

УДК 616-005.8

МЕТОДЫ КАРДИОПРОТЕКЦИИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

И. Е. ВЕРЕЩАГИН¹, Р. С. ТАРАСОВ¹, Е. И. ВЕРЕЩАГИН², В. И. ГАНЮКОВ¹

¹ *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия*

² *Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Новосибирск, Россия*

Самым эффективным методом восстановления кровотока при инфаркте миокарда является имплантация стента в инфаркт-связанную артерию. Восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии запускает процессы реперфузионного повреждения, тем самым увеличивая зону гибернации с последующим некротизированием миокарда. В настоящее время рассматриваются несколько методик, помогающих эффективно противостоять реперфузионному повреждению кардиомиоцитов. Механизмы preconditionирования и postconditionирования миокарда активно исследуются в последние десятилетия, при этом не сформирована общая концепция защиты миокарда. На наш взгляд фармакологическая защита миокарда может быть рассмотрена как современная методика, восстанавливающая тканевое дыхание на уровне митохондрий.

Ключевые слова: ИБС, реперфузионное поражение миокарда, ОИМ, preconditionирование, postconditionирование, кардиопротекция.

METHODS CARDIOPROTECTION IN MYOCARDIAL INFARCTION. CURRENT STATUS OF THE ISSUE

I. E. VERESHCHAGIN¹, R. S. TARASOV¹, E. I. VERESHCHAGIN², V. I. GANYUKOV¹

¹ *Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia*

² *Novosibirsk state medical university Russian Ministry of Health. Novosibirsk, Russia*

The most efficient method of restitution of a blood-groove at a myocardial infarction is implantation of a stent in a heart attack the bound artery. Restitution of a blood-groove in a heart attack of the bound artery starts processes of reperfusion damage, thereby increasing a hibernation zone with the subsequent nekrosis of a myocardium. Now several techniques helping to resist efficiently to reperfusion damage of cardiomyocyts are considered. Mechanisms of a pre-conditioning and post-conditioning of a myocardium are actively investigated the last decades, at the same time the common concept of protection of a myocardium is not created. In our opinion pharmacological protection of a myocardium can be considered as the modern technique restoring fabric respirations at the level of mitochondrions.

Key words: Coronary artery disease, reperfusion damage of a myocardium, acute myocardial infarction, pre-conditioning, post-conditioning, cardioprotection.

Максимально раннее восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии (ИСА) является одним из наиболее эффективных способов ограничения зоны повреждения, минимизации последствий острого инфаркта миокарда (ОИМ), улучшения ближайшего и отдаленного прогноза [1, 2]. Однако само по себе восстановление кровотока в ИСА приводит к реперфузионному повреждению миокарда, но не полноценному восстановлению тканевого дыхания в зоне ишемии. В результате возможно развитие стойкой контрактуры мышечных волокон, приводящей к их некрозу [3, 4]. Следовательно, можно считать, что восстанов-

ление кровотока в ИСА, благоприятно влияя на клиническое течение и прогноз заболевания, может одновременно способствовать запуску нежелательных биохимических процессов, присущих реперфузии миокарда.

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что в значительной степени именно условия реперфузии, в отличие от ишемии, определяют, сохранит ли гибернирующий миокард жизнеспособность или подвергнется некрозу в силу механизмов летального реперфузионного повреждения. Это указывает на перспективность терапевтических подходов к защите миокарда от

негативного воздействия реперфузии, осуществляемых во время и после ишемии [5].

«Спящий» (гибернирующий) миокард (*hibernating myocardium*) и «оглушенный» миокард представляют собой особые формы дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), характеризующие нефункционирующий, но жизнеспособный миокард.

Синдром «спящего» (гибернирующего) миокарда – это нарушение локальной сократимости и функции ЛЖ, обусловленное длительным и выраженным снижением коронарного кровотока, частично исчезающее после восстановления коронарного кровообращения или снижения потребности миокарда в кислороде. Термин предложил Rahimtoola (США) в 1984 году. Состояние гибернирующего миокарда принципиально отличается от дисфункции ЛЖ при стенокардии напряжения и у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Согласно Rahimtoola [6], «гибернация миокарда – это тонкий механизм регуляции, адаптирующий функциональную активность миокарда к конкретным условиям кровоснабжения, то есть это защитная реакция страдающего сердца». По образному выражению Opie [7], «участки пораженного миокарда находятся как бы в уснувшем состоянии, но способны проснуться после восстановления кровотока». Имеются сообщения об особенностях метаболизма в миокарде при его гибернации [8]. Вначале в клетках миокарда снижается содержание макроэргических соединений – аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата, метаболизм переходит на анаэробный путь, при этом в миокарде накапливается молочная кислота и нарастает ацидоз. При продолжающемся ограничении коронарного кровотока и гипоперфузии миокарда приблизительно через час уровень креатинфосфата восстанавливается, а содержание АТФ далее прогрессивно не снижается. Гибернация миокарда при стабильной стенокардии обнаруживается в 20 %, а при нестабильной – в 75 % случаев. При ОИМ гибернация может наблюдаться как вблизи зоны инфаркта, так и в более отдаленных участках миокарда. Таким образом, гибернация – это гипометаболическое состояние миокарда для сохранения энергии [9].

В развитии оглушенного миокарда в настоящее время учитывают «свободнорадикальную гипотезу» и «кальциевую теорию». Имеются данные, указывающие на большую роль в развитии состояния «оглушения» миокарда свободных радикалов кислорода (супероксида аниона, перекиси водорода, гидроксильного радикала). Установлено, что «оглушение» миокарда развивается в две ста-

дии: ишемического повреждения и реперфузионных повреждений, когда повреждение клеточного метаболизма происходит вследствие «респираторного взрыва» и утечки активных форм кислорода митохондриального происхождения. Очевидно, что реваскуляризация миокарда без сопутствующего восстановления окисления-фосфорилирования, то есть реактивации клеточного дыхания может привести к дальнейшему усугублению повреждения миокарда, но уже реперфузионному.

Для кальциевого обмена в оглушенном миокарде характерны следующие особенности: отсутствие выраженных изменений при электронной микроскопии и нормальный поток Ca^{++} . Однако контрактильный ответ миокардиальных волокон на ионы кальция снижен. Как было установлено, разобщение процессов возбуждения и сокращения происходило вследствие нарушения функции саркоплазматического ретикулума в ответ на гипоксию и снижение образования макроэргических соединений [10].

Вместе с тем при острой и хронической ишемии генез гибернирующего миокарда отличается. При хронической ишемии для гибернирующего миокарда типична аутофагия и перестройка энергетического метаболизма на фетальный паттерн с преимущественным окислением углеводов [11].

В настоящее время рассматриваются несколько методик, помогающих эффективно противостоять реперфузионным повреждениям кардиомиоцитов.

С. Е. Murgu с соавт. [12] в 1986 году на сердцах собак, находящихся под наркозом, неожиданно обнаружили, что повторные короткие эпизоды региональной ишемии адаптируют миокард к ишемии. Сейчас считается, что этот механизм может быть полезен частично в предотвращении оглушенности кардиомиоцитов и ИМ. Авторы этих исследований впервые назвали данный феномен ишемическим прекодиционированием и оценили его как кардиопротективный механизм, в частности, в отношении развития ишемических поражений миокарда во время реперфузий [12, 13].

Последующие исследования показали, что кондиционирование (приспособительная подготовка) сердца к противодействию поражающим эффектам, вызванным ишемией и реперфузией, может быть обусловлено применением разных механических и фармакологических подходов [14].

Прекодиционирование миокарда

Механизмы локального ишемического прекодиционирования миокарда включают три последовательных этапа: триггерную стадию, стадию внутриклеточной передачи сигнала и стадию ре-

ализации защитного эффекта. Триггерная стадия характеризуется накоплением в миокарде биологически активных веществ (аденозина, брадикинина, катехоламинов и др.), связывающихся со специфическими рецепторами на сарколемме кардиомиоцита и запускающих внутриклеточный каскад передачи сигнала. Внутриклеточная передача сигнала осуществляется путем активации связанных с G-белками протеинкиназ. Наконец, реализация защитного эффекта предполагает осуществление гипотетической клеточной энергосберегающей программы, молекулярные механизмы которой пока остаются неизвестными. Конечным эффектом ишемического preconditionирования считались митохондриальные чувствительные к АТФ калиевые каналы, активация которых непосредственно ведет к росту устойчивости миокарда к ишемии. Однако этот взгляд в последнее время подвергается серьезной критике, и конечный эффектор кардиопротективных воздействий до сих пор не установлен [15].

Фармакологическое пре- и посткондиционирование миокарда

Оказалось, что реперфузия миокарда в ходе ишемического preconditionирования или посткондиционирования воздействует на сходные метаболические пути сигналинга, включая рецепторы клеточной поверхности, разнообразные протеинкиназные каскады, как киназный путь, защищающий от реперфузионного поражения передачу сигнала благодаря окислительно-восстановительным реакциям, поры митохондриальной проницаемости. Это заключение опирается на данные, полученные на животных и с клеточными моделями [16].

В результате ишемического preconditionирования улучшается энергетическое состояние ишемизированных кардиомиоцитов, уменьшается их перегрузка ионами Ca^{2+} , снижается повреждение митохондриальных мембран и сарколеммы. Это обеспечивает лучшее выживание миокарда в условиях сниженного обеспечения энергетическими субстратами и кислородом [17].

Существует ряд препаратов, которые могут способствовать снижению реперфузионных осложнений и увеличивать сократительную способность кардиомиоцитов при инфаркте миокарда.

Левосимендан

Согласно дефиниции Реестра лекарственных средств Российской Федерации, левосимендан (симдакс) является негликозидным кардиотоническим лекарственным средством, обладающим ва-

зодилатирующими свойствами [18]. К основным механизмам действия левосимендана относят увеличение чувствительности сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию и способность открывать АТФ-зависимые калиевые каналы в гладких мышцах сосудистой стенки [19]. Левосимендан стабилизирует активную кальций-индуцированную конформацию тропонина С-белка, запускающего каскад сокращения миофибрилл. Благодаря этому в конечном итоге продлевается связь миозиновых мостиков с актином и, как следствие, возрастает сила сокращения. Сократительный аппарат кардиомиоцита сенситизирован только в систолу; в диастолу, когда концентрация кальция снижается, левосимендан диссоциирует с сердечным тропонином С, и процесс расслабления миокарда не нарушается. Более того, усиление инотропной функции не сопровождается существенным ростом потребности миокарда в кислороде [20]. В рекомендуемом диапазоне доз препарат не вызывает увеличения содержания внутриклеточного кальция.

В клинических исследованиях показана целесообразность применения левосимендана для краткосрочного лечения острой декомпенсации тяжелой хронической СН (ишемической и неишемической этиологии), а также острой сердечной недостаточности после недавно перенесенного ИМ. Получены положительные результаты при изучении гемодинамического эффекта после операций на сердце. Левосимендан сочетается со всеми препаратами, применяемыми при лечении СН, и, в отличие от добутамина, его терапевтическая эффективность не уменьшается при одновременном использовании β -адреноблокаторов. Некоторые авторы приписывают левосимендану кардиопротекторный эффект за счет его способности активировать митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы кардиомиоцита. Активация этих каналов рассматривается как возможный механизм противодействия пероксид-индуцированной гибели кардиомиоцитов в момент острой ишемии [21]. В эксперименте именно блокада АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий препятствовала кардиопротекторному действию левосимендана.

Markus et al. (2012) сравнили внутривенный и интракоронарный пути введения левосимендана на модели свиного сердца и сделали заключение, что левосимендан, введенный интракоронарно, в большей степени снижает апоптоз клеток в острую фазу ишемии – реперфузии после искусственного кровообращения и кардиоплегической остановки сердца. Оба способа введения левосимендана снижали выраженность апоптоза кардиомиоцитов, однако предоперационное внутривен-

ное введение левосимендана сказалось на лучшей систолической функции ЛЖ, по данным ЭХОКГ, и снижении площади оглушенного миокарда [22].

В исследовании, проводимом на изолированных сердцах крыс, изучали кардиопротективный эффект посткондиционирования раствора «Кустодиол» vs группа с использованием растворов «Кустодиол» + «Левосимендан», авторы получили результаты, свидетельствующие о наличии кардиопротективного эффекта посткондиционирования левосименданом в отношении длительно ишемизированного миокарда, в сравнении с кустодиолом. Данный эффект проявлялся в сохранности клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования, что находило свое отражение в снижении степени реперфузионного повреждения миокарда. В конечном счете это обусловило восстановление функциональных показателей сердечной мышцы до исходных значений [23].

β-блокаторы

Гипотеза, что β-блокаторы могут ограничивать зону некроза миокарда, была предложена давно, но их кардиопротекторный потенциал в лечении пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST оставался спорным [24]. Исследования, выполненные на крупных животных с моделью ОИМ, показывают, что введение β1-селективного блокатора метопролола значительно уменьшает размер инфаркта, но только при внутривенном введении до реперфузии [25, 26].

В процессе крупного рандомизированного исследования по оценке влияния метопролола на инфарктированный миокард ученые пришли к выводу, что внутривенное применение β-блокатора положительно влияет на фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), при этом отмечалось снижение уровня креатинкиназы в группе метопролола по сравнению с группой контроля. Также отмечалось снижение частоты желудочковых экстрасистол, атриовентрикулярных блокад и кардиогенного шока в течение первых 24 часов в группе с внутривенным введением метопролола 7,1 и 12,3 % соответственно [27].

После завершения исследования ASCOT (2008) и пересмотра Европейских рекомендаций (2009) в арсенале врача из доказательных бета-блокаторов сохранились карведилол, бисопролол, метопролол и небиволол (класс I, уровень B).

Статины

В настоящее время растет интерес к поиску препаратов, способных снизить реперфузионные повреждения и ингибировать воспалительные ре-

акции у пациентов с ОИМ перед и после стентирования. Статины не только снижают уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), но и способны снизить уровень воспалительных факторов и улучшить функцию эндотелия [28–30].

T. Yamasaki, Y. Liu и др. показали, что применение статинов при гиперхолестеринемии может снизить частоту сердечно-сосудистых событий после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [31]. S. Peters и др. показали, что розувастатин значительно снижает уровень С-реактивного белка по сравнению с плацебо [32]. Также аторвастатин может увеличить уровень активности супероксиддисмутазы и уменьшить влияние активных форм кислорода, защищая миокардиальные клетки вовремя ишемии-реперфузии [33].

Авторы показали, что использование розувастатина может уменьшить ишемическо-реперфузионное повреждение миокарда, снизить уровень сывороточного мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка [34].

Для подтверждения эффектов розувастатина у пациентов с ОИМ, подвергнутых ЧКВ, необходимы рандомизированные исследования с длительным периодом наблюдения.

Фосфокреатин

Подробные экспериментальные и клинические исследования с 1970-х годов показали существенное снижение содержания фосфокреатина (ФК) при широком спектре патофизиологических состояний. Снижение внутриклеточной концентрации креатина (К) и ФК приводит к гиподинамическому состоянию миокарда и скелетной мускулатуры. Во многих экспериментальных и клинических исследованиях изучалась возможность улучшить функциональное состояние миокарда и скелетной мышечной ткани с помощью введения экзогенного ФК. Кроме того, многие экспериментальные исследования показали, что ФК играет две важные роли в регуляции энергетического обмена и состояния мышечной ткани: ФК поддерживает уровень АТФ и стабилизирует клеточные мембраны благодаря электростатическому взаимодействию с фосфолипидами. Кроме того, ФК снижает образование лизофосфолипидов в ишемизированном миокарде, защищает сарколемму кардиомиоцитов от ишемического повреждения, снижает частоту аритмий и повышает постишемическое восстановление сократительной функции [35].

Впервые кардиопротективное действие ФК установили Parratt и Marshawas в 1970-х годах [36]. Они выявили, что в изолированных препаратах миокарда морской свинки острая ишемия приво-

дила к постепенному снижению силы и частоты сокращений, а экзогенный ФК позволяет изолированной сердечной мышце противостоять аноксии.

Woo et al. (2005) в модели ишемии миокарда с транзиторной коронарной окклюзией у крыс установили, что внутривенное введение ФК успешно предотвращает дисфункцию миокарда. У животных, получавших ФК, сохранялся существенно более высокий уровень АТФ в миокарде по сравнению с контрольной группой. Многие параметры гемодинамики, такие как максимальное давление, ФВ ЛЖ, максимальная скорость прироста давления (dP/dt) в ЛЖ и ударная работа, в различные моменты исследования были существенно лучше, чем в контрольной группе; примечательно, что минимальная dP/dt ЛЖ (показатель расслабления в диастолу) также существенно улучшилась [37].

Применение ФК при ОИМ ни в одном исследовании не сопровождалось какими-либо существенными побочными эффектами. По данным Camilova et al., ФК безопасно сочетается с вазодилататорами, это взаимодействие улучшает их эффективность [38]. Необходимо заметить, что кардиопротективный эффект ФК впервые был показан в так называемую тромболитическую эру и подтвержден позднее в случаях первичной ангиопластики. В последние десятилетия стало ясно, что механическая реперфузия ИСА – самый эффективный метод сократить неблагоприятные последствия ИМ. Благодаря работам Иоселиани и др., было установлено, что интракоронарное введение ФК позволяет улучшить исход лечения. Эти авторы в рандомизированном исследовании показали, что интракоронарное введение ФК во время ЧКВ при ОИМ существенно уменьшает объем некротизированного миокарда. Об этом свидетельствует достоверно меньший подъем уровня тропонина I [39], что в свою очередь коррелирует с большей ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами, не получавшими метаболической поддержки в острой фазе ИМ. Через шесть месяцев у пациентов, получавших ФК, отмечалась лучшая сократительная способность миокарда и реже диагностировалась постинфарктная аневризма ЛЖ.

Препараты на основе янтарной кислоты

В фундаментальной работе Н. А. Кребса [40] «Обзор преобразования энергии в живой материи» отмечено, что окисление сукцината является необходимым условием каталитического действия любой другой из карбоновых кислот. Мощность системы энергопродукции, замыкающейся на янтарной кислоте (ЯК), в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма.

В дальнейшем было выяснено, что биохимическим эквивалентом гипоксии является изменение концентрации субстратов в основных метаболических путях клеток, а снижение энергопродукции в них является следствием нарушения фосфорилирующих процессов и химического синтеза энергии [41].

Важную роль в формировании СН играют расстройства метаболизма в ишемизированном миокарде, в частности дисбаланс процессов анаэробного и аэробного окисления глюкозы и повышенная интенсивность свободнорадикального окисления липидов [42].

В связи с этим представляется патогенетически обоснованным применение в лечебном процессе препаратов, уменьшающих потребность миокарда в кислороде и восстанавливающих функциональную активность клетки. В современную кардиологическую практику прочно вошли так называемые кардиоцитопротекторы, в том числе препараты ЯК (реамберин и мексикор). Механизм кардиопротективного действия этих препаратов связывают с их способностью ускорять кругооборот цикла трикарбоновых кислот и тем самым увеличивать энергообеспечение клеток, а также со способностью ЯК поглощаться через альтернативный метаболический путь сукцинатоксидазной системы в условиях гипоксии. Универсальность метаболического действия позволяет применять препараты ЯК при различной сердечно-сосудистой патологии – от хронической сердечной недостаточности до ОИМ [43].

Еще одним известным эффектом ЯК является ее антиоксидантное действие. Накопление в клетке продуктов перекисного окисления липидов приводит к повреждению мембран клетки и нарушению электролитного трансмембранного транспорта. Сукцинат, таким образом, способствует уменьшению проявлений оксидативного стресса.

Немаловажное значение имеет способность данного субстрата увеличивать проницаемости клеточных мембран для интермедиатов цикла Кребса и повышать резистентность окислительных систем митохондрий к гипоксии в условиях «загрузки» их субстратами цикла Кребса [44]. При экспериментальной острой гипоксии показаны антигипоксическая и антиоксидантная активность янтарной кислоты [45], что позволяет отнести препараты на основе данного митохондриального субстрата к так называемым субстратным антигипоксантами.

Реамберин вызывает снижение уровня лактата и создает оптимальные условия для восстановительного карбоксилирования пирувата с превра-

щением его в малат [46]. Экзогенная янтарная кислота способна воздействовать на скорость восстановления тканевого дыхания путем активизации клеточных механизмов [47].

Раннее использование реамберина в качестве стартового инфузионного раствора приводит к положительным изменениям со стороны гемодинамики, возможно, вследствие снижения процессов липопероксидации, снижения токсического действия продуктов перекисного окисления липидов на мембраны кардиомиоцитов [48] и к более быстрому восстановлению сократительной функции сердца.

Заключение

На современном этапе кардиоцитопротекция является перспективным направлением в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с относительной «молодостью» этой группы препаратов, они, в отличие от классических антиангинальных средств, пока не обладают столь внушительной доказательной базой, однако имеющиеся в настоящее время результаты их клинической эффективности и фактическое отсутствие у них серьезных побочных эффектов свидетельствуют о перспективности применения кардиоцитопротекторов в составе комплексной терапии при лечении различных форм ИБС, в том числе острых состояний. Необходимы новые рандомизированные исследования, подтверждающие эффективность методов кардиопротекции и ограничения реперфузионных нарушений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Иоселиани Д. Г., Филатов А. А., Роган С. В. и др. Восстановление кровотока в инфарктотетственной венечной артерии при остром инфаркте миокарда: эффективно или только эффектно? Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2003; 1: 33.
2. Иоселиани Д. Г., Филатов А. А., Роган С. В. и др. Восстановление кровотока в инфарктотетственной венечной артерии при остром инфаркте миокарда: эффективно или только эффективно? Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardioangiologii. 2003; 1: 33.
3. Биленко М. В. Теоретические и экспериментальные обоснования применения антиоксидантной терапии для профилактики острых ишемических повреждений в органах. М.: 1982.
4. Биленко М. В. Теоретические и экспериментальные обоснования применения антиоксидантной терапии для профилактики острых ишемических повреждений в органах. Moscow; 1982.
5. Шахнович Р. М. Оптимизация энергетического метаболизма у больных ишемической болезнью сердца. Русский Медицинский Журнал. 2001; 15: 14–19.
6. Шахнович Р. М. Оптимизация энергетического метаболизма у больных ишемической болезнью сердца. Russkij Medicinskij Zhurnal. 2001; 15: 14–19.
7. Kloner R. A., Ganote C. E., Jennings R. B. The no-reflow phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. J. Clin. Invest. 1974; 54: 1496–1508.
8. Еременко А. А., Колпаков П. Е., Бабаев М. А., Ревуненков Г. В., Фоминых М. В. Применение левосимендана у кардиохирургических больных с хронической сердечной недостаточностью. Анестезиология и реаниматология. 2010; 2: 24–27.
9. Eremenko A. A., Kolpakov P. E., Babaev M. A., Revunenko G. V., Fominyh M. V. Primenenie levosimendana u kardiohirurgicheskikh bol'nyh s hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju. Anesteziologija i reanimatologija. 2010; 2: 24–27.
10. Shahbudin H., Rahimtoola M. B. Concept and evaluation of hibernating myocardium. J. Annual. Review. of Medicine. 1999; 50: 75–86.
11. Opie L. H. Cardiac metabolism in ischemic heart disease. Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 1999; 92 (12): 1755–1760.
12. Pantely G. A., Bristow J. D. Hibernating myocardium: a hypometabolic state for energy conservation. Basic. Res. Cardiol. 1995; 90 (1): 23–25.
13. Hochachka P. W. Metabolic arrest. Intensive. Care. Med. 1986; 12 (3): 127–133.
14. Dawn B., Xuan Y. T., Qiu Y., Takano H., Tang X. L., Ping P. et al. Bifunctional role of protein tyrosine kinases in late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits. Circ. Res. 1999; 85 (12): 1154–1163.
15. Slezak J., Tribulova N., Okruhlicova L., Dhingra R., Bajaj A., Freed D. et al. Hibernating myocardium: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Can. J. Physiol. Pharmacol. 2009; 87 (4): 252–265. DOI: 10.1139/Y09-011.
16. Murry C. E., Jennings R. D., Reimer K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation. 1986; 74 (5): 1122–1136.
17. Kloner R. A., Jennings R. B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: Part I. Circulation. 2001; 104 (24): 2981–2989.
18. Kharbanda R. K. Cardiac conditioning: a review of evolving strategies to reduce ischemia-reperfusion injury. Heart. 2010; 96: 1179–1186.
19. Шляхто Е. В., Галагудзе М. М., Нифонтов Е. М., Щербак Н. С. Острое ишемическое повреждение и защита миокарда. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца (под ред. акад. Е. И. Чазова и др.). М.; 2007; 552–573.
20. Shlyakhto E. V., Galagudze M. M., Nifontov E. M., Shcherbak N. S. Sharp ischemic injury and protection of a myocardium. The guide to atherosclerosis and coronary heart disease (under the editorship of the academician E. I. Chazov et al.). Moscow; 2007; 552–573. [In Russ.].
21. Van Vunren D., Lochner A. Ischemic preconditioning: from bench to bedside. Cardiovasc. J. Afr. 2008; 19 (6): 311–320.
22. Havensloot D. J., Ong S. B., Yellon D. M. The mitochondrial permeability transition pore as a target for preconditioning and postconditioning. Basic. Res. Cardiol. 2009; 104 (2): 189–202.
23. Явелов И. С. Клиническая эффективность сенситизатора кальция – представителя нового класса препаратов с положительным инотропным действием при сердечной недостаточности и инфаркте миокарда. Сердечная недостаточность. 2005; 1: 33–45.

Javelov I. S. Klinicheskaja jeffektivnost' sensitizatora kal'cija – predstavitelja novogo klassa preparatov s polo-zhitel'nyim inotropnym dejstviem pri serdechnoj nedostatochnosti i infarkte miokarda. Serdechnaja nedostatochnost'. 2005; 1: 33–45.

19. Моисеев В. С. Острая сердечная недостаточность. Новые возможности лечения с применением сенситизатора кальция левосимендана. М.; 2004.

Moiseev V. S. Ostraja serdechnaja nedostatochnost'. Novye vozmozhnosti lechenija s primeneniem sensitizatora kal'cija levosimendana. Moscow; 2004.

20. Белоусов Ю. Б., Белоусов Д. Ю., Григорьев В. Ю., Бекетов А. С., Попова Н. Ю., Бойко Е. А. и др. Фармако-экономический анализ применения левосимендана у больных с тяжелой декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность. 2006; 1: 32–38.

Belousov Ju. B., Belousov D. Ju., Grigor'ev V. Ju., Beke-tov A. S., Popova N. Ju., Bojko E. A. i dr. Farmakojekonomi-cheskij analiz primeneniya levosimendana u bol'nyh s tja-zheloj dekompensovannoj hronicheskoj serdechnoj nedosta-tochnost'ju. Serdechnaja nedostatochnost'. 2006; 1: 32–38.

21. Papp Z., Csapó K., Pollesello P., Haikala H., Edes I. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. Cardiovasc. Drug. Rev. 2005; 23 (1): 71–98.

22. Malmberg M., Vähäsilta T., Saraste S., Kosken-vuo J. W., Pärkkä J. P., Leino K. Intracoronary Levosimendan during Ischemia Prevents Myocardial Apoptosis. Frontiers in Physiology. 2012; 3: 17. DOI: 10.3389/fphys.2012.00017.

23. Григорьев Е. В., Торопова Я. Г., Плотников Г. П., Крутицкий С. С., Шукевич Д. Л., Салмин В. В. и др. Фармакологическая кардиопротекция при реперфузии изолированного сердца. Анестезиология и реаниматология. 2015; 2: 12–16.

Grigor'ev E. V., Toropova Ja. G., Plotnikov G. P., Kru-tickij S. S., Shukevich D. L., Salmin V. V. i dr. Farmakologicheskaja kardioprotekcija pri reperfuzii izolirovannogo serdca. Anesteziologija i reanimatologija. 2015; 2: 12–16.

24. Metoprolol in Acute Myocardial Infarction (MIAMI): a randomised placebo-controlled international trial: the MI-AMI Trial Research Group. Eur. Heart. J. 1985; 6: 199–226.

25. Ibanez B., Prat-González S., Speidl W. S., Vilahur G., Pinero A., Cimmino G. et al. Early metoprolol administration before coronary reperfusion results in increased myocardial salvage: analysis of ischemic myocardium at risk using cardiac magnetic resonance. Circulation. 2007; 115: 2909–2916.

26. Ibanez B., Cimmino G., Prat-González S., Vilahur G., Hutter R., García M. J. et al. The cardioprotection granted by metoprolol is restricted to its administration prior to coronary reperfusion. Int. J. Cardiol. 2011; 147: 428–432.

27. Ibanez B., Macaya C., Sánchez-Brunete V., Pizarro G., Fernández-Friera L., Mateos A. et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection during an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. Circulation. 2013; 128 (14): 1495–1503. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003653.

28. Kim M. J., Jeon D. S., Gwon H. C., Kim S. J., Chang K., Kim H. S. et al. Current statin usage for patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary inter-

vention: multicenter survey in Korea. Clin. Cardiol. 2012; 35: 700–706. DOI: 10.1002/clc.22038.

29. Jeong H. C., Ahn Y., Hong Y. J. Statin therapy to reduce stent thrombosis in acute myocardial infarction patients with elevated high-sensitivity C-reactive protein. Int. J. Cardiol. 2013; 167: 1848–1853.

30. Ozacmak V. H., Sayan H., Igdem A. A., Cetin A., Ozacmak I. D. Attenuation of contractile dysfunction by atorvastatin after intestinal ischemia reperfusion injury in rats. Eur. J. Pharmacol. 2007; 562: 138–147. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.01.061.

31. Liu Y., Su Q., Li L. Efficacy of short-term high-dose atorvastatin pretreatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of nine randomized controlled trials. Clin. Cardiol. 2013; 36: 41–48.

32. Peters S. A., Palmer M. K., Grobbee D. E. C-reactive protein lowering with Rosuvastatin in the METEOR study. J. Intern. Med. 2010; 268: 155–161.

33. Chen M., Li H., Wang Y. Protection by atorvastatin pretreatment in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention is associated with the lower levels of oxygen free radicals. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2013; 62: 320–324.

34. Fangyong J., Jin Yang., Linchao Zhang., Rongshan Li., Luan Zhuo., Liping Sun. et al. Rosuvastatin Reduces Ischemia-Reperfusion Injury in Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With Percutaneous Coronary Intervention. Clin. Cardiol. 2014; 37 (9): 530–535.

35. Pool P. E., Spann J. F. Jr., Buccino R. A., Sonnenblick E. H., Braunwald E. Myocardial high-energy phosphate stores in cardiac hypertrophy and heart failure. Circ. Res. 1967; 21: 365–375.

36. Parratt J. R., Marshall R. J. The response of isolated cardiac muscle to acute anoxia: protective effect of adenosine triphosphate and creatine phosphate. J. Pharm. Pharmacol. 1974; 26: 427–433.

37. Woo Y. J., Grand T. J., Zentko S., Cohen J. E., Hsu V., Atluri P. et al. Creatine phosphate administration preserves myocardial function in a model of off-pump coronary revascularization. J. Cardiovasc. Surg. 2005; 46: 297–305.

38. Camilova U. K., Katsenovich R. A., Kostco S. Z. Combined use of creatine phosphate and nifedipine for treatment of patients with acute myocardial infarction. Curr. Ther. Res. 1991; 50: 591–598.

39. Иоселиани Д. Г., Колединский А. Г., Кучкина Н. В. Ограничивает ли внутрикоронарное введение фосфокреатина реперфузионное повреждение миокарда при ангиопластике инфарктотвержденной коронарной артерии в остром периоде инфаркта миокарда? Международный журнал интервенционной кардиологии. 2006; 11: 10–16.

Ioseliani D. G., Koledinskij A. G., Kuchkina N. V. Ogranichivaet li vnutrikoronarnoe vvedenie fosfokreatina reperfuzionnoe povrezhdenie miokarda pri angioplastike infarktotvetstvennoj koronarnoj arterii v ostrom periode infarkta miokarda? Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardiologii. 2006; 11: 10–16.

40. Krebs H. A., Kornberg H. L., Burnon K. A survey of the energy transfor mations in living matter. Ergeb. Physiol. 1957; 49: 212–298. DOI: http://dx.doi.org/10. 1007/BF02269485. PMID: 13609573.

41. He W., Miao F. J., Lin D. C., Schwandner R. T., Wang Z., Gao J. et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for or-

phan G protein-coupled receptors. *Nature*. 2004; 429 (6988): 188–193.

42. Colucci W. S., Braunwald E., Pathophysiology of heart failure. Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine, 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2005; 509–538.

43. Афанасьев В. В. Клиническая фармакология реамберина (очерк). СПб.; 2005.

Afanas'ev V. V. Klinicheskaja farmakologija reamberina (ocherk). Sankt-Peterburg; 2005.

44. Кондрашова М. Н. Аппаратура и порядок работы при полярографическом измерении дыхания митохондрий. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом. М.; 1973.

Kondrashova M. N. Apparatura i porjadok raboty pri poljarograficheskom izmerenii dyhanija mitohondrij. Rukovodstvo po izucheniju biologicheskogo okislenija poljarograficheskim metodom. Moscow; 1973.

45. Зарубина И. В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции. Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. 2011; 9 (3): 31–48.

Zarubina I. V. Sovremennye predstavlenija o patogeneze gipoksii i ee farmakologicheskoi korrekcii. Obzory po klin. farmakologii i lekarstv. terapii. 2011; 9 (3): 31–48.

46. Оболенский С. В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний. Методические рекомендации по медицинским аспектам применения нового средства инфузионной терапии 1,5 % раствора реамберина. СПб.; 2002.

Obolenskij S. V. Reamberin – novoe sredstvo dlja infuzionnoj terapii v praktike mediciny kriticheskikh sostojanij. Metodicheskie rekomendacii po medicinskim aspektam primenenija novogo sredstva infuzionnoj terapii 1,5 % rastvora reamberina. Sankt-Peterburg; 2002.

47. Лазарев В. В., Ермолаева К. Р., Кочкин В. С. и др. Влияние сукцинатсодержащего инфузионного раствора на функцию клеточных структур в периоперационном периоде у детей. Общая реаниматология. 2015; 1: 33–38.

Lazarev V. V., Ermolaeva K. R., Kochkin V. S. i dr. Vlijanie suksinatsoderzhashhego infuzionnogo rastvora na funkciu kletochnyh struktur v perioperacionnom periode u detej. Obshhaja reanimatologija. 2015; 1: 33–38.

48. Сидоренко Г. И. Фармакологическая защита миокарда реамберином при коронарном шунтировании у пациентов с постинфарктной стенокардией. Терапевтический архив. 2011, 9: 35–40.

Sidorenko G. I. Pharmacological protection of a myocardium reamberiny at coronary shunting at patients with postinfarction stenocardia. Therapeutic. archive. 2011, 9: 35–40. [In Russ.].

Статья поступила 06.07.2016

Для корреспонденции:

Верещагин Иван Евгеньевич
Адрес: 650071, Кемерово,
ул. Окружная, 30, 132
Тел.: +7-913-311-550-17
E-mail: viev1984@gmail.com

For correspondence:

Vereshchagin Ivan
Address: Apt. 132, 30, Okrugnaya st.,
Kemerovo, 650071, Russian Federation
Tel.: +7-913-311-550-17
E-mail: viev1984@gmail.com