишемии под влиянием как молсидомина, входящего в состав препарата, так и аденозина. Показано [77], что аденозин посредством регуляции тромбоспондина-1 может увеличить плотность капилляров крови на границе между нормальными и ишемизированными тканями при остром ИМ.

В-третьих, аденозин обладает способностью регулировать продукцию микроРНК, которые играют важную роль в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний и функционируют как потенциальные терапевтические мишени [107]. Таким образом, аденозин способен уменьшать размер инфаркта и улучшать насосную функцию сердца посредством множественных протекторных механизмов, включающих предупреждение реперфузионного повреждения миокарда, неостимуляцию ангиогенеза и модуляцию малых молекул РНК.

Стоит заметить, что достоверное улучшение ФВ ЛЖ в нашем исследовании было достигнуто лишь к моменту выписки и подкреплялось улучшением клинического статуса больных, получавших аденозин, по сравнению с группой стандартной терапии. Это свидетельствует о том, что положительное действие сублингвальных форм препарата на сократимость миокарда, по-видимому, является отсроченным в отличие от внутривенных форм. Однако серьезным недостатком внутривенного использования аденозина является сложность подбора безопасных доз препарата. Так, по данным мета-анализа Q. Gao et al. [134], улучшение сократительной функции ЛЖ наблюдалось лишь при инфузии препарата в дозах 0,24-2,25 мкг (ОР 2,68, 95% ДИ 0,66-4,70, $p = 0,009$), в то время как при использовании высоких дозах аденозина (4-6 мкг), напротив, наблюдалось снижение ФВ ЛЖ (ОР 2,40, 95% ДИ 0,09-4,72, $p = 0,04$). Эти результаты свидетельствуют о том, что

оптимальная доза аденозина для внутривенного введения еще не установлена.

Кроме того, отдаленные эффекты парентеральных форм аденозина на сократительную функцию ЛЖ пока не изучались, в то время как данные нашего исследования убедительно доказывают наличие у сублингвальных форм препарата стойкого благоприятного влияния на предупреждение постинфарктного ремоделирования миокарда и связанной с ним систолической дисфункции ЛЖ.

Одной из наиболее жетских конечных точек большинства исследований с участием больных ИМ является снижение смертности и частоты нефатальных кардиоваскулярных событий в ближайшем и отдаленном периоде заболевания. Нами также было оценено влияние аденозина на госпитальный и отдаленный прогноз у лиц с ОИМпST, при этом в качестве первичной конечной точки был выбран общепринятый для данной категории больных комбинированный показатель MACCE, включающий смерть от любых и сердечно-сосудистых причин, рецидив инфаркт миокарда, повторную реваскуляризацию, инсульт. В качестве вторичных конечных точки была оценена частота развития эпизодов ишемии миокарда и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам.

Анализ госпитальных результатов лечения показал, что неблагоприятные кардиocereбральные события, соответствующие комбинированному показателю MACCE, были зарегистрированы у 2 (2,4%) пациентов в 1-й группе (1 случай смерти и 1 случай рецидива ИМ) и у 1 (1,2%) больного – во 2-й (смерть). Оба летальных случая были представлены сердечно-сосудистой смертью, наступившей в результате рецидивирующей ФЖ. Умерший больной из 1-й группы относился к категории больных высокого риска госпитальной летальности по шкале GRACE, имел многососудистое поражение коронарного русла, ЧКВ в анамнезе, низкую ФВ ЛЖ и множественную коморбидную патологию. При этом после текущей

ЧКВ у него развился феномен невосстановленного кровотока в инфаркт-зависимой артерии. Пациент из 2-й группы также имел предикторы неблагоприятного госпитального прогноза. Второй случай кардиоцеребральных событий, развившийся в 1-й группе, был представлен рецидивом ИМ, потребовавшим повторного ЧКВ со стентированием. Несмотря на то, что в группе аденозина не было случаев рецидива ИМ, такие различия нельзя считать статистически достоверными.

Одной из главных стратегических целей лечения больных с острым инфарктом миокарда является предотвращение последующих сердечно-сосудистых осложнений, госпитализаций и снижение смертности. Проведенные на сегодняшний день клинические исследования с применением аденозина при остром ИМ в большинстве своем оценивали лишь ближайшие результаты лечения, не изучая при этом влияние препарата на отдаленный прогноз. Поэтому одной из задач нашего исследования стал анализ отдаленных результатов применения фармакологического пре- и посткондиционирования с использованием аденозина. Отдаленные результаты лечения (средний срок $12,0 \pm 0,2$ месяцев) были прослежены у 164 пациентов: 83 – 1-й группы и 81 – 2-й.

По данным 12-месячного наблюдения за больными первичная конечная точка – комбинированный показатель MACCE – была зарегистрирована у 14,5% больных в 1-й группе и 8,6% – во 2-й, при этом различия частоты не были статистически значимыми ($p=0,358$). Наибольший вклад в первичную конечную точку вносил повторный ИМ, развившийся у 12,0% и 6,2% пациентов соответственно ($p=0,301$). Повторная реваскуляризация миокарда (в том числе по поводу хронической ИБС) была проведена у 6,0% больных 1-й группы и 3,7% - 2-й ($p=0,745$). Частота сердечно-сосудистой смерти была равна в группах (2 случая в каждой), все умершие больные относились к категории высокого риска смерти по шкале GRACE. В 1-й группе был один случай смерти, не связанной с кардиоваскулярными причинами.

Таким образом, наше исследование не показало преимуществ аденозина в сравнении со стандартной терапией в уменьшении смертности, рецидивов ИМ или повторной реваскуляризации как в течение госпитального периода, так и при отдаленном (в течение 12 мес) наблюдении. Несмотря на то, что процент достижения конечных точек во 2-й группе был практически в 2 раза меньше, чем в 1-й, эти различия не достигли статистической значимости, что, в первую очередь, может быть связано с малым объемом выборки и низкой частотой изучаемых событий. С другой стороны, нельзя исключить, что дозы аденозина оказались недостаточными для достижения значимого влияния на смертность и рецидивы ИМ. Для проверки этих гипотез необходимо проведение дальнейших более крупных исследований.

Тем не менее, дополнительное использование препарата оказалось эффективным в предотвращении ишемических эпизодов. Так, применение аденозина обеспечивало снижение риска ранней постинфарктной стенокардии и безболевого ишемии миокарда в госпитальном периоде заболевания. Частота её возникновения была значимо меньше в группе аденозина по сравнению с контролем (9,8% против 31%, $p=0,001$), при этом снижение абсолютного риска события составило 21,1% (95% ДИ 9,0-32,7%, $p=0,001$). Безболевая ишемия миокарда во время госпитализации при суточном мониторингировании ЭКГ в отсутствие клинических признаков стенокардии регистрировалась у 28,6% лиц 1-й группы и лишь у 7,3% – 2-й ($p=0,002$), снижение абсолютного риска события составило 21,3% (95% ДИ 9,7-32,4%, $p<0,001$). В целом фармакологическая защита миокарда аденозином обеспечивала снижение риска развития ишемических эпизодов (как болевых, так и безболевых) в госпитальном периоде ОКС практически вдвое (на 42,5%, $p<0,001$).

Сравнительный анализ частоты и тяжести эпизодов ишемии миокарда в группах через 12 мес наблюдения показал, что число пациентов с полным отсутствием клинических признаков ишемии миокарда (как клинических, так

и инструментальных) было достоверно выше во 2-й группе по сравнению с 1-й (44,3% против 23,7%). Снижение риска развития ишемических эпизодов на фоне приема аденозина составило 20,6 (95% ДИ 5,8-34,1%, $p=0,011$), при этом достигалось оно за счет уменьшения частоты клинически выраженных признаков ишемии (стенокардии напряжения).

Различия между группами через 12 мес наблюдения были выявлены и по тяжести клинических проявлений стенокардии напряжения. Так, в 1-й группе лица со стенокардией III-IV ФК преобладали над больными с I-II ФК, в то время как во 2-й группе процентное соотношение лиц было обратным ($p=0,028$).

Таким образом, антиишемические эффекты аденозина сохранялись и в течение 12 мес наблюдения и наиболее значимо выражались в уменьшении числа госпитализаций в связи с дестабилизацией стенокардии.

Благоприятные эффекты аденозина на коронарный кровоток могут быть реализованы путем описанных выше механизмов – стимуляции неоангиогенеза и модуляции синтеза микроРНК. Кроме того, антиишемические свойства аденозина, разумеется, могут потенцироваться входящим в состав препарата молсидоминном. Последний обладает мощным вазодилатирующим эффектом благодаря стимуляции внутриклеточной растворимой гуанилатциклазы. Это приводит к повышению уровня циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (цГМФ) и в конечном итоге – к активации эндотелиального фактора релаксации. Активные метаболиты молсидомина оказывают вазодилатирующий эффект, сходный с действием нитратов, но реализуемый без участия сульфгидрильных групп. Посредством вазодилатации препарат способствует уменьшению пред- и постнагрузки на сердце, напряжению стенок желудочков, что приводит к снижению потребности миокарда в кислороде. Кроме того, обладая антиагрегационными свойствами (торможение ранней фазы агрегации

тромбоцитов, угнетение синтеза тромбоксана) молсидомин улучшает коллатеральное кровообращение в миокарде [197].

В настоящее время одним из критериев эффективности и целесообразности применения любого метода лечения, помимо показателей смертности, госпитализаций и объективного статуса, считается качество жизни больного. Это понятие не имеет четкого определения, но под ним понимается восприятие пациентом своего состояния и возможностей в реальной жизни, степень удовлетворенности своим физическим, психическим и социальным благополучием. Качество жизни больного отражает субъективную картину его патологического состояния.

Разумеется, ишемические симптомы и явления СН, возникающие у больных, перенесших ИМ, значительно ухудшают качество жизни, ограничивают физические возможности пациентов, негативно влияют на их повседневную жизнь, работу и отдых. В связи с этим, улучшение качества жизни больных, перенесших ОКС, должно быть одной из главных задач лечебно-реабилитационных мероприятий.

В данной работе мы исследовали, влияет ли терапия аденозином на качество жизни больных с ИМ. Инструментом для определения ее уровня в нашем исследовании являлся простой и удобный в использовании опросник «EQ-5D», который предлагали заполнить пациентам при выписке из стационара и через 12 мес. На заполнение опросника окликнулись 76 пациентов 1-й группы и 78 – 2-й.

На момент выписки в группе аденозина наблюдалось достоверное улучшение качества жизни пациентов (по данным визуальной аналоговой шкалы), и в особенности, некоторых его аспектов – показателей повседневной активности и боли / дискомфорта.

Спустя 12 мес в целом в обеих группах наблюдалось ухудшение качества жизни по сравнению с выпиской, однако менее выраженное во 2-й группе. Анализ отдельных составляющих качества жизни показал лучшие

показатели физической (активность в повседневной жизни, боль и дискомфорт) и эмоциональной (выраженность тревоги и депрессии) компонент во 2-й группе по сравнению с 1-й. Способность к передвижению и самообслуживанию, как и при выписке, значимо не различались между группами.

Положительное влияние аденозина на качество жизни больных можно прежде всего объяснить антиишемическим эффектом препарата. Ангинозные боль и дискомфорт существенно отягощают нормальную повседневную жизнедеятельность больных и увеличивают риск нарушений психо-эмоциональной сферы – тревожности и депрессии. Дополнительный вклад в улучшение качества жизни в группе аденозина может вносить уменьшение выраженности симптомов ХСН, которые в большой мере определяют толерантность пациента к физическим нагрузкам. Тем не менее, независимо от механизмов реализации положительного эффекта препарата на качество жизни его значимость для больных, которые перенесли ОКС, сложно переоценить.

Таким образом, анализ ближайших и отдаленных результатов применения аденозина в дополнение к стандартной терапии больных с ИМ с подъемом ST продемонстрировал положительное влияние препарата на многие вторичные конечные точки исследования: частоту реперфузионного повреждения миокарда, риск госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам, выраженность ишемии миокарда, сократительную функцию ЛЖ, тяжесть ХСН и качество жизни. Тем не менее проведенное исследование не продемонстрировало преимуществ такой терапией в уменьшении риска первичной конечной точки, включающей смерть, развитие повторного инфаркта миокарда или выполнение повторной реваскуляризации.

Данные экспериментальных и клинических исследований убедительно доказывают, что эффективность ишемического и фармакологического прекондиционирования зависит от множества факторов,

которые могут иметь как отрицательное, так и положительное влияние на этот процесс. Сообщается [73, 122, 126, 140, 185], что, к примеру, старческий возраст, сопутствующая патология, применение глибенкламида, позднее начало реперфузии миокарда снижают выраженность эффектов прекондиционирования. Напротив, женский пол, прием ингибиторов АПФ и сартанов, предшествующие регулярные физические нагрузки способствуют более полной реализации кардиопротекторных эффектов ишемического прекондиционирования [124, 138, 161].

В связи с этим нами было проведено дальнейшее исследование по определению факторов, влияющих на эффективность предложенной методики фармакологического пре- и посткондиционирования с применением аденозина. Для этого ретроспективно пациентов 2-й группы мы разделили на 2 подгруппы в зависимости от эффективности предложенной методики, причем в качестве критерия эффективности методики на этом этапе исследования рассматривалось отсутствие первичной конечной точки и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам за весь период исследования.

Согласно полученным результатам применение аденозина оказалось неэффективным у 13 пациентов (15,9%, подгруппа 2а), а эффективным – у 69 пациентов (подгруппа 2б, 84,1%). Сравнительный анализ показал, что подгруппа 2-а была представлена пациентами старшего возраста, с более тяжелой кардиальной патологией и множественными коморбидными состояниями. Эти больные чаще имели более тяжелую ОСН при госпитализации, сопутствующий СД, нарушение функции почек, предшествующий ИМ и ЧКВ в анамнезе, низкую ФВ ЛЖ, а время от начала ангинозного приступа до реваскуляризации у них было больше по сравнению с подгруппой 2б.

Результаты многофакторного регрессионного анализа показали, что наибольшее влияние на эффективность использования аденозина оказывал

сопутствующий СД. Другими независимыми предикторами неэффективности оказались возраст старше 60 лет, нарушение функции почек, перенесенный ИМ, длительное время от начала ангинозного приступа до реваскуляризации и низкая ФВ ЛЖ. ЧКВ в анамнезе и выраженность ОСН утратили свое влияние при многофакторном анализе. На основании полученных результатов была построена модель прогнозирования эффективности использования аденозина.

Для проверки предсказательной ценности предложенной модели мы провели суб-исследование, в которое включили 30 пациентов (1-я группа), у которых была спрогнозирована высокая эффективность аденозина, и 30 человек с предполагаемой низкой эффективностью лечения (2-я группа). Все пациенты были госпитализированы по поводу ОИМпST и соответствовали критериям включения/исключения. В обеих группах перед проведением ЧКВ в дополнение к стандартной терапии был назначен аденозин-содержащий препарат по прежней схеме. Контрольную группу составили 30 больных с ОИМпST, соответствующих критериям включения/исключения и сопоставимых с 1-й группой по основным клинико-демографическим характеристикам, у которых применялась только стандартная терапия. После выписки из стационара длительность наблюдения за больным, как и в основном исследовании, составила 12 мес, при этом конечной точкой являлся комбинированный показатель MACCE в сочетании с госпитализацией по сердечно-сосудистым причинам.

Результаты наблюдения показали, что конечная точка развилась у 88,9% больных 2-й группы и лишь у 17,9% – 1-й ($\chi^2=25,05$, $p<0,001$). Это подтвердило высокую предсказательную ценность предложенной модели, несмотря на то, что её чувствительность в тестовом множестве пациентов оказалась ниже (83%), чем в обучающей выборке. Специфичность модели достигла 88%.

В контрольной группе частота неблагоприятных исходов и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам составила 53,3% и была значимо выше по сравнению с 1-й группой ($\chi^2=6,43$, $p=0,011$). Применение аденозина у лиц с предполагаемой высокой эффективностью лечения ассоциировалось с достоверным уменьшением риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинами (ОШ 5,25, 95% ДИ 1,58-17,52). Снижение абсолютного риска развития конечной точки при этом составило 35,5% (95% ДИ 10,8-54,7%, $p=0,012$).

Механизмы влияния указанных факторов на эффективность кардиопротекции у пациентов с ОИМпST разнообразны. Результаты нашего и некоторых других исследований [140, 188] показали, что между возрастом и способностью миокарда адекватно реагировать на прекондиционирование существует определённая зависимость. В эксперименте на крысах [72] исследовалось влияние на миокард коротких (2 мин) периодов ишемии с последующим более длительным ограничением кровотока. Было установлено, что предшествующая ишемия способствовала более быстрому восстановлению функции ЛЖ после ИМ. Однако данная закономерность распространялась только на молодых и взрослых особей, у старых же масштаб поражения и последствия ИМ были более выраженными. В клинических наблюдениях у пациентов старшей возрастной группы, вне зависимости от частоты и продолжительности эпизодов индуцируемой ишемии, кардиомиоциты также сохраняли уязвимость к острой нехватке кислорода. Так, Abete P. et al. [73] в исследовании с участием более 500 пациентов обнаружили, что у молодых людей, отмечавших наличие стенокардии до развития ИМ, имело место снижение риска развития кардиогенного шока, застойной СН и также уменьшение внутригоспитальной смертности по сравнению с группой лиц того же возраста без ангинозных приступов. Однако после 65 лет наличие прединфарктной стенокардии не

способствовало снижению риска осложнений и смерти, что свидетельствовало об угнетении с возрастом процессов ишемического preconditionирования в миокарде [73]. По-видимому, по мере старения в миокарде возникают изменения в строении и функционировании рецепторов, сигнальных систем и эффекторов, участвующих в формировании механизма пре- и посткондиционирования, что и приводит к снижению эффективности кардиопротекции [185, 232, 242].

Недостаточную выраженность ишемического preconditionирования у больных с сопутствующим СД можно объяснить дисфункцией ферментов, ответственных за передачу сигнала на белки-эффекторы ионных каналов клеточной и митохондриальной мембран кардиомиоцитов в условиях гипергликемии. В то же время в литературе встречаются данные [202], свидетельствующие, что на ранних стадиях СД естественные кардиопротективные механизмы более активны, но этот адаптивный эффект быстро истощается, и миокард становится крайне чувствительным к ишемии, а феномен ишемического preconditionирования не запускается. Действительно, большинство включенных в наше исследование больных страдали СД в течение нескольких лет, что подтверждает изложенную теорию.

Существенное влияние на реализацию кардиопротективных механизмов имеет состояние самого миокарда. Так, к примеру, сообщается, что гипертрофия миокарда ЛЖ предрасполагает к более выраженным поражениям сердца в случае ишемии, а её обратное развитие под влиянием лекарственных препаратов (ингибиторов АПФ, β -блокаторов, блокаторов кальциевых каналов), напротив, способствует улучшению ответа миокарда на ишемию [14]. В нашем исследовании было выявлено, что при низкой фракции выброса левого желудочка миокард также не может быть адекватно preconditionирован посредством фармакологических агентов. Кроме того, нами показано, что наличие предшествующего ИМ также ослабляло

протекторное действие фармакологического preconditionирования. Такой феномен можно объяснить нарушениями метаболизма, активацией ренин-ангиотензиновой и симпатической систем, воспалительными изменениями миокарда, возникающими при постинфарктном ремоделировании и систолической дисфункции сердца.

Поздняя госпитализация и соответственно отсроченная реваскуляризация миокарда (более 5 часов от начала ангинозного приступа) также уменьшают эффективность preconditionирования. Возникновение необратимых изменений в ишемизированных тканях закономерно снижает возможности как фармакологического, так и хирургического лечения больных ОИМ и ассоциируется с неблагоприятным ближайшим и отдаленным прогнозом.

Независимым предиктором неэффективности фармакологического preconditionирования по данным проведенного нами исследования оказалось и нарушение функции почек. Связь кардиальной и почечной патологии (так называемый кардиоренальный континуум) известна давно. Высокий риск кардиальной смерти при терминальной почечной недостаточности был отмечен уже вскоре после внедрения в клиническую практику гемодиализа, а за последнее десятилетие стало ясно, что любое повреждение почки, как острое, так и хроническое, также ассоциируется с высокой общей и сердечно-сосудистой летальностью [176]. По всей видимости, в нашем исследовании речь идет о хроническом ренокардиальном синдроме (или кардиоренальном синдроме 4-го типа), когда первичное хроническое поражение почек приводит к нарушению функции сердца (гипертрофии желудочков, диастолической дисфункции и/или повышению риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий). При поражении почек происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы, развиваются эндотелиальная дисфункция и хроническое системное воспаление,

образуется порочный круг, при котором сочетание кардиальной и почечной дисфункции приводит к ускоренному снижению функциональной способности каждого из органов, ремоделированию миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани, росту заболеваемости и смертности. Проявлением ренокардиального синдрома в нашем исследовании явилась большая частота неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных подгруппы 2а, имеющих более выраженное нарушение функции почек по сравнению с подгруппой 2б.

Таким образом, проведенное нами исследование убедительно продемонстрировало, что эффективность фармакологического пре- и посткондиционирования с применением аденозина зависит от множества факторов, а его использование у тщательно отобранных групп пациентов позволяет не только эффективно воздействовать на вторичные конечные точки (такие как реперфузионное повреждение миокарда, выраженность ишемии, сердечной недостаточности, качество жизни), но и достигнуть уменьшения риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе достигнуто повышение эффективности лечения и улучшение прогноза у пациентов с ОИМпСТ, подлежащих первичному ЧКВ, путем фармакологического пре- и посткондиционирования с использованием аденозина.

1. Фармакологическая кардиопротекция с использованием аденозина у пациентов с ОИМпСТ, подлежащих первичному ЧКВ, ассоциируется с достоверным ($p<0,05$) уменьшением риска развития реперфузионного повреждения миокарда на 8,3% (95% ДИ 1,2-16,5%) и жизнеопасных реперфузионных аритмий на 25,4% (95% ДИ 10,3-39,0%), однако не оказывает существенного влияния на эффективность реперфузии и частоту возникновения феномена «no-reflow».

2. К моменту выписки из стационара на фоне дополнительного использования аденозина наблюдается значимое ($p<0,05$) улучшение сократительной функции миокарда, при этом благоприятный эффект препарата является стойким и сохраняется в течение последующих 12 мес. Использование аденозина не приводит к уменьшению числа новых случаев ОН в время госпитализации, но ассоциируется с замедлением процессов ремоделирования ЛЖ и снижением риска развития внутригоспитальной клинически выраженной ХСН на 15,2% (95% ДИ 2,0-27,8%, $p<0,05$). На фоне применения препарата в течение последующих 12 мес достигается уменьшение частоты возникновения тяжелой ХСН на 19,6% (95% ДИ 4,5-33,6%, $p<0,05$).

3. Применение фармакологического пре- и посткондиционирования с использованием аденозина у пациентов с ОИМпСТ сопровождается снижением частоты развития ранней постинфарктной стенокардии и безболевой ишемии миокарда на 42,5% (28,1-54,3%, $p<0,001$) в госпитальном периоде, а в отдаленном (12 мес) периоде наблюдения приводит к снижению

риска развития ишемических эпизодов на 20,6% (95% ДИ 5,8-34,1%) и уменьшению степени выраженности стенокардии напряжения ($p < 0,05$).

4. Применение аденозина связано с улучшением качества жизни пациентов с ОИМпСТ, в особенности таких его аспектов, как повседневная активность, выраженность боли и дискомфорта и психо-эмоциональный статус. Достоверного влияния на продолжительность госпитализации препарат не оказывает.

5. Дополнительное назначение аденозина в общей популяции больных с ОИМпСТ не имеет преимуществ в сравнении со стандартной терапией в уменьшении риска смерти, повторного инфаркта миокарда или повторной реваскуляризации, как в госпитальном, так и в отдаленном периодах наблюдения. Тем не менее его использование связано со снижением риска повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам на 21,4% (95% 8,5-33,4%, $p < 0,05$) в течение 12 мес.

6. Влияние фармакологического прекондиционирования аденозином при ОИМпСТ на ближайший и отдаленный кардиоваскулярный прогноз зависит от исходной клинико-демографической характеристики пациента. Независимыми предикторами низкой эффективности являются возраст старше 60 лет (ОШ 6,44), сопутствующий СД (ОШ 26,14), нарушение функции почек (ОШ 9,71), ранее перенесенный ИМ (ОШ 6,32), низкая ФВ ЛЖ (ОШ 3,00) и длительное (> 5 ч) время от начала ангинозного приступа до реваскуляризации (ОШ 3,67).

7. Использование математической модели, включающей указанные факторы, позволяет прогнозировать эффективность фармакологического пре- и посткондиционирования с чувствительностью 94% и специфичностью 91%. При получении в модели порогового индекса $Y_{\text{факт}} \geq 0,81$ прогнозируется высокая эффективность лечения, при $Y_{\text{факт}} < 0,81$ – низкая. Дополнительное назначение аденозина у больных с прогнозируемой высокой его эффективностью позволяет достичь снижения частоты неблагоприятных

кардиоваскулярных событий и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинами на 35,5% (95% ДИ 10,8-54,7%, $p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех пациентов с ОИМпST, подлежащих первичному ЧКВ, рекомендовано использовать фармакологическую защиту миокарда аденозином с целью профилактики реперфузионного синдрома, прогрессирования ремоделирования миокарда, хронической сердечной недостаточности, снижения частоты и выраженности ишемических эпизодов и улучшения качества жизни.

2. Терапию аденозином в виде фиксированной комбинации соли аденозина магладена 29,25 мг, молсидомина 0,3 мг и фолиевой кислоты 0,45 мг следует начинать до выполнения процедуры ЧКВ и проводить сублингвально по схеме: 1 таблетка, через 30 мин – 2 таблетки, в последующем – по 1 таблетке 3 раза в сутки с интервалом 8 ч на протяжении 12-ти месяцев.

3. При оценке влияния фармакологического preconditionирования аденозином на ближайший и отдаленный кардиоваскулярный прогноз больных ОИМпST необходимо учитывать исходную клинико-демографическую характеристику пациента. Для расчета предполагаемой эффективности лечения целесообразно использовать математическую модель, включающую возраст, ФВ ЛЖ, время от начала ангинозного приступа до реваскуляризации, наличие сопутствующего СД, нарушения функции почек и ранее перенесенный ИМ. При получении в модели индекса $Y_{\text{факт}} \geq 0,81$ следует прогнозировать высокую эффективность лечения, при $Y_{\text{факт}} < 0,81$ – низкую. При оценке предполагаемого влияния аденозина на прогноз без учета математической модели меньшую эффективность препарата в профилактике повторных кардиоваскулярных событий следует ожидать у лиц старше 60 лет, пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, ранее перенесенным ИМ, сопутствующим СД, нарушением функции почек и в случае позднего проведения реваскуляризации (спустя > 5 ч от начала ангинозного приступа).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия;

АД – артериальное давление;

АлАТ – аланинаминотрансфераза;

АсАТ – аспартатаминотрансфераза;

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент;

АРА-2 – антагонисты рецепторов ангиотензина-2;

АСК – ацетилсалициловая кислота;

АТФ – аденозинтрифосфат;

АФК – активные формы кислорода;

ИМ – инфаркт миокарда;

ИБС – ишемическая болезнь сердца;

$K_{\text{АТФ}}$ – АТФ-зависимые калиевые каналы;

КДО – конечно-диастолический объем;

КДР – конечно-диастолический размер;

КСО – конечно-систолический объем;

КСР – конечно-систолический размер;

КФК – креатинфосфокиназа;

ЛЖ – левый желудочек;

ЛКА – левая коронарная артерия;

ЛП – левое предсердие;

МАПК – митогенактивированная протеинкиназа;

НЭП – нейтрофильная эндопептидаза;

ОВ – огибающая ветвь;

ОИМпST – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST;

ОКС – острый коронарный синдром;
ОР – отношение рисков;
ОСН – острая сердечная недостаточность;
ОШ – отношение шансов;
ПК – протеинкиназа;
ПКА – правая коронарная артерия;
ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь;
ППТ – площадь поверхности тела;
СД – сахарный диабет;
УО – ударный объём;
ФВ – фракция выброса;
ФК – функциональный класс;
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;
ЧСС – частота сердечных сокращений;
ЭКГ – электрокардиография;
ЭхоКГ – эхокардиография;
 β -АБ – β -адреноблокаторы;
IL-1В – интерлейкин-1В;
IL-2 – интерлейкин-2;
TNF- α – фактор некроза опухоли- α .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаптация к гипоксии и ишемическое прекондиционирование: патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции у больных с коронарной патологией / Н. П. Лямина [и др.] // CardioСоматика. – 2015. – № 3. – С. 27-32.
2. Анестетическое прекондиционирование в кардиохирургии / О. Н. Герасименко [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45, № 3. – С. 172-180.
3. Антиаритмический эффект (-)-U-50,488 в условиях острой ишемии и реперфузии сердца связан с активацией $\kappa 1$ -опиоидных рецепторов / Л. Н. Маслов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология – 2005. – Т. 68, № 1. – С. 25-29.
4. Баязитова, В. А. Фармакологическая кардиопротекция при остром инфаркте миокарда / В. А. Баязитова, А. З. Шарафеев // Практическая медицина. – 2015. – № 3-2 (88). – С. 41-45.
5. Белобородов, С. М. Планирование клинического исследования (окончание) / С. М. Белобородов // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2010. – Т. 45, № 3. – С. 76-80.
6. Белобородов, С. М. Планирование клинического исследования / С. М. Белобородов // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2010. – Т. 44, № 2. – С. 79-83.
7. Бунова, С. С. Динамика заболеваемости инфарктом миокарда в регионах Российской Федерации за 11-летний период (2002-2012 гг.) / С.С. Бунова, Е. В. Усачева, О. В. Замахина // Социальные аспекты здоровья населения. – 2014. – №6. – С. 40-43.
8. Влияние дистантного и прямого прекондиционирования на динамику показателей стабильных метаболитов оксида азота при ишемии тонкого кишечника / Н. И. Жернакова [и др.] // Научные ведомости

Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 17, № 4-1 (123). – С. 163-167.

9. Влияние интракоронарного введения аденозина на систолическую функцию миокарда у больных хроническими окклюзиями коронарных артерий и ишемической дисфункцией левого желудочка / И. В. Петренко [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 12 (104). – С. 33-37.

10. Гайрабекова, Ф. Р. Динамика фракций мв-креатинфосфокиназы и тропонина Т в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца до и после стентирования коронарных артерий / Ф. Р. Гайрабекова, М. А. Чичкова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 23-29.

11. Гипоксическое preconditionирование стволовых клеток как новый подход к повышению эффективности клеточной терапии инфаркта миокарда / Л. Н. Маслов [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 12. – С. 16-25.

12. Грицук, С.Ф. Феномен ишемической толерантности (preconditionирование) при хирургических вмешательствах в черепно-лицевой хирургии / С. Ф. Грицук, А. П. Шафранский // Вестник интенсивной терапии. – 2012. – № 1. – С. 46-50.

13. Даниленко Л.М. Пути реализации дистантного ишемического preconditionирования и фармакологического preconditionирования никорандилом при L-NAME индуцированном дефиците оксида азота / Л.М. Даниленко // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – С. 641.

14. Диагностика и лечение больных с острым инфарктом миокарда с подъемом ST электрокардиограммы: Клинические рекомендации. / М. Я. Руда [и др.] // Кардиологический вестник. – 2014. – № 4. – С. 1-58.

15. Дистантное ишемическое прекондиционирование как дополнительная протекция в профилактике периоперационных нарушений ритма / Д. В. Севрукевич [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – № 3. – С. 79-80.
16. Жижин, К. С. Медицинская статистика / К. С. Жижин. – Ростов-на-Дону: Феникс. – 2007. – 164 с.
17. Зарубина, И. В. От идеи Боткина о «предвоздействии» до феномена прекондиционирования. Перспективы применения феноменов ишемического и фармакологического прекондиционирования / И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 1-25.
18. Зарубина, И. В. Нейропротекторные эффекты кортексина и ишемическое прекондиционирование / И. В. Зарубина, Г. В. Бузник, П. Д. Шабанов // Педиатр. – 2015. – Т. 6, № 3. – С. 56-61.
19. Ишемическое и фармакологическое прекондиционирование / В. В. Лихванцев [и др.] // Общая реаниматология. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 61-66.
20. Ишемическое прекондиционирование – возможность применения в клинической неврологии / Б. А. Абусуева [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 1 (102). – С. 22-27.
21. Ишемическое прекондиционирование у больных стенокардией напряжения в перекрестном исследовании / Е. С. Щербакова [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. – 2015. – № 4. – С. 18-22.
22. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. ВНОК / Э. Г. Волкова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 6, прил. 2. – С. 1-57.
23. Кардиопротективный эффект дистантного посткондиционирования: механизмы и возможность клинического применения / Л. Н. Маслов [и др.] // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 650-656.

24. Койчубеков, Б. К. Математические методы прогнозирования в медицине / Б. К. Койчубеков, М. А. Сорокина, К. Э. Мхитарян // Успехи современного естествознания. – 2014. – №4. – С. 29-36.
25. Колесник, И. М. Дистантное и фармакологическое прекондиционирование – новые возможности стимуляции неоваскулогенеза / И. М. Колесник, М. В. Покровский, О.С. Гудырев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 6. – С. 56-58.
26. Колесник, И. М. Фармакологическое прекондиционирование эритропоэтином – возможность применения в хирургии / И. М. Колесник // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 20, № 22-3. – С. 120-124.
27. Крючков, Д. В. Медико-социальные факторы, влияющие на госпитальную летальность при инфаркте миокарда в кардиологическом стационаре / Д. В. Крючков, Г. В. Артамонова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2014. – Т. 39, № 5. – С. 7.
28. Левченкова, О. С. Комбинированное прекондиционирование с использованием тетра-(¹-винимидазол) кобальт дихлорида / О. С. Левченкова, В. Е. Новиков, К. Н. Кулагин // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, № 1. – С. 26-32.
29. Лишманов, Ю. Б. Ишемическое посткондиционирование сердца. Рецепторные механизмы и возможность клинического применения / Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов // Кардиология. – 2010. – Т. 50, № 6. – С. 68-74.
30. Лупанов, В. П. Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда / В. П. Лупанов, А. В. Максименко // «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2011. – Т. 10, №1.
31. Лупанов, В. П. Применение никорандила - активатора калиевых каналов в лечении больных с ишемической болезнью сердца / В. П. Лупанов // Справочник поликлинического врача. – 2011. – № 8. – С. 44-48.

32. Любимов, А. В. Ишемия, реперфузия и preconditionирование: традиционные и новые подходы в лечении инфаркта миокарда / А. В. Любимов, П. Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14, № 3. – С. 3-11.

33. Мазуров, В. Д. Математические модели диагностики и прогнозирования в медицине и биологии / В. Д. Мазуров, А. Д. Мазуров, А. А. Шестаков // Вестник Уральского института экономики, управления и права. – 2012. – Т. 21, № 4. – С. 98-108.

34. Маслов, Л. Н. Новые подходы к профилактике и терапии ишемических и реперфузионных повреждений сердца при остром инфаркте миокарда / Л. Н. Маслов // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 2, вып. 1. – С.17-24.

35. Маслов, Л. Н. Роль активных форм кислорода и АТФ-чувствительных калиевых каналов в раннем гипоксическом preconditionировании / Л. Н. Маслов, А. С. Семенцов, А. В. Крылатов // Тезисы докладов: VI Всероссийская с международным участием школа-конференция «Физиологии кровообращения». – 2016. – С. 102-103.

36. Методы кардиопротекции и современные способы оценки их эффективности у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / А. Г. Мрочек [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2014. – № 4 (35). – С. 97-116.

37. Минакина, Л. Н. Метаболические показатели основного обмена мозговой ткани при воздействии лигандов аденозиновых рецепторов и preconditionировании / Л. Н. Минакина, Э. Г. Гольдапель // Национальная Ассоциация Ученых. – 2015. – № 4-4 (9). – С. 76-79.

38. Митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы как точка приложения действия при дистантном preconditionировании / Л. М. Даниленко [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного

университета. Серия «Медицина и фармация». – 2010. — Т. 93, № 22, вып. 12/2. – С. 15-18.

39. Нейропротекторный и нефропротекторный эффекты дистантного прекондиционирования / Л. Н. Маслов [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 8. – С. 121-126.

40. Опиоидный пептид дельторфин II имитирует кардиопротекторный эффект ишемического прекондиционирования: роль d2-опиоидных рецепторов, протеинкиназы C, КАТФ-каналов / Л. Н. Маслов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – № 5. – С. 524.

41. Острый инфаркт миокарда с подъемом ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации. / Cardiosоматика. – 2014. – Приложение 1. – С. 1-43.

42. Перспективы применения агонистов аденозиновых и опиоидных рецепторов для предупреждения реперфузионных повреждений сердца. Анализ экспериментальных и клинических данных / Л. Н. Маслов [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 69, № 5-6. – С. 5-13.

43. Попова М. А. Клиническая эффективность коронарных вмешательств с фармакологической защитой миокарда аденозином у больных с ишемической болезнью сердца с низкой и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / М. А. Попова, А. В. Максименко, И. В. Мироненко // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – С. 648.

44. Посткондиционирование сердца: анализ экспериментальных и клинических данных / Л. Н. Маслов [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 71, № 1. – С. 25-30.

45. Прекондиционирование десфлураном при операциях реваскуляризации миокарда? / Ю. И. Гороховатский [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, № 4S. – С. 30.
46. Прекондиционирование миокарда триметазидином при операциях коронарного шунтирования с искусственным кровообращением / В. Пичугин [и др.] // Врач. – 2014. – № 4. – С. 27-32.
47. Прекондиционирование при ишемических и реперфузионных повреждениях печени / Н. И. Жернакова [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 17, № 4-1 (123). – С. 157-162.
48. Рекомендации ESC / EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. Российский кардиологический журнал. / S. Windecker [et al.] – 2015. – №2 (118). – С. 1-81.
49. Реперфузионное повреждение миокарда / Н. Т. Ватутин [и др.] // Кардиохирургия и интервенционная кардиология. – 2013. – № 1. – С. 15-22.
50. Роль альтернативных подходов к противоишемической терапии у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца / С. Р. Гиляревский [и др.] // Кардиология. – 2013. – Т. 11, № 6. – С. 84-88.
51. Старенькая, И. Сахарный диабет и феномен закаливания тканей миокарда ишемией / И. Старенькая // Здоров'я України. – 2004. – №96 – С. 41-42.
52. Тихова, Г. П. Планируем клиническое исследование. Вопрос №1: как определить необходимый объем выборки? / Г. П. Тихова // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 57-63.
53. Третье универсальное определение инфаркта миокарда / K. Thygesen [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 100, № 2. – Приложение 1. – С. 1-48.
54. Фармакологическое прекондиционирование с ресвератролом апри ишемических/ реперфузионных повреждениях миокарда: роль оксида

азота / Л. М. Даниленко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 6 (155). – С. 35-38.

55. Фармакологическое прекондиционирование: роль опиоидных пептидов / В. В. Лихванцев [и др.] // Общая реаниматология. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 51-55.

56. Феномен дистантного прекондиционирования. Перспективы применения при патологии легких и желудочно-кишечного тракта / Л. Н. Маслов [и др.] // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 5. – С. 395-400.

57. Феномен прекондиционирования / Н. Т. Ватутин [и др.] // Сердце. – 2013. – №4. – С. 199-205.

58. Феномен прекондиционирования в кардиохирургии / Л. Г. Князькова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 3. – С. 11-13.

59. Фитоадаптогены индуцируют феномен, сходный с ишемическим прекондиционированием / А. Г. Арбузов [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2009. – Т. 95, № 4. – С. 398.

60. Шабельникова, А. С. Фармакологическое прекондиционирование никорандилом как возможность повышения устойчивости тканей сетчатки к ишемии в эксперименте / А.С. Шабельникова // Научный результат. Серия: Медицина и фармация. – 2015. – Т. 1, № 4 (6). – С. 74-78.

61. Щербакова Е. С. Ишемическое прекондиционирование в клинике внутренних болезней и сосудистой хирургии / Е. С. Щербакова, А. Р. Дунаева, Н. Ш. Загидуллин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 118-123.

62. Экспрессия протеинкиназы С при дистантном ишемическом прекондиционировании во время кардиохирургических вмешательств / А. Е. Баутин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, № 6. – С. 4-8.

63. Эффективно ли дистанционное ишемическое прекондиционирование в интраоперационной защите миокарда у детей? / О. Ю. Корноухов [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 8, № 2. – С. 88-92.

64. Эффективность и безопасность никорандила у больных стабильной стенокардией / Л. Ю. Бадриддинова [и др.] // Фарматека: медицинский журнал. – 2009. – № 8. – С. 65-68.

65. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949-3003.

66. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart / C. J Parsa [et al.] // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P. 999-1007.

67. A practical approach to remote ischemic preconditioning and ischemic preconditioning against myocardial ischemia/reperfusion injury / M. Totzeck [et al.] // J. Biol. Methods. – 2016. – Vol. 3, № 4. – P. e57.

68. A randomized trial of remote ischemic preconditioning and control treatment for cardioprotection in sevoflurane-anesthetized CABG patients / R. Nederlof [et al.] // BMC Anesthesiol. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 51.

69. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II) / A. M. Ross [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45, № 11. – P. 1775-1780.

70. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-ranging study measuring the effect of an adenosine agonist on infarct size reduction in patients undergoing primary percutaneous transluminal coronary angioplasty: the ADMIRE (AmP579 Delivery for Myocardial Infarction Reduction) study / S. L. Kopecky [et al.] // Am. Heart J. – 2003. – Vol. 146, № 1. – P. 146-152.

71. Abdallah, Y. Preconditioning with diazoxide prevents reoxygenation-induced rigor-type hypercontracture / Y. Abdallah, C. Wolf, K. Meuter // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2010. – Vol. 48. – P. 270-276.
72. Abete, P. Clinical Application of Ischemic Preconditioning in the Elderly / P. Abete // *Dose Response.* – 2010. – Vol. 8. – P. 34–40.
73. Abete, P. Ischemic preconditioning in the aging heart: from bench to bedside / P. Abete, F. Rengo // *Ageing Res. Rev.* – 2010. – Vol. 9. – P. 153-162.
74. Activation of peripheral $\delta 2$ -opioid receptors increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury: Involvement of protein kinase C, NO-synthase, KATP channels and the autonomic nervous system / L. N. Maslov [et al.] // *Life Sci.* – 2009. – Vol. 84, № 19-20. – P. 657-663.
75. Adenosine A1 receptor activation increases myocardial protein S-nitrosothiols and elicits protection from ischemia-reperfusion injury in male and female hearts / Q. Shao [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 5. – e0177315.
76. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial / K. W. Mahaffey [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 34, № 6. – P. 1711-1720.
77. Adenosine stimulates angiogenesis by up-regulating production of thrombospondin-1 by macrophages/ I. Ernens [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2015. – Vol. 97, № 1. – P. 9-18.
78. Adenosine A_{2A} receptor agonist prevents cardiac remodeling and dysfunction in spontaneously hypertensive male rats after myocardial infarction / JS. da Silva [et al.] // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2017. – Vol.11. – P. 553-562.
79. Ágnes, V. A common mechanism in the protective effects of preconditioning, cardiac pacing and physical exercise against ischemia and reperfusion-induced arrhythmias / V. Ágnes, J.R. Parratt // *Exp. Clin. Cardiol.* – 2005. – Vol. 10. – P. 200-205.

80. Alberts et al. // *Molecular Biology of the Cell*, Third edition. Garland Publishing. – 1994. – P. 477.
81. Alterations in circulating cyclic guanosine monophosphate (c-GMP) during short and long ischemia in preconditioning / E. K. Iliodromitis [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* – 1996. – Vol. 91. – P. 234-239.
82. Angiotensin (1-7) facilitates cardioprotection of ischemic preconditioning on ischemia-reperfusion-challenged rat heart / P. Pachauri [et al.] // *Mol Cell Biochem.* – 2017. – Vol. 430, № 1-2. – P. 99-113.
83. Armstrong, S. C. Protein kinase activation and myocardial ischemia/reperfusion injury / S. C. Armstrong // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 61. – P. 427-436.
84. Armstrong, S. Preconditioning of isolated rabbit cardiomyocytes: induction by metabolic stress and blockade by the adenosine antagonist SPT and calphostin C, a protein kinase C inhibitor / S. Armstrong, J. M. Downey, C. E. Ganote // *Cardiovasc. Res.* – 1994. – Vol. 28. – P. 72-77.
85. Ayodele M. Ischemic Preconditioning in the Intensive Care Unit / M. Ayodele, S. Koch. // *Curr. Treat. Options Neurol.* – 2017. – Vol. 19, № 6. – P. 24.
86. Bankwala, Z. Alpha-adrenoceptor stimulation with exogenous norepinephrine or release of endogenous catecholamines mimics ischemic preconditioning / Z. Bankwala, S. L. Hale, R. A. Kloner // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90. – P. 1023-1028.
87. Barua, A. Modulation of the Nitric Oxide Metabolism Overcomes the Unresponsiveness of the Diabetic Human Myocardium to Protection Against Ischemic Injury / A. Barua, N. B. Standen, M. Galiñanes // *J. Surg. Res.* – 2010. – Vol. 15. – P. 22.
88. Baxter, G. F. Role of bradykinin in preconditioning and protection of the ischaemic myocardium / G. F. Baxter, Z. Ebrahim // *Br. J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 135. – P. 843-854.

89. Bell, R. M. Bradykinin limits infarction when administered as an adjunct to reperfusion in mouse heart: the role of PI3K, Akt and eNOS / R. M. Bell, D. M. Yellon // J. Mol. Cell Cardiol. – 2003. – Vol. 35. – P. 185-193.
90. Beneficial effects of bradykinin on porcine ischemic myocardium / R. A. Tio [et al.] // Basic Res. Cardiol. – 1991. – Vol. 86. – P. 107-116.
91. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction / M. Marzilli [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 101, № 18. – P. 2154-2159.
92. Betaadrenergic stimulation of reperfused myocardium after 2-hour ischemia / S. La Bruno [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1998. – Vol. 32. – P. 535-542.
93. Beta-adrenoceptor blocker carvedilol provides cardioprotection via an adenosine-dependent mechanism in ischemic canine hearts / H. Asanuma [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2773-2779.
94. Black, R. G. Gene dosage-dependent effects of cardiac-specific overexpression of the A3 adenosine receptor / R. G. Black // Circ. Res. – 2002. – Vol. 91, №2. – P. 165-172.
95. Bradykinininduced preconditioning in patients undergoing coronary angioplasty / M. A. Leeser [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 34. – P. 639-650.
96. Brandli A. Remote Ischemic Preconditioning Protects Retinal Photoreceptors: Evidence From a Rat Model of Light-Induced Photoreceptor Degeneration / A. Brandli, DM. Johnstone, J. Stone // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2016. – Vol. 57, № 13. – P. 5302-5313.
97. Breitwieser, G. E. G protein-coupled receptor oligomerization: implications for G protein activation and cell signaling / G. E. Breitwieser // Circ. Res. – 2004. – Vol. 94. – P. 17-27.

98. Brief exposure to carbon monoxide preconditions cardiomyogenic cells against apoptosis in ischemia-reperfusion / M. Kondo-Nakamura [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – Vol. 393. – P. 449-454.
99. Broadley, K. J. The roles of alpha- and beta-adrenoceptor stimulation in myocardial ischaemia / K. J. Broadley, P. E. Penson // *Auton. Autacoid. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 87-93.
100. Candilio L. Is there a role for ischemic conditioning in cardiac surgery/ L. Candilio, D. Hausenloy // *F1000Res.* –2017. – Vol. 6. – P. 563.
101. Cardiac interstitial bradykinin release during ischemia is enhanced by ischemic preconditioning / H. L. Pan [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. 116-121.
102. Cardiomyocyte mitochondria as targets of humoral factors released by remote ischemic preconditioning / N. Gedik [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 13, № 2. – P. 448-458.
103. Cardioprotection by gene therapy: A review paper on behalf of the Working Group on Drug Cardiotoxicity and Cardioprotection of the Italian Society of Cardiology / R. Madonna [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 191. – P. 203-210.
104. Cardioprotection of ischemic preconditioning in rats involves upregulating adiponectin / H. Wang [et al.] // *J. Mol. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 58, № 4. – P. 155-165.
105. Chacko, S. M. Hypoxic preconditioning induces the expression of pro-survival and pro-angiogenic markers in mesenchymal stem cells / S. M. Chacko, S. Ahmed // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2010. – Vol. 299. – P. 1562-1570.
106. Chang W. L. Attenuation of postischemia reperfusion injury by thaliporphine and morphine in rat hearts / W. L. Chang, S. S. Lee, M. J. Su // *J. Biomed. Sci.* – 2005. – Vol. 12, № 4. – P. 611-619.

107. Charan Reddy, K. V. Regulatory noncoding RNAs in cardiovascular disease: shedding light on “dark matter” / K. V. Charan Reddy // *JCvD*. – 2014. – Vol. 2. – P. 360–369.

108. Chien, G. L. Naloxone blockade of myocardial ischemic preconditioning is stereoselective / G. L. Chien, D. M. Van Winkle // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 1996. – Vol. 28. – P. 900.

109. Clinical benefit of adenosine as an adjunct to reperfusion in ST-elevation myocardial infarction patients: An updated meta-analysis of randomized controlled trials / H. Bulluck [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 202, № 1. – P. 228-237.

110. Cohen, M. V. Acetylcholine, bradykinin, opioids, and phenylephrine, but not adenosine, trigger preconditioning by generating free radicals and opening mitochondrial K(ATP) channels / M. V. Cohen // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 89. – P. 273-278.

111. Cohen, M. V. Cardioprotective PKG-independent NO signaling at reperfusion / M. V. Cohen, X. M. Yang // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2010. – Vol. 299. – P. 2028-2036.

112. Cohen, M. V. Preconditioning causes improved wall motion as well as smaller infarcts after transient coronary occlusion in rabbits / M. V. Cohen, G. S. Liu, J. M. Downey // *Circulation*. – 1991. – Vol. 84. – P. 341-349.

113. Cokkinos, D. V. Myocardial protection in man – from research concept to clinical practice / D. V. Cokkinos, C. Pantos // *Heart Fail. Rev.* – 2007. – Vol. 12. – P. 345-362.

114. Comparative study of AMP 579 and adenosine in inhibition of neutrophil-mediated vascular and myocardial injury during 24 h of reperfusion / J. M. Budde [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – Vol. 47. – P. 294-305.

115. Comparison of metoprolol and carvedilol pharmacology and cardioprotection in rabbit ischemia and reperfusion model / G. Feuerstein [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 351. – P. 341-350.

116. Couvreur, N. Differential effects of postconditioning on myocardial stunning and infarction: a study in conscious dogs and anesthetized rabbits / N. Couvreur // *AJP — Heart.* – 2006. – Vol. 291. – P. 1345–1350.

117. Crompton, M. Evidence for the presence of a reversible Ca^{2+} -dependent pore activated by oxidative stress in heart mitochondria / M. Crompton, A. Costi, L. Hayat // *Biochem. J.* – 1987. – Vol. 245. – P. 915–918.

118. Crompton, M. Inhibition by cyclosporin-A of a Ca^{2+} -dependent pore in heart-mitochondria activated by inorganic phosphate and oxidative stress / M. Crompton, H. Ellinger, A. Costi // *Biochem. J.* – 1988. – Vol. 255. – P. 357–360.

119. Cross, H.R. Overexpression of the cardiac β_2 -adrenergic receptor and expression of a β -adrenergic receptor kinase-1 (βARK1) inhibitor both increase myocardial contractility but have differential effects on susceptibility to ischemic injury / H. R. Cross // *Circ. Res.* – 1999. – Vol. 85. – P. 1077–1184.

120. Dai, W. Ischemic preconditioning maintains cardioprotection in aging normotensive and spontaneously hypertensive rats / W. Dai, B. Z. Simkhovich, R. A. Kloner // *Exp. Gerontol.* – 2009. – Vol. 44. – P. 344–349.

121. Detection of endogenous acetylcholine release during brief ischemia in the rabbit ventricle: a possible trigger for ischemic preconditioning / T. Kawada [et al.] // *Life Sci.* – 2009. – Vol. 85. – P. 597–601.

122. Diabetes mellitus mitigates cardioprotective effects of remifentanyl preconditioning in ischemia-reperfused rat heart in association with anti-apoptotic pathways of survival / H. S. Kim [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 628. – P. 132–139.

123. Diaz, R. J. Direct evidence of chloride ion efflux in ischaemic and pharmacological preconditioning of cultured cardiomyocytes / R. J. Diaz, A. Hinek, G. J. Wilson // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – Vol. 87. – P. 545–551.

124. Domenech, R. J. Preconditioning: A New Concept About the Benefit of Exercise / R. J. Domenech // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 1–3.

125. Dugbartey G. Prevention of contrast-induced nephropathy by limb ischemic preconditioning: Underlying mechanisms and clinical effects / G. Dugbartey, AN. Redington // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2017. – Access mode: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajprenal.00130.2017>

126. Ebrahim, Z. Ischemic preconditioning is lost in aging hypertensive rat heart: independent effects of aging and longstanding hypertension / Z. Ebrahim, D. M. Yellon, G. F. Baxter // *Exp. Gerontol.* – 2007. – Vol. 42. – P. 807-814.

127. Effect of neutral endopeptidase 24.11 inhibition on myocardial ischemia/reperfusion injury: the role of kinins / X. P. Yang [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 29. – P. 250-256.

128. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial / The IONA Study Group // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1269-1275.

129. Effect of remote ischemia or nicorandil on myocardial injury following percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: A randomized controlled trial / T. Miyoshi [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 236. – P. 36-42.

130. Effect of remote ischemic preconditioning on electrophysiological and biomolecular parameters in nonvalvular paroxysmal atrial fibrillation (RIPPAF study): Rationale and study design of a randomized, controlled clinical trial / J. Kosiuk [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2016. – Vol. 39, № 11. – P. 631-635.

131. Effects of brief ischaemia on myocardial acetylcholine and noradrenaline levels in anaesthetized cats / T. Kawada [et al.] // *Auton Neurosci.* – 2002. – Vol. 95. – P. 37-42.

132. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study / S. Horinaka [et al.] // *Circ. J.* – 2010. – Vol. 74. – P. 503-509.

133. Effects of remote ischemic preconditioning on acute myocardial injury in patients undergoing valve replacement / Z. Cao [et al.] // *Ir. J. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 186, № 4. – P. 889-893.

134. Efficacy of Adenosine in Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention A PRISMA-Compliant Meta-Analysis / Q. Gao [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94, № 32. – P. e1279.

135. Erythropoietin protects cardiac myocytes from hypoxia-induced apoptosis through an Akt-dependent pathway / A. F. Tramontano [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – Vol. 308. – P. 990-994.

136. Erythropoietin receptor expression in adult rat cardiomyocytes is associated with an acute cardioprotective effect for recombinant erythropoietin during ischemia – reperfusion injury / G. L. Wright [et al.] // *FASEB J.* – 2004. – Vol. 18. – P. 1031-1033.

137. Estimating Deaths From Cardiovascular Disease: A Review of Global Methodologies of Mortality Measurement / N. J. Pagidipati [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – P. 749-756.

138. Estrogen-dependent efficacy of limb ischemic preconditioning in female rats / L. Pócs [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2017. – Access mode: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jor.23621/>

139. Extending the cardioprotective window using a novel delta-opioid agonist fentanyl isothiocyanate via the PI3-kinase pathway / E. R. Gross [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. 2744-2749.

140. Fenton, R. A. Aging Reduces the Cardioprotective Effect of Ischemic Preconditioning in the Rat Heart / R. A. Fenton // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2000. – Vol. 32. – P. 1371-1375.

141. For the AMISTAD Investigators: Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction / K. W. Mahaffey [et al.] // *J Am Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 1711-1720.

142. French, J. P. Exercise-induced protection against myocardial apoptosis and necrosis: MnSOD, calcium-handling proteins, and calpain / J. P. French, K. L. Hamilton // *FASEB J.* – 2008. – Vol. 22. – P. 2862–2871.

143. Gastric Preconditioning in Advance of Esophageal Resection-Systematic Review and Meta-Analysis / P. Heger [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2017. – Vol. 21, № 9. – P. 1523-1532.

144. Gerczuk P. Z. An update on cardioprotection: a review of the latest adjunctive therapies to limit myocardial infarction size in clinical trials / P. Z. Gerczuk, R. A. Kloner // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 969-978.

145. 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(1). – P. 93-98.

146. Gross, E. R. Acute aspirin treatment abolishes, whereas acute ibuprofen treatment enhances morphine-induced cardioprotection: role of 12-lipoxygenase / E. R. Gross, A. K. Hsu, G. J. Gross // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2004. – Vol. 310. – P. 185-191.

147. Gross, E. R. Opioid-induced cardioprotection occurs via glycogen synthase kinase beta inhibition during reperfusion in intact rat hearts / E. R. Gross, A. K. Hsu, G. J. Gross // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94. – P. 960-966.

148. H-89, a non-specific inhibitor of protein kinase A, promotes postischemic cardiac contractile recovery and reduces infarct size / S. Makaula [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 341-347.

149. Haider, H. Kh. Preconditioning and stem cell survival / H. Kh. Haider, M. Ashraf // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* – 2010. – Vol. 3. – P. 89-102.

150. Hausenloy, D. J. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening at reperfusion protects against ischaemia-reperfusion injury / D. J. Hausenloy, M. R. Duchon, D. M. Yellon // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – Vol. 60. – P. 617-625.

151. Headrick, J. P. Adenosine receptors and reperfusion injury of the heart / J. P. Headrick, R. D. Lasley // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 193. – P. 189-214.
152. Heart protection by ischemic preconditioning: a novel pathway initiated by iron and mediated by ferritin / M. Chevion [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2008. – Vol. 45. – P. 839-845.
153. Heat shock-induced cardioprotection activates cytoskeletal-based cell survival pathway / H. Wei [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – P. H638-H647.
154. Herrmann, J. L. Optimizing Stem Cell Function for the Treatment of Ischemic Heart Disease / J. L. Herrmann, A. M. Abarbanell, B. R. Weil // *J. Surg. Res.* – 2010. – Vol. 161. – P. 173.
155. High serum erythropoietin level is associated with smaller infarct size in patients with acute myocardial infarction who undergo successful primary percutaneous coronary intervention / S. Namiuchi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1406-1412.
156. Hu, Z. Y. Mechanism of cardiac preconditioning with volatile anesthetics / Z. Y. Hu, J. Liu // *Anaesth Intensive Care.* – 2009. – Vol. 37. – P. 532-538.
157. Hypercholesterolemia Abrogates Remote Ischemic Preconditioning-Induced Cardioprotection: Role of Reperfusion Injury Salvage Kinase Signals / L. L. Ma [et al.] // *Shock.* – 2017. – Vol. 47, № 3. – P. 363-369.
158. Hypoxia-induced extracellular vesicles mediate protection of remote ischemic preconditioning for renal ischemia-reperfusion injury / G. Zhang [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2017. – Vol. 90. – P. 473-478.
159. Imagawa, J. Genistein, a tyrosine kinase inhibitor, blocks the “second window of protection” 48h after ischemic preconditioning in the rabbit / J. Imagawa, G. F. Baxter, D. M. Yellon // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29. – P. 1885-1893.

160. Implications of prodromal angina pectoris in anterior wall acute myocardial infarction: acute angiographic findings and long-term prognosis / M. Ishihara [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 30. – P. 970-975.

161. Influence of previous physical activity on the outcome of patients treated by thrombolytic therapy for stroke / A. Decourcelle [et al.] // J. Neurol. – 2015. – Vol. 262, № 11. – P. 2513-2519.

162. Inhibition of oxygen sensors as a therapeutic strategy for ischaemic and inflammatory disease / P. Fraisl [et al.] // Nat. Rev. Drug. Discov. – 2009. – Vol. 8. – P. 139-152.

163. Inhibition of the Na(+)/H(+) exchanger confers greater cardioprotection against 90 minutes of myocardial ischemia than ischemic preconditioning in dogs / R. J. Gumina [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 2519-2526.

164. Interaction between nitric oxide signaling and gap junctions during ischemic preconditioning: Importance of S-nitrosylation vs. protein kinase G activation / F. Xie [et al.] // Nitric. Oxide. – 2017. – Vol. 65. – P. 37-42.

165. Intrathecal morphine preconditioning induces cardioprotection via activation of delta, kappa, and mu opioid receptors in rats / R. Li [et al.] // Anesth. Analg. – 2009. – Vol. 108. – P. 23-29.

166. Intravenous atenolol and esmolol maintain the protective effect of ischemic preconditioning in vivo / E. K. Iliodromitis [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 499. – P. 163-169.

167. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction / H. Ito [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 3, № 3. – P. 654-660.

168. Intravenous nicorandil in conjunction with coronary reperfusion therapy is associated with better clinical and functional outcomes in patients with acute myocardial infarction / K. Sugimoto [et al.] // Circ. J. – 2003. – Vol. 67, № 4. – P. 295-300.

169. Ischemic pre-conditioning enhances the mobilization and recruitment of bone marrow stem cells to protect against ischemia/reperfusion injury in the late phase / T. Kamota [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 1814-1822.

170. Ischemic preconditioning in pigs: a causal role for signal transducer and activator of transcription / S. Gent [et al.] // Am. J Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2017. – Vol. 312, № 3. – P. 478-484.

171. Ischemic preconditioning triggers the activation of MAP kinases and MAPKAP kinase 2 in rat hearts / N. Maulik [et al.] // FEBS Lett. – 1996. – Vol. 396. – P. 233-237.

172. Ishihara, M. Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction / M. Ishihara // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 38. – P. 1007-1011.

173. Kato, R. Fentanyl reduces infarction but not stunning via delta-opioid receptors and protein kinase C in rats / R. Kato, P. Foex // Br. J. Anaesth. – 2000. – Vol. 84. – P. 608-614.

174. Keeley E. C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials / E. C. Keeley, J. A. Boura, C. L. Grines // Lancet. – 2003. – Vol. 361, № 9351. – P. 13-20.

175. Killip, 3rd T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients / 3rd T. Killip, J. T. Kimball // Am. J. Cardiol. – 1967. – Vol. 20, № 4. – P. 457–464.

176. Kim, Ch. S. Pharmacologic Management of the Cardio-renal Syndrome / Ch. S. Kim // Electrolyte Blood Press. – 2013. – Vol.11, № 1. – P. 17–23.

177. Kinases and phosphatases in ischaemic preconditioning: a re-evaluation / W. J. Fan [et al.] // Basic Res. Cardiol. – 2010. – Vol. 105. – P. 495-511.

178. Kremastinos, D. Th. The Phenomenon of Preconditioning Today / D. Th. Kremastinos // *Hellenic J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1-4.

179. Lange, R. Preservation of high-energy phosphates by verapamil in reperfused myocardium / R. Lange, J. Ingwall, S. L. Hale // *Circulation.* – 1984. – Vol. 70. – P. 734-741.

180. Lavi, S. Conditioning of the heart: From pharmacological interventions to local and remote protection. Possible implications for clinical practice / S. Lavi, R. Lavi // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 146. – P. 311-318.

181. Lee, Y. M. BN-063, a newly synthesized adenosine A1 receptor agonist, attenuates myocardial reperfusion injury in rats / Y. M. Lee // *Eur. J. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 279. – P. 251-256.

182. Left ventricular function and cardiovascular events following adjuvant therapy with adenosine in acute myocardial infarction treated with thrombolysis, results of the ATTenuation by Adenosine of Cardiac Complications (ATTACC) study / M. Quintana [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 59, № 1. – P. 1-9.

183. Ligand triggers of classical preconditioning and postconditioning / E. R. Gross [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 70. – P. 212-221.

184. Loss of cyclophilin D reveals a critical role for mitochondrial permeability transition in cell death / C. P. Baines [et al.] // *Nature.* – 2005. – Vol. 434. – P. 658-662.

185. Loubani, M. The aging human myocardium: tolerance to ischemia and responsiveness to ischemic preconditioning / M. Loubani // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – Vol. 126. – P. 143-147.

186. Lu, Xh. Preconditioning of morphine protects rabbit myocardium from ischemia-reperfusion injury / Xh. Lu, K. Ran, Jm. Xu // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2009. – Vol. 38. – P. 399-403.

187. Maldonado, Y. Remote ischemic preconditioning in cardiac surgery: Is there a proven clinical benefit? / Y. Maldonado, M. M. Weiner, H. Ramakrishna // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2017. – P. 1-6.
188. Marceau, F. The B1 receptors for kinins / F. Marceau, J. F. Hess, D. R. Bachvarov // *Pharmacol. Rev.* – 1998. – Vol. 50. – P. 357-386.
189. Meybohm, P. Dubious effects by the choice of anesthetics in remote ischemic preconditioning / P. Meybohm, C. Stoppe, K. Zacharowski // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – Vol. 8, № 11. – P. 1549-1550.
190. Meyer, K. Inotropic, vasodilating and preconditioning actions of levosimendan in the heart / K. Meyer, J. D. Schipke // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2008. – Vol. 56. – P. 379-385.
191. MicroRNA-29a/b/c targets iNOS and is involved in protective remote ischemic preconditioning in an ischemia-reperfusion rat model of non-alcoholic fatty liver disease / YF. Duan [et al.] // *An. Y. Oncol. Lett.* – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 1775-1782.
192. Morphine induces preconditioning via activation of mitochondrial K(Ca) channels / J. Frässdorf [et al.] // *Can. J. Anaesth.* – 2010. – Vol. 57. – P. 767-773.
193. 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.
194. Myocardial bradykinin B2-receptor expression at different time points after induction of myocardial infarction / C. Tschope [et al.] // *J. Hyperten.* – 2000. – Vol. 18. – P. 223-228.
195. NECA and bradykinin at reperfusion reduce infarction in rabbit hearts by signaling through PI3K, ERK, and NO / X. M. Yang [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2004. – Vol. 36. – P. 411-421.

196. Neurogenic pathways in remote ischemic preconditioning induced cardioprotection: Evidences and possible mechanisms / A. S. Aulakh [et al.] // Korean J. Physiol. Pharmacol. – 2017. – Vol. 21, № 2. – P. 145-152.

197. New approach to molsidomine active metabolites coming from the results of 2 models of experimental cardiology / M. Żorniak [et al.] // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2017. – Vol. 95, № 2. – P. 111-121.

198. Nitric oxide, PKC-ε, and connexin43 are crucial for ischemic preconditioning-induced chemical gap junction uncoupling / B. Rong [et al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, № 43. – P. 69243-69255.

199. Obata, T. Adenosine production and its role in protection against ischemic and reperfusion injury of the myocardium / T. Obata // Nihon Yakurigaku Zasshi. – 2002. – Vol. 119, №5. – P. 273-279.

200. Oral nicorandil recaptures the waned protection from preconditioning in vivo / E. K. Iliodromitis [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2003. – Vol. 138. – P. 1101-1106. 27

201. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction / Y. Sakata [et al.] // J. Cardiol. – 2012. – Vol. 59, №1. – P. 14-21.

202. Pantos, C. Protection of the abnormal heart / C. Pantos, I. Mourouzis // Heart Fail. Rev. – 2007. – Vol. 12. – P. 319-330.

203. Paracrine systems in the cardioprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats / Y. H. Liu [et al.] // Hypertension. – 1996. – Vol. 27. – P. 7-13.

204. Parra, V. M. Late Cardiac Preconditioning by Exercise in Dogs is Mediated by Mitochondrial Potassium Channels / V. M. Parra, P. Macho, R. J. Domenech // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2010. – Vol. 56. – P. 268-274.

205. Peart, J. N. Adenosine and opioid receptor-mediated cardioprotection in the rat: evidence for cross-talk between receptors/ J. N. Peart, G. J. Gross // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2003. – Vol. 285. – P. 81-89.

206. Peart, J. N. Clinical cardioprotection and the value of conditioning responses / J. N. Peart, J. P. Headrick // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 296. – P. 1705-1720.

207. Peart, J. N. Intrinsic A(1) adenosine receptor activation during ischemia or reperfusion improves recovery in mouse hearts / J. N. Peart, J. P. Headrick // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – Vol. 279. – P. 2166-2175.

208. Pharmacologic preconditioning with berberine attenuating ischemia-induced apoptosis and promoting autophagy in neuron / Q. Zhang [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* – 2016. – Vol. 8, № 2. – P. 1197-207.

209. Prasad, V. G. Myocardial preconditioning against ischemia-reperfusion injury is abolished in Zucker obese rats with insulin resistance / V. G. Prasad // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. 920-926.

210. Preconditioning the diabetic heart: the importance of akt phosphorylation / A. Tsang [et al.] // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54. – P. 2360-2364.

211. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) / A. A. Fox [et al.] // *BMJ.* – 2006. – Access mode: <https://doi.org/10.1136/bmj.38985.646481.55>

212. Prevention of ischemic preconditioning only by combined inhibition of protein kinase C and protein tyrosine kinase in pigs / C. Vahlhaus [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1998. – Vol. 30. – P. 199-209.

213. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? / R. A. Kloner [et al.] // *Circulation.* – 1995. – Vol. 91. – P. 37-45.

214. Prieto I. ROS homeostasis, a key determinant in liver ischemic-preconditioning / I. Prieto, M. Monsalve. // *Redox Biol.* – 2017. – Vol. 12. – P. 1020-1025.

215. Proenkephalin mRNA in rat heart / R. D. Howells [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1986. – Vol. 83. – P. 1960-1963.
216. Protein kinase A as another mediator of ischemic preconditioning independent of protein kinase C / S. Sanada [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 51-57.
217. Protein kinase C-mediated sodium glucose transporter 1 activation in precondition-induced cardioprotection / A. Kanwal [et al.] // *Drug. Devel. Des. Ther.* – 2016. – Vol. 10. – P. 2929-2938.
218. Przyklenk, K. Ischemic preconditioning: exploring the paradox / K. Przyklenk, R. A. Kloner // *Progr. Cardiovasc. Disease*. – 1998. – Vol. 40. – P. 517-547.
219. Ragosta, M. Adenosine as Adjunctive Therapy for Acute Myocardial Infarction: Is It Time for Another Clinical Trial? / M. Ragosta // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2015. – Vol. 8, № 15. – P. 2000-2002.
220. Ramiprilat increases bradykinin outflow from isolated hearts of rat / C. R. Baumgarten [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 108. – P. 293-295.
221. Randall, M. D. Enhanced cardiac preconditioning in the isolated heart of the transgenic ((mREN-2)27) hypertensive rat / M. D. Randall // *Cardiovasc. Res.* – 1997. – Vol. 33. – P. 400-409.
222. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia – reperfusion injury and promotes beneficial remodeling / L. Calvillo [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2003. – Vol. 100. – P. 4802-4806.
223. Regulated production of free radicals by the mitochondrial electron transport chain: Cardiac ischemic preconditioning / S. Matsuzaki [et al.] // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* – 2009. – Vol. 61. – P. 1324-1331.
224. Reichelt, M. E. Genetic Deletion of the A1 Adenosine Receptor Limits Myocardial Ischemic Tolerance / M. E. Reichelt // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 96. – P. 363-367.

225. Relative contribution of endogenous opioids to myocardial ischemic tolerance / M. A. Romano [et al.] // J. Surg. Res. – 2004. – Vol. 118. – P. 32-37.

226. Remifentanyl protects myocardium through activation of anti-apoptotic pathways of survival in ischemia-reperfused rat heart / H. S. Kim [et al.] // Physiol. Res. – 2010. – Vol. 59. – P. 347-356.

227. Remote ischemic conditioning and renal protection / G. Giannopoulos [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2017. – Vol. 22, № 4. – P. 321-329.

228. Remote ischemic preconditioning for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in diabetics receiving elective percutaneous coronary intervention / G. Balbir Singh [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 10. – P. 354-359.

229. Remote ischemic preconditioning in cardiac anesthesia: a review focusing on translation / C. Stoppe [et al.] // Minerva Anesthesiol. – 2017. – Vol. 83, № 6. – P. 610-623.

230. Remote ischemic preconditioning decreases oxidative lung damage after pulmonary lobectomy: a single-center randomized, double-blind, controlled trial / J. García-de-la-Asunción [et al.] // Anesth. Analg. – 2017. – Vol. 125, № 2. – P. 499-506.

231. Remote ischemic preconditioning provides neuroprotection: impact on ketamine-induced neuroapoptosis in the developing rat brain / W. Ma [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2016. – Vol. 20, № 23. – P. 4972-4979.

232. Restoring Pharmacologic Preconditioning in the Aging Heart: Role of Mitophagy. Autophagy / L. Ma [et al.] // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. – 2017. – Vol. 72, № 4. – P. 489-498.

233. Rezkalla S. H. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory / S. H. Rezkalla, R. A. Kloner // Catheter. Cardiovasc. Interv. – 2008. – Vol. 72, № 7. – P. 950-957.

234. Rnd3/RhoE modulates hypoxia-inducible factor 1 α /vascular endothelial growth factor signaling by stabilizing hypoxia-inducible factor 1 α and

regulates responsive cardiac angiogenesis / X. Yue [et al.] // Hypertension. – 2016. – Vol. 67, № 3. – P. 597-605.

235. Role of heat shock proteins, aldose reductase, Bcl-2 protein and microRNA in the mechanism of delayed preconditioning of heart / I. B. Lishmanov [et al.] // Ross. Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova. – 2010. – Vol. 96. – P. 472-488.

236. Role of kinins in the cardioprotective effect of preconditioning: study of myocardial ischemia/reperfusion injury in B2 kinin receptor knockout mice and kininogen-deficient rats / X. P. Yang [et al.] // Hypertension. – 1997. – Vol. 30. – P. 735-740.

237. Sadat, U. Signaling pathways of cardioprotective ischemic preconditioning / U. Sadat // Int. J. Surg. – 2009. – Vol. 7. – P. 490-498.

238. Salutary effect of adjunctive intracoronary nicorandil administration on restoration of myocardial blood flow and functional improvement in patients with acute myocardial infarction / Y. Sakata [et al.] // Am. Heart J. – 1997. – Vol. 133, № 6. – P. 616-621.

239. Santulli, G. Epidemiology of cardiovascular disease in the 21st century: updated numbers and updated facts / G. Santulli // J. Cv. D. – 2013. – Vol. 1. – P. 1-2.

240. Schwartz, L. M. Pharmacological preconditioning with diazoxide slows energy metabolism during sustained ischemia / L. M. Schwartz, K. A. Reimer // Exp. Clin. Cardiol. – 2007. – Vol. 12. – P. 139-147.

241. Takasaki, Y. Met5-enkephalin protects isolated adult rabbit cardiomyocytes via delta-opioid receptors / Y. Takasaki, R. A. Wolff, G. L. Chien // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 277. – P. 2442-2450.

242. The age-associated loss of ischemic preconditioning in the kidney is accompanied by mitochondrial dysfunction, increased protein acetylation and decreased autophagy / SS. Jankauskas [et al.] // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7. – P. 44430.

243. The antiapoptotic effect of mesenchymal stem cell transplantation on ischemic myocardium is enhanced by anoxic preconditioning / A. He [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 25. – P. 353-358.

244. The effects of adding ischemic preconditioning during desflurane inhalation anesthesia or propofol total intravenous anesthesia on pneumoperitoneum-induced oxidative stress/ S. Karabayirli [et al.] // *Acta. Chir. Belg.* – 2017. – Vol. 117, № 1. – P. 36-44.

245. The effects of intravenous infusions of selective adenosine A1-receptor and A2-receptor agonists on myocardial reperfusion injury / E. D. Norton [et al.] // *Am. Heart. J.* – 1992. – Vol. 123. – P. 332–338.

246. The impact of a single episode of remote ischemic preconditioning on myocardial injury after elective percutaneous coronary intervention / M. Yılmaztepe [et al.] // *Postepy Kardiol Interwencyjnej.* – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 39-46.

247. The ischemic preconditioning effect of adenosine in patients with ischemic heart disease / B. Sadigh [et al.] // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2010. – Vol. 7. – P. 52.

248. The REFLO-STEMI (REperfusion Facilitated by LOcal adjunctive therapy in ST-ElevationMyocardial Infarction) trial: a randomised controlled trial comparing intracoronary administration ofadenosine or sodium nitroprusside with control for attenuation of microvascular obstruction during primary percutaneous coronary intervention / S. A. Nazir [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2015. – Vol. 19, № 13. – P. 2468-2476.

249. The time course of cardioprotection induced by GR79236, a selective adenosine A1- receptor agonist, in myocardial ischaemia – reperfusion injury in the pig / J. B. Louttit [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 33. – P. 285-287.

250. Thornton, J. D. Effect of adenosine receptor blockade: preventing protective preconditioning depends on time of initiation / J. D. Thornton, C. S. Thornton, J. M. Downey // *Am. J. Physiol.* – 1993. – Vol. 265. – P. 504-508.

251. Time window for the contribution of the delta-opioid receptor to cardioprotection by ischemic preconditioning in the rat heart / A. Tsuchida [et al.] // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* – 1998. – Vol. 12, №4. – P. 365-373.

252. Timing of erythropoietin treatment for cardioprotection in ischemia/reperfusion / E. Lipsic [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 473-479.

253. Tong, H. Ischemic preconditioning activates phosphatidylinositol-3-kinase upstream of protein kinase C / H. Tong, W. Chen, C. Steenbergen // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. 309-315.

254. Tong, H. The role of betaadrenergic receptor signaling in cardioprotection / H. Tong, D. Bernstein, E. Murphy // *FASEB J.* – 2005. – Vol. 19. – P. 983-985.

255. Upregulation of the cardiac bradykinin B2 receptors after myocardial infarction / C. Tschope [et al.] // *Immunopharmacology.* – 1999. – Vol. 44. – P. 111-117.

256. Van der Heide R. S. Cardioprotection and myocardial reperfusion: pitfalls to clinical application / R. S. Van der Heide, C. Steenbergen // *Circ. Res.* – 2013. – Vol. 113. – P. 464-477.

257. Veighey K. Ischemic Conditioning in Kidney Transplantation/ K. Veighey, R. J. MacAllister // *Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol. 22, № 4. – P. 330-336.

258. Wall, T. M. Role of bradykinin in myocardial preconditioning / T. M. Wall, R. Sheehy, J. C. Hartman // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1994. – Vol. 270. – P. 681-689.

259. Wan, R. Intermittent Food Deprivation Improves Cardiovascular and Neuroendocrine Responses to Stress in Rats. The American Society for Nutritional Sciences / R. Wan, S. Camandola // J. Nutr. – 2003. – Vol. 133. – P. 1921-1929.

260. Widmann, C. Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human / C. Widmann, S. Gibson, M. B. Jarpe // Physiol. Rev. – 1999. – Vol. 79. – P. 143-180.

261. Wittert, G. Tissue distribution of opioid receptor gene expression in the rat / G. Wittert, P. Hope, D. Pyle // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1996. – Vol. 218. – P. 877-881.

262. Yao, Z. Acetylcholine mimics ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in dogs / Z. Yao, G. J. Gross // Am. J. Physiol. – 1993. – Vol. 264. – P. 2221-2225.

263. Ytrehus, K. Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein kinase C activation / K. Ytrehus, Y. Liu, J. M. Downey // Am. J. Physiol. – 1994. – Vol. 266. – P. 1145-1152.

264. Zhao, Z. Q. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning / Z. Q. Zhao // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2003. – Vol. 285. – P. 579–584.