

Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии-реперфузии в эксперименте и клинической практике

С. Н. Кожухов*^{A-E}, А. Н. Пархоменко^{C,F}

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско НАМН Украины», г. Киев

A – концепция и дизайн исследования; B – сбор данных; C – анализ и интерпретация данных; D – написание статьи; E – редактирование статьи; F – окончательное утверждение статьи

Ключевые слова:
инфаркт миокарда, реперфузия, фармакологические вмешательства.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 4(115). – С. 528–537

DOI:
10.14739/2310-1210.2019.4.173356

***E-mail:**
s.kozhukhov@i.ua

Ранняя реперфузия инфаркт-зависимой коронарной артерии способствует ограничению зоны некроза, улучшает насосную функцию сердца и положительно влияет на исход заболевания. Внедрение фармакологической и механической реперфузии (тромболитической терапии и перкутанных вмешательств) в клиническую практику значительно улучшило лечение пациентов с острым инфарктом миокарда. Однако эта терапия часто осложняется реперфузионным повреждением (феноменом no reflow), которое в дополнение к значительной гибели кардиомиоцитов включает желудочковые нарушения ритма сердца, оглушение миокарда, микрососудистую дисфункцию, а также другими нарушениями. Наиболее важные составляющие реперфузионного повреждения: избыточная продукция реактивных форм кислорода, внутриклеточная перегрузка кальцием, воспалительная клеточная инфильтрация и др. Некоторые из этих механизмов взаимосвязаны. Исходя из этой концепции, существуют теоретические предпосылки использования фармакологических вмешательств для предупреждения осложнений реперфузии. Эту гипотезу в основном изучали в экспериментальных исследованиях, получены убедительные данные по защите миокарда.

Цель работы – рассмотреть различные фармакологические вмешательства для лечения реперфузионного повреждения миокарда, включая антиоксидантные флавоноиды, терапию глюкозо – инсулин – калиевой смесью, аденозином, мелатонином, метопрололом, никорандилом, фосфокреатином, триметазидином, циклоспорином А и др.

Выводы. Влияя на процессы, связанные с реперфузионным повреждением, можно улучшить результаты лечения инфаркта миокарда. К сожалению, до сих пор эта цель не достигнута в реальной клинической практике. Тем не менее, при изучении в экспериментальных и клинических исследованиях новых молекул получены важные данные, которые могут быть положены в основу новых исследований и внедрение кардиопротекции в клиническую практику.

Ключові слова:
інфаркт міокарда, реперфузія, фармакологічні втручання.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 4(115). – С. 528–537

Можливості фармакологічного захисту міокарда при синдромі ішемії-реперфузії в експерименті та клінічній практиці

С. М. Кожухов, О. М. Пархоменко

Рання реперфузія інфаркт-залежної коронарної артерії сприяє обмеженню зони некрозу, поліпшує насосну функцію серця та позитивно впливає на наслідки захворювання. Впровадження фармакологічної та механічної реперфузії (тромболітичної терапії та перкутаних втручань) у клінічну практику суттєво поліпшило лікування пацієнтів із гострим інфарктом міокарда. Однак ця терапія часто ускладнюється реперфузійним пошкодженням (феноменом no reflow), що на додаток до чималої загибелі кардіоцитів включає шлуночкові порушення ритму серця, оглушення міокарда, микросудинну дисфункцію, а також інші порушення. Найважливіші складові реперфузійного пошкодження: надлишкова продукція реактивних форм кисню, внутрішньоклітинне перевантаження кальцієм, запальна клітинна інфільтрація тощо. Деякі з цих механізмів взаємопов'язані. Виходячи з цієї концепції, наявні теоретичні передумови використання фармакологічних втручань для запобігання ускладненням реперфузії. Цю гіпотезу в основному вивчали в експериментальних дослідженнях, отримали переконливі дані щодо захисту міокарда.

Мета роботи – розглянути різні фармакологічні втручання для лікування реперфузійного пошкодження міокарда, включаючи антиоксидантні флавоноїди, терапію глюкозо – інсулін – калієвою сумішшю, аденозином, мелатоніном, метопрололом, нікорандилом, фосфокреатином, триметазидином, циклоспорином А тощо.

Висновки. Впливаючи на процеси, що пов'язані з реперфузійним пошкодженням, можна поліпшити результати лікування інфаркту міокарда. На жаль, досі ця ціль не досягнута в реальній клінічній практиці. Але під час вивчення в експериментальних і клінічних дослідженнях нових молекул отримали важливі дані, які можуть бути покладені в основу нових досліджень і впровадження кардіопротекції у клінічну практику.

Key words:
myocardial infarction, reperfusion, drug therapy.

Zaporozhye medical journal
2019; 21 (4), 528–537

Pharmacological approaches to the prevention of myocardial ischemia-reperfusion injury in experimental study and clinical practice

S. M. Kozhukhov, O. M. Parkhomenko

Early reperfusion of the infarct related coronary artery is essential for the preservation of myocardial tissue and improve clinical outcome. The establishment of pharmacological and mechanical reperfusion treatment was a major improvement in the management of patients with myocardial infarction. However, this therapy is often complicated by reperfusion injury including ventricular arrhythmias, myocardial stunning and micro-vascular dysfunction, in addition to significant cardiomyocyte death. The

most important factors which contribute to the reperfusion injury are an overproduction of reactive oxygen species, intracellular calcium overload and inflammatory cell infiltration. Some of these mechanisms may be interrelated. From considerations of their nature, an attractive hypothesis has been that some or several of these harmful effects may be counteracted by pharmacological interventions. This hypothesis has mainly been studied in the experimental setting.

Objective – in this review, various pharmacological interventions to treat myocardial reperfusion injury including the antioxidant flavonols, glucose – insulin – potassium therapy, adenosine, melatonin, phosphocreatine and cyclosporin A etc.

Conclusions. The processes involved in reperfusion injury might provide targets for improved outcomes after myocardial infarction but that aim has thus far not been met in the clinic. By studying new molecules in different experimental settings and protocols, insight has been gained about important factors for possible future clinical applications of drugs with cardioprotective properties.

Реперфузия миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с элевацией сегмента ST на ЕКГ – наиболее эффективное вмешательство для ограничения размера инфаркта миокарда (ИМ), сохранения систолической функции левого желудочка (ЛЖ) и снижения частоты сердечной недостаточности (СН). С другой стороны, восстановление кровотока (реперфузия) может приводить к дополнительному повреждению миокарда, так называемому ишемическому/реперфузионному (И/Р) повреждению. И/Р характеризуется обратимой механической дисфункцией, называемой «оглушением миокарда», и микрососудистой обструкцией – «по-reflow phenomenon», что представляет собой повреждение капилляров, отек эндотелиальных клеток, внутрисосудистый тромбоз и повреждение кардиомиоцитов.

Поэтому понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе И/Р повреждения привело к изучению в экспериментальных и клинических исследованиях перспективных фармакотерапевтических стратегий для снижения тяжести И/Р повреждения миокарда. Многие из изучаемых молекул продемонстрировали в пилотных исследованиях хорошую клиническую эффективность, особенно в экспериментальных исследованиях. В дальнейшем в более крупных исследованиях одни препараты подтвердили свою эффективность, другие – нет.

Цель работы

Рассмотреть различные фармакологические вмешательства для лечения реперфузионного повреждения миокарда, включая антиоксидантные флавоноиды, терапию глюкозо – инсулин – калиевой смесью, аденозином, мелатонином, метопрололом, никорандилом, фосфокреатином, триметазидином, циклоспорином А и др.

Патофизиологические механизмы реперфузионного повреждения

Реперфузия миокарда может существенно повлиять на исход развивающегося ИМ. При своевременной реперфузии можно предотвратить трансмуральное повреждение и существенно уменьшить зону некроза. Особенно рискованной зоной повреждения является пограничная зона между некрозом и здоровым миокардом [1]. Своевременная реперфузия миокарда, так называемый «золотой час», с использованием либо тромболитической терапии (ТЛТ), либо первичного чрескожного вмешательства в стационаре составляет от 6 % до 14 % [2]. Поэтому остается актуальным вопрос своевременной реперфузии, а при длительной И/Р происходят более глубокие нарушения в миокарде.

После реперфузии восстановленный миокард определенное время пребывает в оглушенном со-

стоянии, т. е. сократительная функция миокарда снижена – это одно из проявлений реперфузионного повреждения. Чем раньше проводится реперфузия, тем меньше финальный размер некроза (как обусловленный ишемией миокарда, так и за счет реперфузионного повреждения), тем раньше восстанавливается сократительная функция (после кратковременного оглушения). Реперфузия может быть менее эффективной из-за микрососудистого повреждения и обструкции – отсутствие восстановления кровотока на микроциркуляторном уровне [3].

Существует много патофизиологических механизмов, связанных с реперфузией миокарда: изменение порога митохондриальной проницаемости, внутриклеточная перегрузка кальцием, изменение рН, активация анаэробного метаболизма, дисфункция АТФ-зависимых ионных транспортных механизмов, клеточный отек и, как результат, гибель клетки. С другой стороны, после И/Р происходит увеличение свободных радикалов кислорода, инфильтрация тканей нейтрофилами и провоспалительными цитокинами с парадоксальным ухудшением ишемического повреждения.

В последнее время обратили внимание и на другие факторы, играющие важную роль в патогенезе реперфузионного повреждения: тромбоциты, система ренин-ангиотензина и активация комплемента [4].

Система комплемента активируется во время реперфузионного вмешательства. Это способствует образованию анафилактоксинов С3а, С4а и С5а, а также комплекса концевых комплементов, т. н. комплекса мембранной атаки. Факторы комплемента индуцируют прямое повреждение клеток путем увеличения проницаемости клеток и высвобождения фактора активации гистамина и тромбоцитов. Кроме того, факторы комплемента, особенно С5а – мощные стимуляторы адгезии нейтрофилов и продукции супероксидных радикалов [5,6].

Нейтрофилы являются важным компонентом реперфузионного повреждения. Они выделяют свободные радикалы кислорода, протеазы и провоспалительные медиаторы, которые дополнительно усиливают инфильтрацию нейтрофилов в поврежденный миокард. Кроме того, нейтрофилы способствуют улавливанию лейкоцитов в капиллярах, что приводит к закупорке микрососудов [7].

Местная агрегация и адгезия тромбоцитов, а также микроэмболизация – одно из звеньев реперфузионного повреждения, которое можно назвать микрососудистой дисфункцией. И/Р повреждение вызывает активацию тромбоцитов, что усугубляет повреждение миокарда за счет усугубления микроциркуляторного спазма, стаза, тромбоза и ухудшения коронарного кровотока [8].

Ключевым продуктом ренин-ангиотензиновой системы, ангиотензина II, является повышение содержания внутриклеточного кальция в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках, что приводит к положительному инотропизму, нарушению диастолической функции и коронарной вазоконстрикции. При патофизиологических уровнях ангиотензин II кардиотоксичен и индуцирует некроз кардиомиоцитов [9]. Клинически реперфузионное повреждение связано с остаточным большим размером инфаркта, сниженной фракцией выброса левого желудочка, желудочковыми аритмиями и плохим прогнозом.

Потенциальные фармакологические средства для предупреждения реперфузионного повреждения

Прогресс в понимании основ патофизиологии ишемической болезни сердца привел к многолетним исследованиям, направленным на разработку фармакологических подходов к ограничению ишемического повреждения миокарда. Как показала практика, не все лекарственные средства продемонстрировали эффективность в спланированных клинических исследованиях (КИ) [10]. Подробно анализировали причины, почему экспериментальные исследования не транслируются в реальную клиническую практику [11].

Ряд РКИ направлен именно на предотвращение И/Р повреждения миокарда при проведении реперфузии у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST, многие результаты были в значительной степени разочаровывающими. Тем не менее, с теоретической точки зрения вопросы кардиопротекции у больных с ОИМ при проведении реперфузии миокарда являются актуальными, продолжается тестирование новых молекул [12].

Для исключения заангажированности информацию расположили в алфавитном порядке.

Абциксимаб. В исследовании INFUSE-AMI 452 пациентам с ОИМ в течение 4 ч в проксимальную или среднюю левую переднюю нисходящую коронарную артерию после ЧКВ вводили ингибитор тромбоцитарных рецепторов IIb/IIIa абциксимаб, другой части пациентов проводили аспирационную тромбэктомии. [13]. Результаты исследования показали, что внутрикоронарное введение абциксимаба способствовало уменьшению размера ИМ, а использование аспирационной тромбэктомии при выполнении первичного ЧКВ не влияло на размер инфаркта.

Однако не все клинические испытания с абциксимабом были положительными. Так, в крупном открытом многоцентровом исследовании у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST сравнивали интракоронарное введение абциксимаба после ЧКВ с внутривенным болюсом. Первичная комбинированная конечная точка на протяжении 90 дней (смерть от всех причин, повторный ИМ или застойная сердечная недостаточность (СН)) была сходной во внутрикоронарной группе по сравнению с внутривенной группой. Единственным положительным моментом было то, что при внутрикоронарном введении абциксимаба реже развивалась застойная СН. Вторичные конечные точки в этом исследовании, включая размер ИМ, по данным вымывания кардиоспецифических ферментов, были отрицательными [14].

Аденозин. Два крупных многоцентровых исследования AMISTAD 1 и AMISTAD 2 показали, что 3-часовая внутривенная инфузия аденозина, начатая до проведе-

ния ЧКВ, значительно уменьшала размер ИМ передней стенки, измеренный по данным МРТ [15]. Однако другие исследования не подтвердили эту эффективность.

Еще одно исследование, в котором 112 пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST были рандомизированы в группу интракоронарного введения аденозина или плацебо, не получили положительное влияние аденозина на размер ИМ, где также зона некроза оценивали по данным МРТ через 4 мес. [16]. В другом исследовании изучали влияние высоких интракоронарных доз аденозина на размер ИМ и показатели реперфузии миокарда. 448 пациентов с ОИМ были рандомизированы в группу плацебо или 2 болюсных введения аденозина. И в этом случае аденозин не уменьшал размер ИМ [17].

Таким образом, эффективность использования аденозина у больных с ОИМ остается недоказанной и требует дальнейших исследований.

Глюкозо-инсулин-калиевая смесь. Из всех лекарственных средств (ЛС), которые были протестированы для уменьшения размера ИМ или влияния на клинический исход ОИМ, возможно, ни один не являлся более спорным, чем режим использования глюкозо-инсулин-калиевой смеси (ГИК).

Вопрос целесообразности применения ГИК смеси (поляризующей смеси) при ОИМ активно обсуждается более 20 лет. Основная предпосылка применения данного раствора – теоретическая возможность улучшения метаболизма кардиомиоцитов, профилактики нарушений ритма в условиях И/Р, что может привести к снижению смертности на 28–40 % в зависимости от состава и времени назначения поляризующей смеси [18]. Впоследствии эта гипотеза подтверждена R. Diaz et al. по результатам многоцентрового исследования ECLA, где оценивали эффективность концентрированного и неконцентрированного растворов ГИК смеси [19]. В исследование включено 407 больных ОИМ в первые 24 ч от момента развития ИМ, 288 из них получали поляризующую смесь. Реперфузионная терапия проведена у 252 больных. Результаты показали, что у пациентов, которые получали поляризующую смесь, отмечена тенденция к снижению общей летальности, а среди больных, которым проводилась реперфузионная терапия, общий показатель летальности снижался с 15,2 % в контрольной группе, до 5,1 % у пациентов, которым вводили ГИК ($p = 0,01$). Т. е. данное исследование показало преимущество назначения ГИК смеси только у пациентов с ТЛТ или ЧКВ. Многие исследователи скептически отнеслись к результатам этой работы ввиду недостатков дизайна (позднее назначение смеси, высокая смертность в контрольной группе на фоне реперфузионной терапии, а также позднее начало ее проведения).

Такие результаты использования ГИК смеси не подтвердились в польском многоцентровом РКИ POL-GIK. Более того, исследование прекращено досрочно из-за достоверного увеличения общей смертности на протяжении 35 дней и 6 месяцев в группе больных, которым вводили поляризующую смесь. Так, через 35 дней общая летальность составила 8,9 % в группе больных, которые получали ГИК, по сравнению с 4,8 % у пациентов, которым вводили плацебо. Летальность от сердечно-сосудистой патологии составила соответ-

ственно 6,5 % и 4,6 %. Следует отметить, что в польском исследовании ГИК применяли в меньших дозах, чем в аргентинском и в виде коротких периодов инфузии.

Результаты исследования DIGAMI продемонстрировали достоверное снижение общей смертности как на протяжении 1 года, так и через 3,4 года наблюдения [20]. Через 1 год от начала наблюдения общая смертность в группе больных, которым вводили ГИК-смесь, снизилась на 30 % и составила 19 % (по сравнению с 26 % в контрольной группе, $p = 0,027$). За весь период наблюдения общая смертность снизилась на 28 %, что составляло соответственно 33 % и 44 % ($p = 0,011$). Однако такое выраженное улучшение клинических исходов ОИМ необходимо правильно интерпретировать, поскольку дизайн исследования подразумевал тщательный контроль глюкозы крови каждые 2 часа и поддержание ее в пределах 7–10 ммоль/л. В дальнейшем всем больным для поддержания нормального уровня глюкозы крови назначали подкожно инсулин 4 раза в сутки по меньшей мере на протяжении 3 мес.

По данным мета-анализа ГИК-исследований, включающих 1928 больных, показано снижение госпитальной летальности на 28 %, а число сохраненных жизней может достичь 49 на 1000 пролеченных [21].

Недавно опубликовано исследование IMMEDIATE. В этом испытании внутривенная инфузия ГИК в течение 12 ч начата до реперфузии парамадиками в скорой помощи. Совокупность таких конечных точек, как остановки сердца и госпитальная летальность была ниже у пациентов с ГИК – 4,4 % по сравнению с 8,7 % у пациентов с плацебо ($p = 0,01$) [22].

Таким образом, клинические данные остаются противоречивыми, использование ГИК у пациентов с ОИМ спорно и требует дальнейших исследований.

Кверцетин – натуральное полифенольное вещество с доказанной антиоксидантной, антиапоптотической, противовоспалительной и антиоксидантной активностью. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что кверцетин снижает АД [23], уменьшает повреждение, вызванное не только И/Р сердца, но и почек [24], мозга [25] и печени [26].

Установлено, что лекарственные формы кверцетина уменьшают реперфузионные нарушения коллатерального кровообращения в сердце, предупреждают феномен невосстановленного кровотока (no-reflow), улучшают гемодинамику, уменьшают размер ИМ и имеют противоритмическое действие.

В Украине впервые в мире разработана внутривенная форма кверцетина. В ряде клинических исследований показано, что кверцетин у больных с ОИМ положительно влияет на биологически активные регуляторные вещества (оксид азота, лейкотриены), уменьшает прооксидантный стресс [27].

Кверцетин способствует быстрой стабилизации зоны некроза и ограничивает размер ИМ, уменьшает прогностически неблагоприятные процессы ранней дилатации полости левого желудочка (ЛЖ) и повышает общую сократительную способность миокарда [28].

Наиболее эффективно кверцетин влияет на величину зоны некроза и процессы ремоделирования полости ЛЖ у больных с открытой инфаркт-зависимой КА, на фоне ТЛТ, при наличии дисфункции миокарда

ЛЖ и у больных с высоким лейкоцитозом. Введение кверцетина до начала терапии фибринолитическим агентом позволяет преодолеть тромборезистентность и увеличить частоту реканализации инфаркт-зависимой коронарной артерии [29].

При длительном наблюдении кверцетин достоверно уменьшал частоту кардиоваскулярной смерти и нефатального ИМ в течение 5 лет [30].

Включение кверцетина в схему лечения больных ОИМ улучшает клиническое течение заболевания, приводит к уменьшению размера ИМ, повышает электрическую стабильность сердца, имеет противовоспалительное и антиоксидантное действие, что реализуется в улучшении отдаленного прогноза. Для подтверждения эффективности внутривенной формы кверцетина в современных условиях спланировано многоцентровое рандомизированное клиническое исследование у 150 пациентов с ОИМ в ранние сроки при проведении реперфузионной терапии. Результаты исследования представлены в 2018 г. на Европейском конгрессе кардиологов: кверцетин ограничивал размер зоны некроза на 18 % ($p = 0,05$), улучшал сократительную способность миокарда ЛЖ (по данным спекл-трекинг эхокардиографии) и уменьшал интрамиокардиальную геморрагию в зоне реперфузии (по данным МРТ сердца) [31].

Мелатонин – циркадный эндокринный продукт шишковидной железы, синтезируется и высвобождается преимущественно в ночное время. Мелатонин проявляет разнообразное функциональное влияние практически на все органы, включая сердце и сердечно-сосудистую систему в целом [32]. Мелатонин уменьшает И/Р повреждение миокарда преимущественно за счет уменьшения свободных радикалов кислорода и азотосодержащих реагентов мелатонина и его метаболитов [33]. Кроме того, мелатонин оказывает косвенное положительное влияние на активность основных антиоксидантных ферментов. Последние данные свидетельствуют, что защитные механизмы мелатонина включают ингибирование открытия порога митохондриальной проницаемости, за счет чего уменьшается перекисное окисление кардиолипина [34].

В ряде исследований продемонстрировано, что люди с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют более низкий уровень циркулирующего мелатонина, чем люди без такой патологии. Недавние исследования у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST, перенесших первичное ЧКВ, подтвердили взаимосвязь между концентрациями мелатонина и ишемия-модифицированного альбумина, продукта N-терминального сывороточного альбумина, биомаркера ишемии миокарда. Это свидетельствует, что мелатонин может проявлять мощное антиоксидантное действие и тем самым уменьшать повреждение миокарда, вызванное И/Р.

Эти научные данные положены в основу многоцентрового рандомизированного контролируемого клинического испытания мелатонина MARIA. Основная цель испытания – установить, влияет ли внутривенное и внутрикоронарное введение мелатонина на размер зоны некроза у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST при проведении ЧКВ. Результаты исследования показали, что мелатонин у пациентов с ОИМ имеет хорошую безопасность, но не уменьшает размер ИМ

и не имеет положительного влияния на объем ЛЖ и сократительную функцию миокарда [35].

Метопролол. Способность β -блокаторов уменьшать размер ИМ широко оценивали в дореперфузионную эру, и результаты были противоречивыми. В контексте реперфузии как способа лечения ОИМ β -блокаторы изучены недостаточно. Экспериментальные данные показали, что метопролол может уменьшать размер ИМ только при внутривенном введении перед реперфузией миокарда [36].

В 2013 г. в ходе исследования METOCARD-CNIC продемонстрированы кардиопротективные эффекты метопролола. Это первое РКИ, в котором проспективно оценено влияние ранней внутривенной β -блокады на размер ИМ в сочетании с первичной ЧКВ. В общей сложности 270 пациентов с предшествующим ОИМ с элевацией сегмента ST, с ЧКВ в течение 6 ч от начала симптомов были рандомизированы в группу внутривенного введения метопролола до реперфузии или в контрольную группу. Все пациенты получали пероральный метопролол в соответствии с клиническими рекомендациями (первую дозу назначали через 12–24 ч от начала ИМ). Размер инфаркта, оцененный с помощью МРТ и по вымыванию КФК, значительно уменьшился у пациентов в группе внутривенного введения метопролола, ФВ ЛЖ также у них была достоверно выше по сравнению с контролем [37]. Возможно, ограничение ИМ при использовании β -блокаторов носит классовый характер, однако это необходимо подтверждать в крупных РКИ.

Неотон. В клинической практике широко используют экзогенный креатинфосфат – синтетический аналог эндогенного макроэрга, играющего важную роль в энергообеспечении функций кардиомиоцитов. Внедрению препарата в клинику предшествовало углубленное изучение его кардиопротекторного действия в эксперименте. Внутривенная инфузия препарата уменьшала площадь ишемического повреждения сердечной мышцы, значительно сокращая зону относительной ишемии миокарда, приводила к ограничению размера некроза при моделировании ИМ. Установлена способность фосфокреатина оказывать защитное действие на ишемизированный миокард при реперфузии за счет увеличения коллатерального кровотока, улучшения состояния микроциркуляторного русла и реологических свойств эритроцитов, увеличение их пластичности. Фосфокреатин предотвращает быстрое образование малонового диальдегида, уменьшает выход КФК, МБ-МБ-КФК, лактатдегидрогеназы [38].

В ряде отечественных и зарубежных исследований подтверждена возможность использования фосфокреатина как эффективного лекарственного средства для лечения ИМ для ограничения зоны некроза миокарда, уменьшения частоты развития угрожающих жизни нарушений ритма, СН, разрывов сердца, с возможной тенденцией к уменьшению смертности. Основными проявлениями кардиопротекторного действия экзогенного фосфокреатина при ОИМ считалось уменьшение объема ишемического повреждения и повышение сократительной способности ЛЖ. Использование больших доз фосфокреатина (до 80 г в сутки) вызывало значительное улучшение клинического течения ОИМ, осложненного отеком легких и кардиогенным шоком. Данные много-

центровых итальянских исследований по применению фосфокреатина при ОИМ показали быструю нормализацию сегмента ST и значительное уменьшение выраженности желудочковых аритмий [39].

Приведенные данные указывают на перспективность использования фосфокреатина при ОИМ, однако доказательная база не дает оснований для отнесения препарата к стандартной терапии ОИМ. Необходимы дальнейшие исследования для определения места фосфокреатина среди других кардиопротекторных препаратов.

Никорандил. Определенный интерес представляют препараты из группы модуляторов (активаторов) калиевых каналов. Наиболее перспективный представитель – никорандил. Этот препарат наряду с активацией АТФ-зависимых каналов обладает еще и нитратоподобным действием. Ряд экспериментальных и КИ показали наличие вазодилаторных, антигипертензивных, антиангинальных и кардиопротекторных свойств никорандила. Препарат повышает доставку кислорода к сердцу без увеличения потребности в нем, не оказывает воздействие на ЧСС, проводящую систему сердца и сократительную способность миокарда. Действие никорандила не сопровождается активацией симпатoadренальной системы, изменениями диуреза, электролитного баланса, препарат не воздействует на липидный обмен и метаболизм глюкозы. Еще одно важное свойство препарата – к нему не развивается толерантность, а также перекрестная толерантность к нитратам.

В условиях экспериментального инфаркта миокарда при внутрикорономарном или системном введении никорандила в дозах, не вызывающих гипотензию, препарат значительно уменьшал зону некроза и предупреждал феномен «no reflow», что подтверждает наличие его кардиопротекторных свойств [40].

В небольшом исследовании изучали эффект внутрикорономарного введения никорандила при проведении фармакологической или механической реперфузии у больных с передней локализацией ОИМ. У пациентов, леченных никорандилом, быстрее восстанавливался кровоток в инфаркт-зависимой коронарной артерии, о котором судили по улучшению регионарной сократимости ЛЖ. Внутривенное введение никорандила в сочетании с коронарной ангиопластикой ассоциировалось с лучшим функциональным и клиническим исходом у пациентов с передним ИМ по сравнению с одной ангиопластикой [41,42].

Исследования последних лет показали, что никорандил имеет ряд положительных свойств по влиянию на сердечно-сосудистую систему, некоторые исследования сейчас продолжаются или еще не опубликованы (NCT02449070, NCT02435797), тем не менее, никорандил не уменьшает риск сердечно-сосудистых заболеваний и не рекомендован к использованию у пациентов с ОИМ.

Предсердный натрийуретический пептид. Предсердный натрийуретический пептид – мощный эндогенный вазодилатор. Инфузия карперитида (аналога натрийуретического пептида) у пациентов с ОИМ в течение 72 ч после реперфузии приводила к уменьшению реперфузионного повреждения и, как

следствие, к уменьшению размера зоны некроза на 14,7 %, увеличивала ФВ ЛЖ на 5,1 %. Однако, как считают эксперты, результаты должны быть подтверждены в более крупном РКИ, т. е. уменьшение размера инфаркта и улучшение ФВ должны трансформироваться в клинические результаты [43].

Триметазидин. В середине 2000 годов получены экспериментальные данные об эффективности триметазида – препарата, оказывающего прямое защитное действие на клетку без влияния на гемодинамику [44]. Препарат ускоряет восстановление энергетических запасов миокарда во время реперфузии, способствует сохранению нормального уровня АТФ, уменьшает вызванное кальциевой перегрузкой угнетение окислительного фосфорилирования АДФ путем влияния гидролитической формы митохондриальной АТФ-азы [45].

Основной механизм действия триметазида – ингибирование фермента β -окисления жирных кислот (3 кетоацил-КоА-тиолазы), что облегчает течение аэробного окисления глюкозы и обеспечивает лучшее использование остаточного кислорода ишемизированной клеткой. Это способствует внутриклеточному поддержанию синтеза АТФ, улучшению обмена фосфолипидов клеточных мембран, уменьшению тканевого ацидоза, предупреждению кальциевой перегрузки и поддержанию сократительной функции миокарда.

Результаты экспериментальных исследований подтверждают теоретические обоснования необходимости применения триметазида в клинической практике. Препарат широко исследовали при назначении у больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), доказана его способность уменьшать количество приступов стенокардии, увеличивать толерантность к физической нагрузке [45].

В отличие от использования триметазида у пациентов со стабильной ИБС, роль ТМЗ в лечении больных с ОИМ остается неясной. Число исследований, посвященных применению препарата в условиях острой И/Р миокарда, очень ограничено.

Одно из первых крупных исследований, в котором изучали роль триметазида у пациентов с ОИМ, – исследование EMIP-FR, где сравнивали влияние триметазида и плацебо на ближайший и отдаленный прогноз. В исследовании рандомизировано почти 20 000 пациентов с ОИМ. Внутривенный болюс триметазида 40 мг вводили непосредственно перед или одновременно с ТЛТ с последующей непрерывной инфузией 60 мг в течение 48 ч. Результаты не подтвердили разницу между триметазидином и плацебо по влиянию на основную конечную точку – 35-дневную смертность. Авторы пришли к выводу, что лечение триметазидином не уменьшает смертность у пациентов, подвергнутых ТЛТ. Некоторый положительный эффект отмечен у пациентов без ТЛТ (смертность в группе триметазида составила 13,3 % по сравнению с 15,1 % в группе плацебо; $p = 0,027$) [46].

Имеющиеся данные не дают основания для использования триметазида у пациентов с ОИМ, поскольку большинство исследований пилотные, с малой выборкой, недостаточной статистической мощностью. Необходимы дальнейшие экспериментальные исследования и проведение больших РКИ.

Циклоспорин-А. Иммунодепрессант циклоспорин – хорошо известное ЛС, зарекомендовавшее себя при многих воспалительных состояниях и после трансплантации. Следуя экспериментальным данным, циклоспорин А ингибирует открытие митохондриальных пор. В небольшом пилотном исследовании (58 пациентов) показано, что циклоспорин, вводимый в виде внутривенного болюса во время ЧКВ, уменьшал размер ИМ по данным вымывания креатинфосфокиназы на 40 % по сравнению с плацебо. Меньшее поражение миокарда подтверждено и МРТ сердца [47,48]. Эти данные попытались подтвердить в исследовании CIRCUS – болюсное введение циклоспорина перед ЧКВ у пациентов с передним ИМ, направленное на уменьшение размера ИМ в результате реперфузионного повреждения и предотвращение кардиоваскулярных событий. К сожалению, терапия циклоспорином не привела к улучшению клинических результатов по сравнению с плацебо, не способствовала уменьшению массы некроза миокарда. Так, первичная конечная точка, включающая смертность от всех причин, ухудшение СН во время первоначальной госпитализации, повторные госпитализации по поводу СН и неблагоприятное ремоделирование ЛЖ через 1 год наблюдали у 59,0 % из 395 пациентов в группе циклоспорина и 58,1 % из 396 в группе плацебо (разница статистически не значима). На вопрос, почему циклоспорин не имел клинической пользы в исследовании CIRCUS, с одной стороны отсутствовали эхокардиографические показатели ЛЖ у 17 % пациентов, с другой, в исследовании CIRCUS использовали другую формулу циклоспорина, чем в предыдущих исследованиях, и это могло способствовать нейтральным результатам.

В 2016 г. опубликованы результаты многоцентрового исследования CYCLE ($n = 410$), которые показали, что циклоспорин А не влиял на резольюцию сегмента ST на 60 мин, на уровень сердечных биомаркеров, ремоделирование ЛЖ и клинические события на протяжении 6 мес. [49].

Еще одно РКИ с циклоспорином А при проведении ЧКВ у пациентов с ОИМ – CAPRI, завершилось в 2018 г. (NCT02390674), но результаты еще не опубликованы.

Вопрос о том, будет ли это направление когда-либо внедряться как терапевтический подход в клиническую практику, учитывая отсутствие влияния на размер ИМ и потенциальные побочные эффекты, остается открытым.

Эксенатид – синтетический аналог эксендина-4, глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), гормон, снижающий уровень глюкозы в крови, стимулируя секрецию инсулина. В экспериментальных исследованиях на животных GLP-1 и его аналоги, такие как эксенатид, продемонстрировали кардиопротекторные свойства. Так, у пациентов с ОИМ при проведении ЧКВ с внутривенной инфузией эксенатида, начинающейся за 15 мин до коронарного вмешательства и продолжающейся в течение 6 ч, размер ИМ, оцененный на 90 сутки с помощью МРТ, был на 23 % меньше [50]. В другом исследовании на 58 пациентах с подкожным введением эксенатида также показано значительное уменьшение размера ИМ по данным МРТ ($26,4 \pm 11,6$ г в группе плацебо против $12,8 \pm 11,7$ г в группе эксенатида, $p < 0,01$) [51].

Еще одно исследование эксенатида у 198 больных с ОИМ – EMPRES (NCT01938235) в процессе обработки

результатов. Вопрос о том, будут ли эффекты эксенатида трансформироваться в улучшение клинических исходов у пациентов с ОИМ при проведении механической реперфузии остается открытым до проведения больших РКИ.

Эритропоэтин. В последнее десятилетие мощные кардиопротекторные свойства экзогенного рекомбинантного человеческого эритропоэтина продемонстрированы в многочисленных экспериментальных исследованиях при моделировании И/Р. Несмотря на положительные результаты на животных, результаты недавно закончившихся нескольких РКИ II фазы у людей были менее обнадеживающими.

Одно из больших РКИ REVEAL показало отсутствие уменьшения размера ИМ при использовании внутривенного болюса эпоэтина альфа у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST, перенесших первичную или спасательную ЧКВ [52]. Более того, препарат приводил к увеличению частоты сердечно-сосудистых событий, а у пожилых пациентов приводил к увеличению размера ИМ.

В двух других исследованиях 2011 г. и 2012 г. также продемонстрирован отрицательный эффект по влиянию на размер ИМ [53,54]. Таким образом, по мнению авторов исследований, учитывая отсутствие эффекта по ограничению зоны некроза, увеличение частоты кардиоваскулярных осложнений, плохой профиль безопасности, данное направление, вероятно, не имеет будущего.

В данный обзор не включили такие препараты как липин, липофлапон, милдронат, нуклеинат натрия, тиауроазолин и многие другие, так как доказательная база слишком мала, а результаты исследований, по данным PubMed, Medline и других баз, или не представлены, или ограничены.

С 1937 г., когда впервые в эксперименте получены данные об ограничении зоны инфаркта, протестировано очень много разных ЛС и стратегий. Только с 1975 г. опубликовано более 6400 работ по кардиопротекции у пациентов с ОИМ. В 2011 г. Национальным институтом сердца, легких и крови США создана группа Consortium for Preclinical Assessment of Cardioprotective Therapies (CAESAR), основанная на принципах доказательной медицины. Проведены испытания ряда предполагаемых кардиопротекторных молекул, но ни одна из них не оказалась эффективной в строгих экспериментальных условиях.

Несмотря на более чем 40 лет усилий и тысячи публикаций, те разочарования, что есть на сегодня, ни один из методов и ни одно ЛС не одобрено для ограничения размера ИМ, разрабатываются новые направления, в частности, изучают роль клеточной терапии и клеточного посткондиционирования. Определенный ренессанс получили роль воспаления и макрофагов у пациентов с ОИМ [55].

Защита миокарда от ишемического-реперфузионного повреждения является перспективной стратегией для уменьшения последствий ОИМ и улучшения прогноза. В последние годы ученые сосредоточены на изучении молекулярных механизмов гибели клеток при реперфузии миокарда и разработке новых методов лечения для профилактики гибели клеток.

Существует много факторов, которые необходимо учитывать при разработке КИ для уменьшения размера ИМ у пациентов с реперфузией миокарда. В экспери-

ментальных исследованиях получены убедительные данные, и все усилия направлены на трансформацию этих результатов в клиническую практику [56].

Выводы

Из приведенных данных, полученных в клинических исследованиях, можно сделать заключения:

1) в основе реперфузионного повреждения лежит сложный механизм, вероятно, многие его звенья не до конца изучены;

2) эта гипотеза подтверждается отсутствием трансформации результатов доклинических испытаний в клинические данные;

3) клинические испытания не могут быть отделены от экспериментальных исследований, анализа на клеточном уровне;

4) с патофизиологической точки зрения сложно выделить один или основной механизм, лежащий в основе ишемического-реперфузионного повреждения, поэтому объектом будущих исследований будет использование комбинированной кардиопротекторной терапии.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 06.12.2018

Після доопрацювання / Revised: 10.12.2018

Прийнято до друку / Accepted: 09.01.2019

Сведения об авторах:

Кожухов С. Н., д-р мед. наук, руководитель отдела клинической фармакологии и фармакотерапии, ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско НАМН Украины», г. Киев.

ORCID ID: 0000-0002-7973-7894

Пархоменко А. Н., д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии, ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско НАМН Украины», г. Киев.

Відомості про авторів:

Кожухов С. М., д-р мед. наук, керівник відділення клінічної фармакології та фармакотерапії, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ.

Пархоменко О. М., д-р мед. наук, професор, чл.-кор. НАМН України, керівник відділення реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ.

Information about authors:

Kozhukhov S. M., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, SI "National Scientific Center "Strazhesko Institute of Cardiology of National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv.

Parkhomenko O. M., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, SI "National Scientific Center "Strazhesko Institute of Cardiology of National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv.

Список литературы

- Quantifying the area-at-risk of myocardial infarction in-vivo using arterial spin labeling cardiac magnetic resonance / R. Dongworth, A. Campbell-Washburn, H. Cabrera-Fuentes, et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7(1). 2271. doi: 10.1038/s41598-017-02544-z

- [2] Rentrop K., Feit F. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction: Concepts and controversies from inception to acceptance. *American Heart Journal*. 2015. Vol. 170. Issue 5. P. 971–980. doi: 10.1016/j.ahj.2015.08.005
- [3] Bouleti C., Mewton N., Germain S. The no-reflow phenomenon: State of the art. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2015. Vol. 108. Issue 12. P. 661–674. doi: 10.1016/j.acvd.2015.09.006
- [4] Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI / G. Fröhlich, P. Meier, S. White, et al. *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34. Issue 23. P. 1714–1722. doi: 10.1093/eurheartj/ehd090
- [5] van der Laan A., Nahrendorf M., Piek J. Healing and adverse remodelling after acute myocardial infarction: role of the cellular immune response. *Heart*. 2012. Vol. 98. Issue 18. P. 1384–1390. doi: 10.1136/heartjnl-2012-301623
- [6] Cytokine Profile of Mononuclear Cells in Patients with Acute Myocardial Infarction, Complicated by Heart Failure / T. Gavrilenko, A. Parkhomenko, N. Ryzhkova, et al. *International Journal of Physiology And Pathophysiology*. 2013. Vol. 4. Issue 3. P. 253–259. doi: 10.1615/intjphyspathophys.v4.i3.70
- [7] Neutrophils—a key component of ischemia-reperfusion injury / Z. Schofield, T. Woodruff, R. Halai. *Shock*. 2013. Vol. 40. Issue 6. P. 463–470. doi: 10.1097/shk.0000000000000044
- [8] Pries A., Kuebler W., Habazettl H. Coronary Microcirculation in Ischemic Heart Disease. *Current Pharmaceutical Design*. 2018. Vol. 24. Issue 25. P. 2893–2899. doi: 10.2174/1381612824666180625142341
- [9] Role of cardiac renin angiotensin system in ischemia reperfusion injury and preconditioning of heart / V. Agrawal, J. Gupta, S. Qureshi, et al. *Indian Heart Journal*. 2016. Vol. 68. Issue 6. P. 856–861. doi: 10.1016/j.ihj.2016.06.010
- [10] Kloner R. Current State of Clinical Translation of Cardioprotective Agents for Acute Myocardial Infarction. *Circulation Research*. 2013. Vol. 113. Issue 4. P. 451–463. doi: 10.1161/circresaha.112.300627
- [11] Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic. *The Lancet*. 2013. Vol. 381. Issue 9861. P. 166–175. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60916-7
- [12] Spath N., Mills N., Cruden N. Novel cardioprotective and regenerative therapies in acute myocardial infarction: a review of recent and ongoing clinical trials. *Future Cardiology*. 2016. Vol. 12. Issue 6. P. 655–672. doi: 10.2217/fca-2016-0044
- [13] Intracoronary Abciximab and Aspiration Thrombectomy in Patients With Large Anterior Myocardial Infarction. The INFUSE-AMI Randomized / G. Trial Stone, A. Maehara, B. Witzensbichler, et al. *JAMA*. 2012. Vol. 307. Issue 17. P. 1817–26. doi: 10.1001/jama.2012.421
- [14] Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial / Thiele H., Wöhrle J., Hambrecht R., Rittger H., Birkemeyer R., Lauer B. et al. *The Lancet*. 2012. Vol. 379. Issue 9819. P. 923–931. doi: 10.1016/s0140-6736(11)61872-2
- [15] 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. Ross, R. Gibbons, G. Stone, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2005. Vol. 45. P. 1775–1780. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.061
- [16] High-dose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction / W. Desmet, J. Bogaert, C. Dubois, et al. *European Heart Journal*. 2010. Vol. 32. Issue 7. P. 867–877. doi: 10.1093/eurheartj/ehq492
- [17] Fokkema M., Vlaar P., Zijlstra F. Response to Letter Regarding Article “Effect of High-Dose Intracoronary Adenosine Administration During Primary Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction: A Randomized Controlled Trial”. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2009. Vol. 2. Issue 6. e6. doi: 10.1161/circinterventions.109.915942
- [18] Fath-Ordoubadi F., Beatt K. Glucose-Insulin-Potassium Therapy for Treatment of Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1997. Vol. 96. Issue 4. P. 1152–1156. doi: 10.1161/01.cir.96.4.1152
- [19] Metabolic Modulation of Acute Myocardial Infarction / R. Diaz, E. Paolasso, L. Piegas, et al. *Circulation*. 1998. Vol. 98. Issue 21. P. 2227–2234. doi: 10.1161/01.cir.98.21.2227
- [20] Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): Effects on mortality at 1 year / K. Malmberg, L. Rydén, S. Efendic, et al. *Journal of The American College Of Cardiology*. 1995. Vol. 26. Issue 1. P. 57–65. doi: 10.1016/0735-1097(95)00126-k
- [21] Impaired Glucose Tolerance and Insulin Resistance in Heart Failure: Underrecognized and Undertreated? / M. Mamas, C. Deaton, M. Rutter et al. *Journal of Cardiac Failure*. 2010. Vol. 16. Issue 9. P. 761–768. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.05.027
- [22] Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial / H. P. Selker, J. R. Beshansky, P. R. Sheehan, et al. *JAMA*. 2012. Vol. 307. Issue 18. P. 1925–33.
- [23] Larson A., Symons J., Jalili T. Therapeutic Potential of Quercetin to Decrease Blood Pressure: Review of Efficacy and Mechanisms. *Advances In Nutrition*. 2012. Vol. 3. Issue 1. P. 39–46. doi: 10.3945/an.111.001271
- [24] Quercetin attenuates renal ischemia/reperfusion injury via an activation of AMP-activated protein kinase-regulated autophagy pathway / B. Chen, L. Wang, K. Huang, et al. *The Journal Of Nutritional Biochemistry*. 2014. Vol. 25. Issue 11. P. 1226–1234. doi: 10.1016/j.jnutbio.2014.05.013
- [25] Neuroprotective effects of quercetin in a mouse model of brain ischemic/reperfusion injury via anti-apoptotic mechanisms based on the Akt pathway / X. Lei, H. Chao, Z. Zhang, et al. *Molecular Medicine Reports*. 2015. Vol. 12. Issue 3. P. 3688–3696. doi: 10.3892/mmr.2015.3857
- [26] The Effects of Desferrioxamine and Quercetin on Liver Injury Induced by Hepatic Ischaemia-Reperfusion in Rats / Ç. Tokyol, S. Yilmaz, A. Kahraman et al. *Acta Chirurgica Belgica*. 2006. Vol. 106. Issue 1. P. 68–72. doi: 10.1080/00015458.2006.11679837
- [27] Parkhomenko A., Kozhukhov S., Gurjeva O. Clinical efficacy of intravenous lipoxigenase inhibitor quercetin in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of a prospective randomized open-label trial. *Seminars in Cardiology*. 2005. Vol. 11. Issue 4. P. 154–158.
- [28] Первый опыт применения внутривенной формы ингибитора 5-липоксигеназы у больных с острым инфарктом миокарда: клинико-гемодинамические параллели, влияние препарата на размеры некроза / А. Н. Пархоменко, А. А. Мойбенко, С. Н. Кожухов и др. *Український кардіологічний журнал*. 2000. №1–2. С. 5–9.
- [29] Cardioprotective effects of 5-lipoxygenase inhibitor quercetin in thrombolysed patients with acute myocardial infarction / A. Parkhomenko, S. Kozhukhov, O. Irkin et al. *European Heart Journal*. 2000. Vol. 21. P. 476.
- [30] Kozhukhov S., Parkhomenko A. Does 5-lipoxygenase blockade impact future outcomes in patients with acute myocardial infarction? *European Heart Journal*. 2005. Vol. 26. P. 22.
- [31] Parkhomenko A., Kozhukhov S., Lutay Y. Multicenter randomized clinical trial of the efficacy and safety of intravenous quercetin in patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2018. P. 39(S1). P. 431. doi: 10.1093/eurheartj/ehy565.2152
- [32] Dominguez-Rodríguez A. Myocardial ischemia-reperfusion injury: Possible role of melatonin. *World Journal of Cardiology*. 2010. Vol. 2(8). P. 233. doi: 10.4330/wjcv.v2.i8.233
- [33] Galano A., Tan D., Reiter R. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *Journal of Pineal Research*. 2012. Vol. 54. Issue 3. P. 245–257. doi: 10.1111/jpi.12010
- [34] Dominguez-Rodríguez A., Abreu-Gonzalez P., Avanzas P. The role of melatonin in acute myocardial infarction. *Frontiers in Bioscience*. 2012. Vol. 17. Issue 7. P. 2433–2441. doi: 10.2741/4063
- [35] Effect of intravenous and intracoronary melatonin as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: Results of the Melatonin Adjunct in the acute myocardial infarction treated with Angioplasty trial / A. Dominguez-Rodríguez, P. Abreu-Gonzalez, J. de la Torre-Hernandez et al. *Journal of Pineal Research*. 2016. Vol. 62. Issue 1. e12374. doi: 10.1111/jpi.12374
- [36] The cardioprotection granted by metoprolol is restricted to its administration prior to coronary reperfusion / B. Ibanez, G. Cimmino, S. Prat-González et al. *International Journal of Cardiology*. 2011. Vol. 147. Issue 3. P. 428–432. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.551
- [37] Khanal S., Vadivelu R. 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. *Indian Heart Journal*. 2014. Vol. 66. Issue 1. P. 127–128. doi: 10.1016/j.ihj.2013.12.044
- [38] Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis / G. Landoni, A. Zangrillo, V. Lomivorotov et al. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2016. Vol. 23. Issue 4. P. 637–646. doi: 10.1093/icvts/ivw171
- [39] Gaddi A., Galuppo P., Yang, J. Creatine Phosphate Administration in Cell Energy Impairment Conditions: A Summary of Past and Present Research. *Heart, Lung And Circulation*. 2017. Vol. 26. Issue 10. P. 1026–1035. doi: 10.1016/j.hlc.2016.12.020
- [40] Nicorandil in Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Wu, Z. Huang, H. Xie, et al. *Plos ONE*. 2013. Vol. 8. Issue 10. P. e78231. doi: 10.1371/journal.pone.0078231
- [41] Liu T., Feng L. Postconditioning effect of oral nicorandil treatment on patients with acute anterior myocardial infarction. *Heart*. 2012. Vol. 98(S2). E8.1–E8. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302920a.16
- [42] Yu S., Li L., Zhang S. Clinical effect of intravenous thrombolysis combined with nicorandil therapy in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2016. Vol. 15. Issue 6. P. 1335. doi: 10.4314/tjpr.v15i6.29

- [43] Natriuretic peptide infusion reduces myocardial injury during acute ischemia/reperfusion / B. Kousholt, J. Rolighed Larsen, L. Bisgaard, et al. *Cardiovascular Endocrinology*. 2012. Vol. 1. Issue 1. P. 4–12. doi: 10.1097/xce.0b013e328356c67b
- [44] Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005. Vol. 4. doi: 10.1002/14651858.CD003614.pub2
- [45] McCarthy C., Mullins K., Kerins D. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2015. Vol. 2. Issue 4. P. 266–272. doi: 10.1093/ehjcvp/pvv051
- [46] Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *European Heart Journal*. 2000. Vol. 21. Issue 18. P. 1537–1546. doi: 10.1053/ehj.1999.2439
- [47] Cyclosporine before PCI in patients with acute myocardial infarction / T. Cung, O. Morel, G. Cayla, et al. *New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 373. Issue 11. P. 1021–1031. doi: 10.1056/NEJMoa1505489
- [48] Effect of Cyclosporine on Left Ventricular Remodeling After Reperfusion Myocardial Infarction / N. Mewton, P. Croisille, G. Gahide et al. *Journal of The American College of Cardiology*. 2010. Vol. 55. Issue 12. P. 1200–1205. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.052
- [49] Cyclosporine in Reperfused Myocardial Infarction / F. Ottani, R. Latini, L. Staszewsky et al. *Journal of The American College of Cardiology*. 2016. Vol. 67. Issue 4. P. 365–374. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.081
- [50] Exenatide Reduces Final Infarct Size in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Short-Duration of Ischemia / J. Lønberg, H. Kelbæk, N. Vejstrup et al. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2012. Vol. 5. Issue 2. P. 288–295. doi: 10.1161/circinterventions.112.968388
- [51] Cardioprotective Effects of Exenatide In Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention; Results of Exenatide Myocardial Protection in Revascularization (EMPIRE) Study / J. Woo, W. Kim, S. Ha et al. *The American Journal of Cardiology*. 2013. Vol. 111. Issue 7. P. 47B. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.012
- [52] Najjar S. Intravenous Erythropoietin in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA*. 2011. Vol. 305. Issue 18. P. 1863. doi: 10.1001/jama.2011.592
- [53] The effect of intravenous administration of erythropoietin on the infarct size in primary percutaneous coronary intervention / J. Suh, W. Chung, Y. Kim et al. *International Journal of Cardiology*. 2011. Vol. 149. Issue 2. P. 216–220. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.02.002
- [54] Effect of Erythropoietin in patients with acute myocardial infarction: five-year results of the REVIVAL-3 trial / B. Steppich, P. Groha, T. Ibrahim et al. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017. Vol. 17. Issue 1. P. 38. doi: 10.1186/s12872-016-0464-3
- [55] Lefer D., Barbán E. Is Cardioprotection Dead? *Circulation*. 2017. Vol. 136. Issue 1. P. 98–109. doi: 10.1161/circulationaha.116.027039
- [56] Practical guidelines for rigor and reproducibility in preclinical and clinical studies on cardioprotection / H. E. Bøtker, D. Hausenloy, I. Andreadou et al. *Basic research in cardiology*. 2018. Vol. 113. Issue 5. P. 39. doi: 10.1007/s00395-018-0696-8
- [8] Pries, A., Kuebler, W., & Habazettl, H. (2018). Coronary Microcirculation in Ischemic Heart Disease. *Current Pharmaceutical Design*, 24(25), 2893–2899. doi: 10.2174/1381612824666180625142341
- [9] Agrawal, V., Gupta, J., Qureshi, S., & Vishwakarma, V. (2016). Role of cardiac renin angiotensin system in ischemia reperfusion injury and preconditioning of heart. *Indian Heart Journal*, 68(6), 856–861. doi: 10.1016/j.ihj.2016.06.010
- [10] Kloner, R. (2013). Current State of Clinical Translation of Cardioprotective Agents for Acute Myocardial Infarction. *Circulation Research*, 113(4), 451–463. doi: 10.1161/circresaha.112.300627
- [11] Heusch, G. (2013). Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic. *The Lancet*, 381(9861), 166–175. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60916-7
- [12] Spath, N., Mills, N., & Cruden, N. (2016). Novel cardioprotective and regenerative therapies in acute myocardial infarction: a review of recent and ongoing clinical trials. *Future Cardiology*, 12(6), 655–672. doi: 10.2217/fca-2016-0044
- [13] Stone, G., Maehara, A., Witzensbichler, B., Godlewski, J., Parise, H., Dambink, J., et al. (2012). Intracoronary Abciximab and Aspiration Thrombectomy in Patients With Large Anterior Myocardial Infarction—The INFUSE-AMI Randomized Trial. *JAMA*, 307(17), 1817–1826. doi: 10.1001/jama.2012.421
- [14] Thiele, H., Wöhrle, J., Hambrecht, R., Rittger, H., Birkemeyer, R., Lauer, B., et al. (2012). Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *The Lancet*, 379(9819), 923–931. doi: 10.1016/s0140-6736(11)61872-2
- [15] Ross, A., Gibbons, R., Stone, G., Kloner, R., & Alexander, R. (2005). A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol*, 45, 1775–1780. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.061
- [16] Desmet, W., Bogaert, J., Dubois, C., Sinnaeve, P., Adriaenssens, T., Pappas, C., et al. (2010). High-dose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *European Heart Journal*, 32(7), 867–877. doi: 10.1093/eurheartj/ehq492
- [17] Fokkema, M., Vlaar, P., & Zijlstra, F. (2009). Response to Letter Regarding Article “Effect of High-Dose Intracoronary Adenosine Administration During Primary Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction: A Randomized Controlled Trial”. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2(6). e6 doi: 10.1161/circinterventions.109.915942
- [18] Fath-Ordoubadi, F., & Beatt, K. (1997). Glucose-Insulin-Potassium Therapy for Treatment of Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 96(4), 1152–1156. doi: 10.1161/01.cir.96.4.1152
- [19] Diaz, R., Paolasso, E., Piegas, L., Tajer, C., Moreno, M., Corvalán, R., et al. (1998). Metabolic Modulation of Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 98(21), 2227–2234. doi: 10.1161/01.cir.98.21.2227
- [20] Malmberg, K., Rydén, L., Efendic, S., Herlitz, J., Nicol, P., Waldenström, A., et al. (1995). Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): Effects on mortality at 1 year. *Journal of The American College Of Cardiology*, 26(1), 57–65. doi: 10.1016/0735-1097(95)00126-k
- [21] Mamas, M., Deaton, C., Rutter, M., Yuille, M., Williams, S., Ray, S., et al. (2010). Impaired Glucose Tolerance and Insulin Resistance in Heart Failure: Underrecognized and Undertreated? *Journal of Cardiac Failure*, 16(9), 761–768. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.05.027
- [22] Selker, H. P., Beshansky, J. R., Sheehan, P. R., Massaro, J. M., Griffith, J. L., D’Agostino, R. B., et al. (2012). Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial. *JAMA*, 307(18), 1925–33.
- [23] Larson, A., Symons, J., & Jalili, T. (2012). Therapeutic Potential of Quercetin to Decrease Blood Pressure: Review of Efficacy and Mechanisms. *Advances in Nutrition*, 3(1), 39–46. doi: 10.3945/an.111.001271
- [24] Chen, B., Wang, L., Huang, K., Wang, C., Chiang, C., & Liu, S. (2014). Quercetin attenuates renal ischemia/reperfusion injury via an activation of AMP-activated protein kinase-regulated autophagy pathway. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(11), 1226–1234. doi: 10.1016/j.jnutbio.2014.05.013
- [25] Lei, X., Chao, H., Zhang, Z., Lv, J., Li, S., Wei, H., et al. (2015). Neuroprotective effects of quercetin in a mouse model of brain ischemic/reperfusion injury via anti-apoptotic mechanisms based on the Akt pathway. *Molecular Medicine Reports*, 12(3), 3688–3696. doi: 10.3892/mmr.2015.3857
- [26] Tokyol, Ç., Yilmaz, S., Kahraman, A., Çakar, H., & Polat, C. (2006). The Effects of Desferrioxamine and Quercetin on Liver Injury Induced by Hepatic Ischaemia-Reperfusion in Rats. *Acta Chirurgica Belgica*, 106(1), 68–72. doi: 10.1080/00015458.2006.11679837
- [27] Parkhomenko, A., Kozhukhov, S., Gurjeva, O. (2005). Clinical efficacy of intravenous lipoxigenase inhibitor quercetin in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of a prospective randomized open-label trial. *Seminars in Cardiology*, 11(4), 154–158.

References

- [28] Parkhomenko, A., Mojbenko, A., Kozhukhov, S., Irkin, O., Maksutona, N., Shklyar, L., & Shalamaj, A. (2000). Pervyj opyt primeneniya vnutrivennoj formy ingibitora 5-lipoksigenazy u bol'nykh s ostrym infarktom miokarda: Kliniko-hemodinamicheskie paralleli, vliyaniye preparata na razmery nekroza [The first experience of the use of the intravenous form of the 5-lipoxygenase inhibitor in patients with acute myocardial infarction: clinical and hemodynamic parallels, the effect of the drug on the size of necrosis]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 1–2, 5–9. [in Russian].
- [29] Parkhomenko, A., Kozhukhov, S., Irkin, O., Bryl, Z. H., Skarzhovsky, A., Solarik, O., & Shumakov, A. V. (2000). Cardioprotective effects of 5-lipoxygenase inhibitor quercetin in thrombolysed patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 21, 476.
- [30] Kozhukhov, S., & Parkhomenko, A. (2005). Does 5-lipoxygenase blockade impact future outcomes in patients with acute myocardial infarction? *European Heart Journal*, 26, 22.
- [31] Parkhomenko, A., Kozhukhov, S., & Lutay, Y. (2018). Multicenter randomized clinical trial of the efficacy and safety of intravenous quercetin in patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 39(S1), 431. doi: 10.1093/eurheartj/ehy565.2152
- [32] Dominguez-Rodriguez, A. (2010). Myocardial ischemia-reperfusion injury: Possible role of melatonin. *World Journal of Cardiology*, 2(8), 233. doi: 10.4330/wjc.v2.i8.233
- [33] Galano, A., Tan, D., & Reiter, R. (2012). On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *Journal of Pineal Research*, 54(3), 245–257. doi: 10.1111/jpi.12010
- [34] Dominguez-Rodriguez, A., Abreu-Gonzalez, P., & Avanzas, P. (2012). The role of melatonin in acute myocardial infarction. *Frontiers In Bioscience*, 17(7), 2433–2441. doi: 10.2741/4063
- [35] Dominguez-Rodriguez, A., Abreu-Gonzalez, P., de la Torre-Hernandez, J., Gonzalez-Gonzalez, J., Garcia-Camarero, T., Consuegra-Sanchez, L. et al. (2016). Effect of intravenous and intracoronary melatonin as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: Results of the Melatonin Adjunct in the acute myocardial infarction treated with Angioplasty trial. *Journal of Pineal Research*, 62(1), e12374. doi: 10.1111/jpi.12374
- [36] Ibanez, B., Cimmino, G., Prat-González, S., Vilahur, G., Hutter, R., Garcia, M., et al. (2011). The cardioprotection granted by metoprolol is restricted to its administration prior to coronary reperfusion. *International Journal of Cardiology*, 147(3), 428–432. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.551
- [37] Khanal, S., & Vadivelu, R. (2014). 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. *Indian Heart Journal*, 66(1), 127–128. doi: 10.1016/j.ihj.2013.12.044
- [38] Landoni, G., Zangrillo, A., Lomivorotov, V., Likhvantsev, V., Ma, J., De Simone, F., & Fominskiy, E. (2016). Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 23(4), 637–646. doi: 10.1093/icvts/ivw171
- [39] Gaddi, A., Galuppo, P., & Yang, J. (2017). Creatine Phosphate Administration in Cell Energy Impairment Conditions: A Summary of Past and Present Research. *Heart, Lung And Circulation*, 26(10), 1026–1035. doi: 10.1016/j.hlc.2016.12.020
- [40] Wu, M., Huang, Z., Xie, H., & Zhou, Z. (2013). Nicorandil in Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos ONE*, 8(10), e78231. doi: 10.1371/journal.pone.0078231
- [41] Liu, T., & Feng, L. (2012). Postconditioning effect of oral nicorandil treatment on patients with acute anterior myocardial infarction. *Heart*, 98(Suppl 2), E8.1–E8. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302920a.16
- [42] Yu, S., Li, L., & Zhang, S. (2016). Clinical effect of intravenous thrombolysis combined with nicorandil therapy in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15(6), 1335. doi: 10.4314/tjpr.v15i6.29
- [43] Kousholt, B., Rolighed Larsen, J., Bisgaard, L., Burnett, J., Hasenkam, J., & Goetze, J. (2012). Natriuretic peptide infusion reduces myocardial injury during acute ischemia/reperfusion. *Cardiovascular Endocrinology*, 1(1), 4–12. doi: 10.1097/xce.0b013e328356c67b
- [44] Ciapponi, A., Pizarro, R., & Harrison, J. (2005). Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4. doi: 10.1002/14651858.CD003614.pub2
- [45] McCarthy, C., Mullins, K., & Kerins, D. (2015). The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2(4), 266–272. doi: 10.1093/ehjcvp/pvv051
- [46] (2000). Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *European Heart Journal*, 21(18), 1537–1546. doi: 10.1053/euhj.1999.2439
- [47] Cung, T. T., Morel, O., Cayla, G., Rioufol, G., Garcia-Dorado, D., Angoulvant, D., et al. (2015). Cyclosporine before PCI in patients with acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 373(11), 1021–1031. doi: 10.1056/NEJMoa1505489
- [48] Mewton, N., Croisille, P., Gahide, G., Rioufol, G., Bonnefoy, E., Sanchez, I., et al. (2010). Effect of Cyclosporine on Left Ventricular Remodeling After Reperused Myocardial Infarction. *Journal of The American College of Cardiology*, 55(12), 1200–1205. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.052
- [49] Ottani, F., Latini, R., Staszewsky, L., La Vecchia, L., Locuratolo, N., Sicuro, M., et al. (2016). Cyclosporine A in Reperused Myocardial Infarction. *Journal of The American College of Cardiology*, 67(4), 365–374. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.081
- [50] Lønborg, J., Kelbæk, H., Vejstrup, N., Bøtker, H., Kim, W., Holmvang, L., et al. (2012). Exenatide Reduces Final Infarct Size in Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction and Short-Duration of Ischemia. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 5(2), 288–295. doi: 10.1161/circinterventions.112.968388
- [51] Woo, J., Kim, W., Ha, S., Kim, J., Kim, S., Kim, W., et al. (2013). Cardioprotective Effects of Exenatide In Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention; Results of Exenatide Myocardial Protection in Revascularization (EMPIRE) Study. *The American Journal of Cardiology*, 111(7), 47B. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.012
- [52] Najjar, S. (2011). Intravenous Erythropoietin in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA*, 305(18), 1863. doi: 10.1001/jama.2011.592
- [53] Suh, J., Chung, W., Kim, Y., Kim, K., Jeon, E., Cho, Y., et al. (2011). The effect of intravenous administration of erythropoietin on the infarct size in primary percutaneous coronary intervention. *International Journal of Cardiology*, 149(2), 216–220. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.02.002
- [54] Steppich, B., Groha, P., Ibrahim, T., Schunkert, H., Laugwitz, K., Hadamitzky, M., et al. (2017). Effect of Erythropoietin in patients with acute myocardial infarction: five-year results of the REVIVAL-3 trial. *BMC Cardiovascular Disorders*, 17(1). doi: 10.1186/s12872-016-0464-3
- [55] Lefer, D., & Marbán, E. (2017). Is Cardioprotection Dead? *Circulation*, 136(1), 98–109. doi: 10.1161/circulationaha.116.027039
- [56] Bøtker, H. E., Hausenloy, D., Andreadou, I., Antonucci, S., Boengler, K., Davidson, S. M., et al. (2018). Practical guidelines for rigor and reproducibility in preclinical and clinical studies on cardioprotection. *Basic research in cardiology*, 113(5), 39. doi: 10.1007/s00395-018-0696-8