

## КАРДИОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ КЛИНИЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

Профессор А.Н. ПАРХОМЕНКО, к.м.н. С.Н. КОЖУХОВ

*Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, Киев*

**Представлены современные принципы медикаментозного лечения острого инфаркта миокарда, методы реваскуляризационной терапии, освещены их преимущества и недостатки. Рассмотрены патофизиологические механизмы ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. Изложены результаты изучения эффективности перспективного кардиоцитопротекторного препарата корвитина, показана безопасность его использования в ранние сроки острого инфаркта миокарда на фоне базисного лечения.**

В настоящее время острый инфаркт миокарда (ОИМ), несмотря на значительный прогресс в его профилактике и лечении, остается одной из главных причин смертности в мире [1]. Ввиду роста заболеваемости ОИМ в Украине данная проблема представляется особенно актуальной. Путем использования общепринятых гемодинамически активных медикаментозных препаратов ( $\beta$ -блокаторов, нитратов, ингибиторов АПФ), антикоагулянтов, антитромбоцитарных средств не всегда удается добиться хорошего клинического результата. Большие надежды возлагались на применение в клинической практике методов рекализации инфарктообусловившей коронарной артерии (ИОКА) — тромболитической терапии (ТЛТ), перкутанной транслюминальной коронарной ангиопластики (ПТКА), стентирования.

Исходя из теории «открытой» коронарной артерии, раннюю реперфузию ткани миокарда в настоящее время считают единственным вмешательством, которое способствует устранению ишемической дисфункции клеток и предотвращению некроза миокарда и тем самым позволяет значительно улучшить результаты лечения больных ОИМ [2, 3]. Между тем даже ранняя реваскуляризация миокарда часто сопровождается реперфузионным синдромом или реперфузионным повреждением, что включает «оглушение» (stunning) миокарда, феномен невосстановления коронарного кровотока (no-reflow) на уровне ткани из-за повреждения микроциркуляторного русла. В связи с этим восстановление функций миокарда происходит через несколько часов или даже дней после реперфузии, а в ряде случаев сопровождается усугублением повреждения миокарда, развитием в последующем сердечной недостаточности [4]. В то же время кардиопротекция позволяет улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения.

ТЛТ в сочетании с аспирином спасает каждых 50 больных из 1000, перенесших ОИМ, однако при этом у двух-трех человек из 1000 возникает риск кровоизлияния в мозг или кровотечение иной локализации. Рано начатое лечение (до 4 ч) снижает смертность вдвое, с течением времени положительный эффект уменьшается, но остается четко доказанным вплоть до 12 ч после развития ИМ [5]. Важность полного «открытия» коронарной артерии обусловлена тем, что сохранение остаточного стеноза бляшкой и/или не до конца лизированным тромбом может нивелировать эффект

ТЛТ в отношении «спасения» миокарда, сохранения его функции и улучшения показателя выживаемости.

Интервенционная реваскуляризация миокарда, первичная ПТКА, имеет существенные преимущества по сравнению с ТЛТ, так как чаще позволяет обеспечить успешную рекализацию, полную проходимость и большую ее устойчивость, а также дает возможность оценить морфологию коронарного русла. Вместе с тем она не лишена и недостатков, к числу которых относят повторное тромбообразование и реокклюзии, рестенозы в более поздние сроки, малое число центров, имеющих необходимое оборудование и обученный персонал [6]. При проведении ПТКА в результате разрушения тромба происходит дистальная окклюзия мелкими обломками тромба микроциркуляторного русла. Резкое восстановление проходимости ИОКА сопровождается взрывом образования свободных радикалов, биологически активных веществ. Происходит механическое повреждение эндотелия баллончиком, что может способствовать ретромбозу за счет дестабилизации поверхности бляшки и активации тромбоцитов, а также относительно частому возникновению расслоения (дисекции). На сегодня не существует препаратов, способных предотвратить ишемию во время процедуры, однако можно предпринять попытку защитить клетки миокарда от последствий ишемии в такой ситуации. По статистике ПТКА в Украине проводится меньше чем у 0,1% больных ОИМ. Что касается других методов рентгенинтервенционной реваскуляризации, в том числе стентирования, то они пока изучены недостаточно.

Для предупреждения осложнений ИМ необходимо уменьшить прогрессирующее повреждение кардиомиоцитов, расстройство метаболизма которых наступает с первых секунд ишемии миокарда [7, 8]. Достижение этой цели требует установления точной последовательности биохимических процессов, приводящих к некрозу кардиомиоцитов.

Термин «ишемия миокарда» означает состояние, когда приток кислорода в сердечную мышцу становится недостаточным для поддержания скорости окислительных процессов в клетке [9]. При этом происходит активация каскада реакций, которые прекращают всю функциональную активность клеток миокарда, разрушая и уничтожая их органеллы [10].

Электрические и сократительные свойства клеток миокарда порождены сложной системой ионного равновесия, поддерживаемого за счет макроэргических соединений. Системы клеточной регуляции и поддержания ионного равновесия включают системы, передающие гормональный сигнал (аденилатциклаза, фосфолипаза С), системы активного транспорта (Са-насосы, Na/K-насосы), вторичные системы активного транспорта (обмен Na/протон, Na/Ca антипорт, котранспорт Na/K/Cl), ионные каналы (Na, K, Ca), некоторые ферментные системы (протеинкиназа С, цАМФ-зависимая протеинкиназа), системы, регулируемые кальмодулином [11].

Через несколько секунд после начала ишемических изменений возникают метаболические нарушения, которые затрагивают прежде всего электрическую активность, сократительную функцию клеток и при продолжающейся ишемии угрожают их жизнеспособности [12].

Снижение снабжения кислородом и поступления субстрата уменьшает продукцию энергии митохондриями. Вследствие этого активизируется анаэробный гликолиз, направленный на образование АТФ, но этого недостаточно для обеспечения энергетических потребностей клеток миокарда [13]. Запасы АТФ, креатинфосфата (КФ) и других высокоэнергетических фосфатов в клетке невелики, поэтому очень скоро наступает энергетическое голодание, а снижение уровня АТФ менее чем на 10% по сравнению с нормой приводит к необратимому повреждению миокарда [14]. При анаэробном гликолизе происходит накопление ионов  $H^+$  и лактата, что приводит к внутриклеточному ацидозу [11].

Внутриклеточный ацидоз в сочетании с энергетическим дефицитом тормозит большинство биохимических реакций в клетке, протекающих при участии ферментов [15]. В результате этого появляются множественные нарушения ионного равновесия, в частности прекращается работа трансмембранных ионообменных каналов, особенно тех, которые являются АТФ-зависимыми, сохраняется лишь пассивное передвижение ионов.

Инактивация  $Na^+/K^+$ -обмена, обеспечивающего выведение из клетки натрия и поступление калия, приводит к перегрузке клетки натрием. Кроме того, возникает потребность в АТФ-независимом обмене  $Na^+/H^+$ , который становится существенным регулятором рН. Этот процесс также способствует перенасыщению клеток натрием [16]. Накопление ионов Na сопровождается интенсивным поступлением в клетку воды. Возникает так называемый клеточный отек, усугубляющий ишемию путем сдавливания капилляров в системе микроциркуляции.

Параллельно с этим наблюдается потеря клеткой  $K^+$  вследствие открытия АТФ-зависимого мембранного калиевого канала. В результате протоны  $H^+$  не выводятся из клетки и аккумулируются в цитоплазме, усиливая внутриклеточный ацидоз. Он развивается в течение 10–15 сек ишемии и наступает одновременно со снижением сократительной способности миокарда. Ионы  $Ca^{++}$  существенно влияют на сократительную способность миокарда, поэтому закономерно движение ионов Са также подвергается сложным критическим изменениям [14].

Торможение ионного обмена в мембране, вызванное дефицитом АТФ вследствие ишемии, приводит к снижению активного выброса  $Ca^{++}$  [17]. В стадии ишемии, до возникновения реперфузии, общий уровень внутриклеточного  $Ca^{++}$  изменяется незначительно. Увеличение содержания  $Ca^{++}$  в цитоплазме может быть обусловлено в основном за счет значительного выхода ионов Са из депо в саркоплазматическом ретикулуме [18]. Повышение содержания ионов Са в кардиомиоцитах приводит к развитию ишемической контрактуры с последующим снижением исходно низкого при ишемии кровотока и ускоряет превращение обратимой ишемии в необратимую [19].

Доказано, что выход  $Ca^{++}$  ускоряется при снижении рН и увеличении содержания АДФ, которая образуется при катаболизме АТФ. В отсутствие окислительного метаболизма она накапливается и становится недоступной для рефосфорилирования [20]. Наряду с этим при ишемии резко возрастает уровень внутримитохондриального  $Ca^{++}$ , что приводит к специфическому повреждению митохондрий, которые в зависимости от тяжести поражения определяют потенциал для фосфорилирования во время реперфузии. В то же время при реперфузии значительное количество  $Ca^{++}$  поступает в цитоплазму из внеклеточной жидкости, что наблюдается даже при отсутствии выраженных повреждений мембраны. Механизм этого процесса не совсем ясен. Вероятнее всего, во время реперфузии функция мембраны нарушается под воздействием кислорода или других радикалов. Кроме того, поступление  $Ca^{++}$  из внеклеточной жидкости может быть обусловлено перегрузкой натрием  $Na^+/Ca^{++}$ -насоса. Эти нарушения также приводят к массивному поступлению кальция в митохондрии. Массивное накопление кальция, превышающее определенный порог, приводит к некрозу клеток миокарда.

Реперфузионное повреждение вызывает снижение сократимости кардиомиоцитов первично ишемизированной зоны, что усугубляет нарушения внутрисердечной гемодинамики в острой фазе ИМ. Дисфункция ЛЖ как следствие ишемии вначале является обратимой, и ранняя реперфузия может привести к восстановлению нормального метаболизма и сократимости миокарда [21]. При поздней реперфузии сократительная способность восстанавливается лишь в ишемизированной зоне и в большинстве случаев через определенный промежуток времени. Состояние замедленного восстановления функциональной способности сердечной мышцы, называемое «оглушенным» миокардом, во многом порождается дефицитом АТФ и  $Ca^{++}$  перегрузкой, которые возникают во время ишемии и усугубляются при реперфузии [22].

Ишемия и реперфузия вызывают деградацию саркоплазматической мембраны. Активация некоторых фосфолипаз приводит к массивному гидролизу мембранных фосфолипидов. Изменения физико-химических свойств мембраны при ишемии способствуют воздействию фосфолипаз на мембранные липиды. При ишемии в избытке образуются свободные радикалы, еще в большем количестве они появляются при реперфузии, вызывая перекисное окисление фосфолипидов, что служит дополнительным фактором

структурной деградации мембраны [23]. Свободные радикалы способны вызывать нарушения в структуре мембранных белков и изменять локализацию ряда белков-ионообменников. Этим могут быть объяснены изменения движения ионов, что наблюдается перед наступлением разрушения мембраны.

Избыточное продуцирование свободных радикалов во время ишемии и реперфузии обусловлено несколькими причинами. Некоторые биохимические процессы в клетке отклоняются от обусловленной траектории в силу дефицита энергии или из-за массивного поступления кислорода после гипоксии [24]. Локальный приток активированных многоядерных нейтрофилов к ишемизированному участку миокарда также способствует увеличению количества свободных радикалов. Кислородные свободные радикалы могут образовываться вследствие различных по продолжительности периодов ишемии и реперфузии в митохондриях, мембранах кардиомиоцитов, эндотелиальных клетках и нейтрофильных гранулоцитах [25]. Они дезорганизуют и ослабляют структуру мембраны, приводят к ионному дисбалансу и нарушению клеточного гомеостаза.

Кроме свободных радикалов при ишемии образуются и другие соединения. В частности, под воздействием свободных радикалов на мембранные фосфолипиды, а также вследствие активации тромбоцитов образуется тромбоксан  $A_2$ . Воздействуя на гладкомышечные клетки сосудов, он выступает в роли мощного вазоконстриктора, который стимулирует агрегацию тромбоцитов и способствует активации многоядерных нейтрофилов [26]. Из активированных тромбоцитов высвобождается фактор активации тромбоцитов, который нарушает электрическую и сократительную функцию клеток, увеличивает сопротивление в коронарном кровотоке и путем хемотаксиса активирует нейтрофилы [27].

Выраженная продолжительная ишемия вызывает острую воспалительную реакцию, которая проявляется в отеке и клеточной инфильтрации, активируется система комплемента, вырабатываются факторы хемотаксиса [28]. Вследствие активации многоядерные нейтрофилы проникают на участок ишемизированной ткани, что является ключевым процессом в резорбции некроза в течение ОИМ как с реперфузией, так и без нее [29]. Избыточное просачивание лейкоцитов вызывает неблагоприятные эффекты. Поэтому ингибирование инфильтрации предотвращает расширение зоны некроза, уменьшает рубец и вероятность разрыва миокарда [30], поскольку проникновение нейтрофилов усугубляет ишемию, а ингибция миграции сопряжена с уменьшением зоны экспериментального инфаркта и снижением нейтрофильной инфильтрации миокарда. Активированные нейтрофилы являются важным потенциальным источником свободных радикалов, миелопероксидазы, эластазы, лейкотриенов, липоксинов, оказывающих неблагоприятные воздействия: повреждение эндотелия, активацию тромбоцитов, инактивацию антитромбина и вазоконстрикцию [28].

К факторам, стимулирующим миграцию нейтрофилов в реперфузируемую зону сердца, относят продукты липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, высвобождение которой повышается при активации фосфолипаз во время ишемии и ре-

перфузии. Одновременно с этим в самих нейтрофилах активно вырабатываются хемотаксические вещества, в частности лейкотриен  $B_4$  [31].

Таким образом, при ОИМ наблюдаются самопотенцирование миграции и стимуляция хемотаксической активности лейкоцитов и других клеток крови в миокарде, активация в них липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты с высвобождением лейкотриенов, что в свою очередь может усилить аккумуляцию лейкоцитов и, следовательно, интенсифицировать патологическое воздействие на миокард [32].

Повреждающим мембранный аппарат кардиомиоцитов прооксидантным факторам в организме противодействует сложная многокомпонентная антиоксидантная система (АОС), представленная ферментативным (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза) и неферментативным (жиро- и водорастворимые витамины Е, А, С, К, флавоноиды, полифенолы, глутатион и др.) звеньями, которые ингибируют реакции свободнорадикального окисления на стадии образования как свободных радикалов, так и перекисей [33].

Неишемизированный миокард способен выдерживать длительное воздействие свободных радикалов, если сохраняется баланс между клеточными системами, образующими различные оксиданты и поддерживающими антиоксидантный защитный механизм.

В развитии реперфузионного синдрома, таким образом, принимают участие различные процессы, происходящие в клетке, среди которых принципиальное значение имеют Са перегрузка, увеличение образования свободных радикалов, воспаление и ацидоз. Эти процессы не являются взаимоисключающими, скорее, действуют синергически, дополняя друг друга. Следовательно, любая терапия, направленная на ограничение реперфузионного синдрома, а особенно «оглушения» миокарда и «no-reflow», должна предотвращать или ограничивать влияние одного или большего количества элементов, участвующих в патогенезе реперфузионного повреждения.

Несмотря на большое число экспериментальных исследований, где были показаны положительные свойства многих медикаментозных средств, применение большинства препаратов в клинической практике дало разочаровывающие результаты. Поэтому методы метаболической коррекции состояний, обусловленных ишемией/реперфузией, продолжают интенсивно разрабатываться. Так, на Европейском конгрессе кардиологов в 2003 г. данному направлению было посвящено более 4% докладов. Если ранее усилия исследователей концентрировались на изучении метаболических свойств гемодинамически активных лекарственных средств, то в последнее время все большее внимание привлекают препараты, обладающие свойствами антиоксидантов и мембранопротекторов. К их числу относится нетоксичный биофлавоноид кверцетин, который воздействует на активность ферментов, принимающих участие в деградации фосфолипидов (фосфолипазу, липоксигеназу, циклооксигеназу), и в свободнорадикальных процессах, ферментов продукции оксида азота, протеинкиназы и др. Кверцетин предотвращает увеличение внутриклеточного  $Ca^{++}$  в тромбоцитах и тормозит их агрегацию [34].

При развитии ОИМ липоксигеназы вызывают активацию нейтрофильных гранулоцитов и тромбоцитов крови. Вследствие стимуляции их функциональной активности образуются свободные радикалы, увеличивается тромбогенный потенциал крови, прогрессирует повреждение ишемизированных клеток. Поэтому снижение активности липоксигеназ может оказывать кардиопротекторное действие [35]. Особенно важно при этом быстро обеспечить высокую концентрацию препарата в крови, чего можно достичь путем его внутривенного введения.

Экспериментальные и клинические исследования показали, что лекарственные формы кверцетина уменьшают реперфузионные нарушения коллатерального кровообращения в сердце, предупреждают феномен «no-reflow» в коронарных сосудах, улучшают гемодинамику, уменьшают объем некротизированного миокарда и оказывают противоаритмическое действие [36].

Доказано уменьшение под влиянием кверцетина образования лейкотриена  $V_4$ , что ограничивает стимуляцию гранулоцитов и их хемотаксис в ишемизированный миокард, тормозит агрегацию тромбоцитов. Препарат снижает концентрацию лейкотриенов  $C_4$ ,  $E_4$ , которые оказывают мощное вазоконстрикторное действие, вызывают ухудшение коронарного кровотока и не влияют на уровень простагландинов крови. Являясь антагонистом протеинкиназы C, кверцетин ингибирует дегрануляцию нейтрофильных гранулоцитов, не влияя на их жизнеспособность, а также подавляет образование супероксида и фосфорилирование специфических белков нейтрофильных гранулоцитов. Кроме того, в эксперименте отмечено ингибирующее действие кверцетина на синтез простагландинов в микросомах, активность ксантиноксидазы и ксантиндегидрогеназы печени крыс, миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов человека. Выявлена также способность кверцетина угнетать пролиферацию лимфоцитов [36].

Ингибирующее влияние кверцетина на процессы ПОЛ нашло экспериментальное и клиническое подтверждение при изучении защитного действия на миокард в условиях его ишемии [35]. Препарат, ограничивая накопление продуктов ПОЛ, предохраняет от окисления аскорбиновую кислоту и адреналин, продолжительное окисление которых способно активизировать ПОЛ. Антиоксидантные свойства кверцетина показаны и при изучении процессов его необратимого комплексообразования с ионами тяжелых металлов, которые являются высокоактивными инициаторами продукции свободных радикалов. Дальнейшее изучение механизмов мембранозащитного действия кверцетина показало, что препарат обладает способностью к образованию неактивных комплексов с ионами  $Fe^{2+}$ , а также к непосредственному взаимодействию со свободными радикалами.

Кверцетин становится более популярным и в мировой медицине. Так, в США на его основе разработаны средства для коррекции воспалительных процессов, в Японии запатентованы производные кверцетина для лечения отека мозга. Он является составной частью средств стимуляции защитных сил организма, рекомендованных Национальной академией наук США.

Кверцетин-3, -5, -7, -3', -4' — пентаоксифлавоно-агликон флавоноидного гликозида рутина. При ОИМ препарат может применяться в виде таблеток, гранул кверцетина и раствора для внутривенного введения. Влияние кверцетина на течение ОИМ было исследовано в 1992–2003 гг. в Институте кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско (проф. А.Н. Пархоменко с сотрудниками). Первый опыт касался таблеток кверцетина, которые при ОИМ назначали с первых суток заболевания на фоне базисного лечения, что приводило к уменьшению размера зоны некроза (по данным серийного определения кардиоспецифического изофермента МБ-КФК), количества эпизодов боли в первые сутки заболевания, применения наркотических анальгетиков с целью обезболивания, атриовентрикулярных блокад, снижению частоты желудочковых экстрасистол и эпизодов желудочковых тахикардий (ФЖ/ЖТ). Особенностью влияния таблеток кверцетина на уровень гиперферментемии МБ-КФК было отсутствие влияния на значение пика активности фермента и уменьшение количества повторных пиков МБ-КФК, ускорение нормализации уровня фермента в крови [37]. Госпитальный период болезни при лечении кверцетином характеризовался меньшим в сравнении с группой контроля количеством осложнений — клинических проявлений сердечной недостаточности, постинфарктной стенокардии, желудочковых и наджелудочковых аритмий. Число желудочковых экстрасистол в течение всего времени наблюдения у больных, которые лечились кверцетином, было существенно меньшим. Положительное влияние препарата на электрическую стабильность сердца было подтверждено при проведении программированной стимуляции желудочков (инвазивного электрофизиологического исследования). На фоне лечения кверцетином желудочковая тахикардия (главная детерминанта риска внезапной смерти в постинфарктном периоде) была индуцирована на 60% реже, чем у больных контрольной группы.

Однако применение таблетированной формы кверцетина при ОИМ нельзя считать оптимальным, поскольку препарат должен быть введен как можно быстрее после развития коронарной катастрофы. Только в первые 4–6 ч ОИМ не все клетки миокарда необратимо повреждены и потенциально могут быть защищены от ишемического и реперфузионного повреждения срочным внутривенным введением кардиопротекторного препарата. Это стало основой разработки нового метода лечения ОИМ с применением растворимой в воде формы кверцетина — корвитина для инъекций (патент Украины № 23996А, 1998). Препарат был разработан в Украине при участии специалистов Киевской медицинской академии последипломного образования (проф. Н.П. Максютин), Института физиологии им. акад. А.А. Богомольца НАН Украины (акад. А.А. Мойбенко), Института фармакологии (проф. А.М. Мохорт), Института кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско (проф. А.Н. Пархоменко), Борщаговского ХФЗ (директор Л.В. Беспалько).

Для быстрого влияния на поврежденный миокард во время развития ОИМ корвитин вводится внутривенно капельно в первые 6–12 ч от начала развития ИМ путем внутривенной капельной инфузии.

При проведении реваскуляризации миокарда (ТЛТ, ПТКА) препарат вводится до осуществления процедуры. Изначально доза составляла 0,5 г 10% препарата, растворенного в 50 мл физиологического раствора NaCl (на протяжении 30–45 мин). Затем инфузию повторяют через 2 и 12 ч в такой же дозе. На вторые и третьи сутки корвитин вводили дважды по 0,5 г с интервалом 12 ч, на четвертые и пятые сутки — однократно в дозе 0,25 г. Схема разработана сотрудниками отдела реанимации и интенсивной терапии Института кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско (патент Украины № 37575 А, 2000).

Внедрение этой методики лечения ОИМ подтвердило высокую эффективность препарата в сочетании с современными методами терапии: ТЛТ, ПТКА, аспирином, бета-блокаторами, нитратами, ингибиторами АПФ. Было установлено, что раннее применение внутривенной формы ингибитора 5-липоксигеназы кверцетина улучшает клиническое течение заболевания: уменьшаются выраженность аритмического синдрома, острой левожелудочковой недостаточности, рецидивирование болевого синдрома, частота использования наркотических анальгетиков [38]. Антиаритмическое действие корвитина может быть обусловлено как проявлением мембранопротекторного его действия, так и улучшением внутрисердечной гемодинамики вследствие уменьшения миокардиального стресса. С другой стороны, позитивное действие растворимой формы кверцетина было обусловлено его влиянием на биологически активные регуляторные вещества (NO, лейкотриены), уменьшение прооксидантного стресса.

Кверцетин способствует быстрой стабилизации зоны некроза и уменьшению массы некротизированного миокарда, уменьшает прогностически неблагоприятные процессы ранней дилатации полости левого желудочка (ЛЖ) и повышает общую сократительную способность миокарда в динамике ОИМ. Препараты кверцетина эффективно предупреждают увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ, являющегося маркером его функциональной недостаточности и прогрессирования сердечной недостаточности, риска развития угрожающих жизни аритмий. При проведении стресс-эхокардиографии с добутамином нами была отмечена тенденция к увеличению частоты регистрации жизнеспособного миокарда.

Препарат улучшает электрофизиологические свойства миокарда и предупреждает появление нарушений ЭКГ высокого разрешения — поздних потен-

циалов желудочков (ППЖ), положительно влияет на тонус и регуляторные способности вегетативной нервной системы. Частота регистрации ППЖ в первые сутки заболевания достоверно снижалась, что вместе с клиническими данными свидетельствует об антиишемическом эффекте препарата, который проявляется с первых суток ОИМ.

Наиболее эффективно кверцетин влияет на величину зоны некроза и процессы ремоделирования полости ЛЖ у больных с открытой ИЗКА, на фоне ТЛТ, при наличии дисфункции миокарда ЛЖ и у больных с высоким лейкоцитозом [46]. Введение кверцетина до начала терапии фибринолитическим агентом позволяет преодолеть тромборезистентность и увеличить частоту реканализации ИЗКА.

Кверцетин стабилизирует мембраны кардиомиоцитов путем ингибирования перекисного окисления липидов. Количество диеновых конъюгатов снижается уже через 2 ч после начала введения препарата, а максимальный эффект наступает на 5-е сутки заболевания. В клинических условиях доказана его способность тормозить активность липоксигеназы. Это проявляется в стойком снижении количества лейкотриена C<sub>4</sub> на протяжении всего периода наблюдения, что уменьшает патологическое воздействие ишемии и реперфузии на миокард.

Анализ динамики изменений NO<sup>2-</sup> показал, что под действием кверцетина стационарный уровень циркулирующего метаболита оксида азота значительно снижается по сравнению с контролем, что может свидетельствовать о влиянии препарата на индукцию синтеза NO<sup>2-</sup> клетками крови или на метаболизм этого короткоживущего биологически активного вещества.

Таким образом, включение кверцетина в схему лечения больных ОИМ улучшает клиническое течение заболевания, приводит к уменьшению размера инфаркта миокарда, повышает электрическую стабильность сердца, оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие. Следовательно, корвитин для инъекций, несомненно, является эффективным и перспективным средством кардиопротекции при ОИМ. Препарат безопасен в применении и отличается хорошей переносимостью. Включение его в стандартную схему лечения больных ОИМ как при проведении реваскуляризации, так и без нее, позволит обеспечить более благоприятное течение госпитального периода и улучшить отдаленный прогноз этого заболевания.

#### Литература

1. Sana S., Kesteloot H., Kromhout D. On behalf of the Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe // *Eur. Heart J.*— 1997; 18:1231–1248.
2. Anderson J., Karagounis L., Califf R. Meta-analysis of five reported studies on the relation of early coronary potency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.*— 1996; 78:1–8.
3. Grines C.L., Browne K.F. For the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction // *New Engl. J. Med.*— 1993; 328:673–679.
4. Шабалин А.В., Никитин Ю.П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы // *Кардиология.*— 1999; 3: 4–10.
5. Амосова Е.Н., Дыкин Я.В., Мишалов В.Г. Руководство по тромболитической терапии.— К., 1999.— 162 с.
6. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty / G. Kober, S. Pennaforte, T. Buck et al. // *Eur. Heart J.*— 1993; 14: 6–12.
7. Hearse D.J. Myocardial injury during myocardial ischemia end reperfusion: concepts and controversies.— N.Y.: Raven Press, 1992.— 236 p.
8. Zarco P., Zarco M.H. Biochemical aspects of cardioprotection // *Medicographia.*— 1996; 18,2:18–21.

9. Medical and cellular implication of stunning, hibernation, and preconditioning. An NHLBI workshop / R.A. Kloner, R. Bolli, L. Reinlib, E. Braunwald et al. // *Circulation*.— 1998; 97: 1848–1867.
10. *Poole-Wilson P.A.* The nature of myocardial damage following reoxygenation.— N. Y.: Raven Press, 1985.— 247 p.
11. Attenuation of myocardial stunning by an increase in the H<sup>+</sup> buffering capacity of the perfusate and that by hypoxic preperfusion are affected differently by the free [Ca<sup>2+</sup>] of the perfusate / M. Tani, K. Shinmura, Y. Ebihara et al. // *Circul. J.*— 1993; 57, 12: 1173–1182.
12. *Lopaschuck G.D., Stanley W.C.* Modulation of energy production in the heart // *Sci. Med.*— 1997; Nov/Dec.: 42–51.
13. *Dennis S.C., Gevers W., Opie L.H.* Protons in ischemia: where do they come from, where do they go? // *J. Mol. Cell. Cardiol.*— 1991; 23: 1077–1086.
14. *Opie L.H.* Cardiac metabolism-emergence, decline and resurgence. Part I // *Cardiovasc. Res.*— 1992; 26: 721–733.
15. *Tomoda H., Morimoto K., Aoki N.* Superoxide dismutase activity as a predictor of myocardial reperfusion and salvage in acute myocardial infarction // *Am. Heart J.*— 1996; 131, 5: 849–856.
16. *Frohlich O., Karmazyn M.* The Na-H exchanger revisited: an update on Na-H exchange regulation and the role exchanger in hypertension and cardiac function in health and disease // *Cardiovasc. Res.*— 1997; 36: 138–148.
17. *Freeman B.A., Crapo J.D.* Biology of disease. Free radicals and Tissue injury // *Lab. Invest.*— 1982; 47: 412–426.
18. Cell-to-cell interaction to explain wavefront progression of necrosis / D. Garcia-Dorado, P. Theroux, M. Desco et al. // *Am. J. Physiol.*— 1989; 256: H1266–H1273.
19. *Avkiran M.* Rational basis for use of sodium-hydrogen exchange inhibitors in myocardial ischemia // *Am. J. Cardiol.*— 1999; 83:10G–18G.
20. *Owen P., Dennis S., Opie L.* Glucose flux rate regulates onset ischemic contracture in globally underperfused rat hearts // *Circ. Res.*— 1990; 66: 344–354.
21. Metabolic changes during postischemic reperfusion / R. Ferrari, S. Curello, A. Cargnoni et al. // *J. Mol. Cell. Cardiol.*— 1988; 20: 119–133.
22. *Braunwald E., Kloner R.A.* The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction // *Circulation*.— 1982; 66: 1146–1149.
23. *Opie L.H.* Reperfusion injury and its pharmacologic modification // *Ibid.*— 1989; 80: 1049–1062.
24. *Bolli R.* Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview // *Drugs Ther.*— 1991; 5 (2): 249–268.
25. Myocardial damage during ischaemia and reperfusion / R. Ferrari, C. Ceconi, S. Curello et al. // *Eur. Heart J.*— 1993; 14, (G): 25–30.
26. Why does thromboxane (TXA<sub>2</sub>) synthase inhibition improve myocardial salvage? / D. Fluck, P. Etherington, N. Flores et al. // *J. of Mol. and Cell. Cardiol.*— 1994; 26: LXVII.
27. Neutrophil depletion limited to reperfusion reduces myocardial infarction size after 90 minutes of ischemia: evidence for neutrophil-mediated reperfusion injury / M. Litt, R.W. Jeremy, H.F. Weisman et al. // *Circulation*.— 1989; 80: 1816–1827.
28. Neutrophil-induced myocardial cell damage and active oxygen metabolites / T. Kuzuya, H. Fuji, S. Hoshida et al. // *Jpn. Circ. J.*— 1991; 55, 11: 1127–1131.
29. Role of leukocytes in acute myocardial infarction in anaesthetized dogs: relationship to myocardial salvage by anti-inflammatory drugs / K.M. Mullane, N. Read, J.A. Salmon, S. Moncada // *J. Pharm. Exp. Ther.*— 1984; 228: 510–522.
30. *Barros L., Petrini C., Chagas A.* Ischemia and reperfusion: the myocardial leukocyte accumulation // *Rev. Soc. Cardiol.*— Estado de Sro Paulo.— 1998; 2: 77–79.
31. A flavonoid inhibitor of 5-lipoxygenase inhibits leukotriene production following ischemia in gerbil brain / B. Masayuki, T. Takeharu, T. Kohno et al. // *Stroke*.— 1989; 20, 2: 248–252.
32. *Мойбенко А.А., Колчин Ю.Н., Коцюруба В.Н.* Лейкотриены и ишемия миокарда // *Кардиология*.— 1991.— № 5.— С. 79–82.
33. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begin at time of reperfusion: evidence that myocardial «stunning» is a manifestation of reperfusion injury / R. Bolli, M. Jeroudi, B. Patel, O. Arouna. // *Circulat. Res.*— 1989; 65, 3: 607–622.
34. *Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Кожухов С.Н.* Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии-реперфузии в эксперименте и клинической практике // *Ліки України*.— 2002.— № 7–8.— С. 2–11.
35. *Колчин Ю.Н.* Исследование роли липоксигеназных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты в патогенезе острой ишемии и инфаркта миокарда: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— К., 1991.— 38 с.
36. *Максютина Н.П., Мойбенко О.О., Пархоменко О.М. та ін.* Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях: Метод. рек.— К., 2000.— 13 с.
37. *Брыль Ж.В.* Мембранопротекторы у больных острым инфарктом миокарда: клинико-гемодинамические и электрофизиологические эффекты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— К., 1997.— 182 с.
38. *Кожухов С.Н.* Клинико-гемодинамические и электрофизиологические эффекты внутривенной формы ингибитора 5-липоксигеназы кверцетина у больных с острым инфарктом миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— К., 2000.— 21 с.

Поступила 16.01.2004

## CARDIOPROTECTION IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: THEORETICAL PRE-REQUISITES AND POSSIBLE WAYS OF CLINICAL SOLUTION OF THE PROBLEM

A.N. Parkhomenko, S.N. Kozhukhov

### Summary

The authors present up-to-date principles of drug therapy for acute myocardial infarction (AMI), methods of revascularization therapy and feature their advantages and disadvantages. Pathophysiological mechanisms of ischemic and reperfusion lesions in AMI are discussed. The findings of efficacy study of a promising cardioprotective drug, Corvitan, are reported. Its safety in early terms of AMI against a background of basic treatment is shown.