

РЕНТГЕНОХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ИНФАРКТОВ И ИНСУЛЬТОВ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

Б. Реймерс

Исследовательская больница Humanitas, Роззано, Милан, Италия

ENDOVASCULAR TREATMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND ISCHEMIC STROKE. THE CURRENT ISSUE

B. Reimers

Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy

E-mail: emodinamica@ulss13mirano.ven.it

Аннотация

После того, как Herrick's описал клиническую картину острого инфаркта миокарда более 100 лет назад (1912 г.), лечение ОИМ прошло три фазы развития: фаза 1 (1912–1961 гг.) – постельный режим и «выжидательное» лечение; фаза 2 (1961–1974) – создание и развитие отделений и блоков интенсивной кардиологической терапии; фаза 3 (с 1975 г. по настоящее время) – реперфузионная тактика лечения ишемии миокарда. Сейчас мы находимся на пороге фазы 4, которая включает в себя усилия по сокращению перфузионного повреждения миокарда, а также регенеративную медицину.

В последнее время, лечение острого ишемического инсульта претерпело кардинальные изменения обусловленные доказанной эффективностью внутриартериальной тромболитической терапии (IA) на основе данных многочисленных исследований. Отбор пациентов для внутривенной и IA-терапии основан на своевременной визуализации с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии с последующей прямой ангиографией для документирования окклюзии крупного сосуда, поддающейся вмешательству. Современные методы визуализации являются основой для выявления ишемического ядра и зоны состоявшегося некроза, и эта информация вносит все больший вклад в принятие решений о тактике лечения по мере увеличения терапевтического временного окна. Внутривенный тромболитизис с использованием активатора плазминогена тканевого типа остается основой терапии острого инсульта в течение первых 4,5 ч от его начала. У пациентов с проксимальными окклюзиями крупных сосудов лечение следует начинать на основе IA в течение 6 ч от начала инсульта. Организация и внедрение региональных систем лечения инсульта необходимы для лечения как можно большего числа подходящих пациентов. Новые парадигмы лечения, сочетающие нейропротекцию, высокотехнологические методики и терапию, потенциально увеличивают число пациентов, лечение которых возможно, несмотря на длительное время транспортировки, и позволяют смягчить последствия реперфузионного повреждения. Лечение острого инсульта вступило в золотой век, и можно ожидать многих дополнительных достижений.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, блок интенсивной кардиологической терапии, реперфузия миокарда, визуализация реперфузионного повреждения, интракраниальные вмешательства, инсульт, IA-тромболитизис.

Abstract

Since Herrick's description of the clinical picture of acute myocardial infarction over one century ago (1912), there have been three phases of therapy: Phase 1 (1912–1961, bed rest and «expectant» treatment); Phase 2 (1961–1974, the coronary care unit); and Phase 3 (1975–present, myocardial reperfusion). We are now on the cusp of Phase 4, which comprises efforts to reduce myocardial perfusion injury as well as regenerative medicine.

The treatment of acute ischemic stroke has undergone dramatic changes recently subsequent to the demonstrated efficacy of intra-arterial (IA) device-based therapy in multiple trials. The selection of patients for both intravenous and IA therapy is based on timely imaging with either computed tomography or magnetic resonance imaging, and if IA therapy is considered noninvasive, angiography with one of these modalities is necessary to document a large-vessel occlusion amenable for intervention. More advanced computed tomography and magnetic resonance imaging studies are available that can be used to identify a small ischemic core and ischemic penumbra, and this information will contribute increasingly in treatment decisions as the therapeutic time window is lengthened. Intravenous thrombolysis with tissue-type plasminogen activator remains the mainstay of acute stroke therapy within the initial 4.5 hours after stroke onset. In patients with proximal, large-vessel occlusions, IA device-based treatment should be initiated in patients with small/moderate-sized ischemic cores who can be treated within 6 hours of stroke onset. The organization and implementation of regional stroke care systems will be needed to treat as many eligible patients as expeditiously as possible. Novel treatment paradigms can be envisioned combining neuroprotection with IA device treatment to potentially increase the number of patients who can be treated despite long transport times and to ameliorate the consequences of reperfusion injury. Acute stroke treatment has entered a golden age, and many additional advances can be anticipated.

Key words: myocardial infarction, coronary care unit, myocardial reperfusion, reperfusion injury imaging, intervention, stroke, thrombolysis.

PART 1

Acute myocardial infarction (ami)

The year 2012 was the centenary year of the publication of James Herrick's seminal paper: «Certain clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries» [1]. He described the clinical features of two patients with acute myocardial infarction (AMI), one of whom came to postmortem examination and was found to have thrombotic occlusion of a coronary artery. Since this description of AMI, the management of the condition has gone through three major phases and is about to enter the fourth.

The past

Phase I: bed rest, expectant treatment

In his 1912 paper, Herrick wrote: «The importance of absolute rest in bed for several days is clear». At the time, pathologists considered myocardial infarctions to be «wounds» of the heart and cardiac rupture was feared as a dreaded, invariably fatal complication. Soon, in most hospitals, Herrick's «several days» of bed rest became two or three weeks. The usual duration of hospitalization in uncomplicated cases was six weeks, followed by a prolonged recovery at home. Few patients were permitted to return to normal activity. Later authors recommended morphine for pain, as well as digitalis, and caloric and fluid restriction. By 1929, AMI was recognized as a relatively common medical emergency. Levine, in the first book devoted entirely to this condition [2], emphasized the frequency and danger of cardiac arrhythmias and recommended quinidine for ventricular tachycardia and intramuscular adrenaline for atrioventricular block. Electronic ECG monitoring was not yet available and he suggested that nurses be trained to detect arrhythmias by frequent auscultation.

In the first edition of Harrison's Principles of Internal Medicine, published in 1950 (which was my textbook as a student and which I later edited), treatment of AMI included inhaled oxygen in patients with pulmonary rales and/or cyanosis, as well as subcutaneous atropine and papaverine and sublingual nitroglycerine to relieve coronary spasm. Perhaps most importantly, anticoagulants (both heparin and warfarin were available) were recommended to prevent myocardial reinfarction, pulmonary embolism, and mural thrombosis [3]. Not only physical rest but also emotional rest was emphasized. As an intern in 1952, we admitted patients with AMI wherever a bed was available on the medi-

ЧАСТЬ 1

Острый инфаркт миокарда

В 2012 г. исполнилось 100 лет с момента публикации оригинальной статьи Джеймса Херрика: «Некоторые клинические признаки острой окклюзии коронарных артерий» [1]. Он описал клинические особенности двух пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), у одного из которых при посмертном обследовании, обнаружили тромботическую окклюзию коронарной артерии. За столетие лечение ОИМ прошло три фазы развития и сейчас мы находимся на пороге фазы 4.

Прошлое

Фаза I: постельный режим, выжидательная тактика

В своей статье 1912 г. Herrick писал: «Важность полного постельного режима в течение нескольких дней ясна». В то время патологи считали инфаркт миокарда «раной» сердца, а разрыв сердца воспринимался как страшный, неизменно смертельный исход. Вскоре в большинстве больниц «несколько дней» постельного режима Херрика переросли в две или 3 нед. Обычная продолжительность госпитализации в неосложненных случаях составляла 6 нед с последующим продолжительным восстановительным периодом дома. Лишь немногие пациенты получали разрешение вернуться к нормальной деятельности. Позднее были рекомендованы назначения морфия для снятия болевого синдрома, а также дигиталис и ограничение потребления калорий и жидкости. К 1929 г. ОИМ был признан относительно распространенным неотложным состоянием. Levine в первой книге, полностью посвященной этому состоянию [2], подчеркнул частоту и опасность сердечных аритмий и рекомендовал хинидин при желудочковой тахикардии и внутримышечное введение адреналина при атриоventрикулярной блокаде. В то время прикроватное мониторирование ЭКГ еще не было доступно, и он предложил обучить медсестер выявлять аритмии с помощью частых аускультаций.

В первом издании Харрисона «Внутренние болезни», опубликованном в 1950 г. (на котором я учился, будучи студентом, и которое позже редактировал), лечение ОИМ включало ингаляцию кислорода у пациентов с застойными хрипами в легких и/или цианозом, а также введение атропина и папаверина подкожно и нитроглицерина под язык для снятия коронарного спазма. Пожалуй, наиболее важны были рекомендации по назначе-

cal service, but always as far from the nurse's station as possible, so that they would not be disturbed by the commotion, especially the frequent telephone ringing. It was not uncommon for me, when arriving on the medical floor at 6 am to draw blood to be sent for testing, to discover that one of my AMI patients had died quietly during the night. It was quite discouraging to young physicians, because we felt so impotent; older physicians accepted this as just the way it was. By 1960, when I was a young cardiologist, it was appreciated that AMI was the most common cause of death in North America and Europe, that cardiac rupture was, in fact, an uncommon complication and that prolonged bed rest, which had been routine since Herrick's day, could actually be harmful in some patients by leading to venous thrombosis and fatal pulmonary thromboembolism. In uncomplicated cases, the duration of absolute bed rest was shortened to about five days, the tempo of ambulation was gradually increased, and the duration of hospitalization was shortened to about a month.

In retrospect, the management of AMI during Phase I may be considered to have been «expectant», with rest, relief of pain, anticoagulation, and coronary vasodilation, all of which were of questionable benefit. During this period, which marked the first half century after Herrick's paper, mortality remained stubbornly high. Nevertheless, during Phase I, much was learned about the clinical manifestations, natural history and electrocardiographic features of AMI. It became clear that ventricular arrhythmias were the most common causes of death.

Phase 2: the coronary care unit

This phase began in 1961 with a paper by Desmond Julian, then a cardiology registrar at Edinburgh's Royal Infirmary, which described what later would be known as the Coronary Care Unit [4]. Four separate components came together in these units: (1) the segregation of patients with AMI into specialized intensive care units – designated areas of a hospital in which trained staff, specialized equipment, including monitors, catheters, pacemakers, drugs, and frequently cardiologists were all at hand; (2) continuous electrocardiographic monitoring of cardiac rhythm with audible alarms for serious arrhythmias; (3) the training of medical and nursing staff in closed chest resuscitation; and perhaps most importantly (4) providing trained nurses with the authority and responsibility to perform this procedure, including external defibrillation, in the absence of a physician. The introduction of coronary care units radically reduced deaths from ventricular fibrillation, complete heart block, and other potentially fatal arrhythmias,

нию антикоагулянтов (в то время уже были и гепарин и варфарин) для предотвращения повторного инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии и внутрисердечного тромбоза [3]. Особое значение придавалось не только физическому, но и эмоциональному отдыху. Будучи интернами в 1952 г., мы принимали пациентов с ОИМ на любую койку медицинского учреждения, но всегда как можно дальше от медсестринского поста, чтобы их не беспокоил шум, особенно частые телефонные звонки. Для меня не было чем-то необычным, проходя на терапевтический этаж в 6 ч утра для забора крови на анализ, обнаружить, что один из моих пациентов с ОИМ тихо скончался ночью. Молодым врачам было очень обидно чувствовать свое бессилие, пожилые же принимали это как данность. К 1960 г., когда я был молодым кардиологом, ОИМ, по статистической оценке, являлся самой частой причиной смерти в Северной Америке и Европе, но смерть наступала не от тампонады, является довольно редким осложнением ОИМ. Длительный постельный режим, который был установившейся практикой со времен Херрика, на самом деле, губителен для части пациентов, так как способствует развитию венозных тромбов и фатальной тромбоэмболии легочной артерии. В неосложненных случаях продолжительность полного постельного режима была сокращена примерно до 5 дней, постепенно расширялся двигательный режим на амбулаторном этапе, а продолжительность госпитализации была сокращена примерно до 1 мес.

Оглядываясь назад, можно сказать, что польза от «выжидательного» лечения ОИМ во время фазы I: с ограничением нагрузки, снятием болевого синдрома, антикоагулянтной и коронарорасширяющей терапией можно поставить под сомнение. В этот период, который ознаменовал первую половину столетия после выводов Херрика, смертность оставалась на высоком уровне. Тем не менее время фазы I обогатило нас знаниями о клинических проявлениях, естественном развитии и электрокардиографических особенностях ОИМ. Была установлена самая частая причина смерти при ОИМ – желудочковые аритмии.

Фаза 2: блок интенсивной кардиологической терапии

Эта фаза началась в 1961 г. с работы Desmond Julian, регистратора Эдинбургского королевского госпиталя, посвященной службе, впоследствии известной как «Coronary Care Unit» (блок интенсивной кардиологической терапии) [4]. Работа отделения базировалась на 4 принципах: (1) отбор пациентов с ОИМ в специализированные отделения интенсивной терапии, часто посещаемые карди-

and thereby reduced the early hospital mortality of AMI by half – from about 30% that it had been during the previous decade to about 15%.

The use of coronary care units swept rapidly and within five years the concept had become accepted and implemented in almost all general hospitals in the industrialized world. Coronary care units brought two issues into sharp relief. The first was the high mortality from AMI before patients reached the unit, and often while waiting in a crowded Emergency Room. This led to more rapid deployment of ambulances and expedited assessment in emergency departments of patients with chest pain and other suspicious clinical manifestations of AMI. To accelerate treatment, physicians or trained emergency medical technicians in some areas rode in well-equipped ambulances, monitored the patients, and, when necessary, performed resuscitation prior to hospital arrival [5]. The second issue was that in patients who reached the coronary care unit and in whom arrhythmic death had been prevented or treated successfully, the usual cause of death was failure of the left ventricular pump. This resulted most commonly from large infarcts, which in turn were related to a marked imbalance between myocardial oxygen supply and demand. In the early 1970s, our group's efforts in experimental animals were devoted to restoring this balance, both by reducing oxygen demand with beta-adrenergic blockers [6] and by improving oxygen supply by means of myocardial reperfusion [7, 8]. It is of interest that, in his 1912 paper, Herrick had been prescient when he wrote: «The hope for the damaged myocardium lies in the direction of securing a supply of blood through friendly neighboring vessels so as to restore as far as possible its functional integrity» [1].

The present

Phase 3: myocardial reperfusion

This phase was initiated in 1975 by Chazov et al. who lysed coronary thrombi by infusing streptokinase directly into the blocked coronary arteries of patients with AMI [9]. We then demonstrated that timely reperfusion actually salvaged severely ischemic myocardium [10]. Although intracoronary fibrinolysis became routine in a few cardiac centers, it was not suitable for widespread adoption for logistical reasons. In 1986, the GISSI investigators, in one of the first cardiac mega-trials, demonstrated a reduction in mortality by streptokinase infused intravenously [11]. In the first TIMI trial, we found that patency of the infarct-related coronary artery, however it was achieved, was associated with prolonged survival [12], leading to the early open artery theory.

ологом, с обученным персоналом, специальным оборудованием, включая мониторы, катетеры, кардиостимуляторы и медикаменты; (2) непрерывное электрокардиографическое мониторирование сердечного ритма со звуковыми сигналами, возникающими при жизнеугрожающих аритмиях; (3) обучение сестринского персонала сердечной реанимации; (4) возможно, самое главное - предоставление специально обученным медсестрам полномочий для выполнения этой процедуры, включая дефибрилляцию, в отсутствие врача. Открытие блока интенсивной кардиологической терапии позволило радикально уменьшить летальность от фибрилляции желудочков, полной блокады сердца и других жизнеугрожающих аритмий и таким образом в два раза снизить раннюю госпитальную летальность от ОИМ - примерно с 30%, как это было в предыдущем десятилетии, до 15 %.

Блоки интенсивной кардиологической терапии стали создаваться во многих стационарах, и в течение 5 лет эта концепция стала общепринятой и применялась в промышленно развитых странах почти во всех больницах общего профиля. Появление этой службы выявило две проблемы. Первая - высокий уровень летальности от ОИМ до того, как пациентов успевали доставить в отделения, и часто во время ожидания в переполненном отделении скорой помощи. Это привело к более быстрой доставке машинами скорой помощи и ускоренной оценке в отделениях неотложной помощи пациентов с болью в груди и другими подозрительными клиническими проявлениями ОИМ. В некоторых районах врачи или обученный персонал скорой помощи начинали лечение и при необходимости проводили реанимацию до прибытия в больницу в хорошо оборудованных машинах скорой помощи [5]. Вторая проблема заключалась в том, что пациенты, которых успели доставить в кардиологическое отделение и у которых смерть от аритмии была предотвращена, часто умирали от левожелудочковой недостаточности. Особенно при больших ОИМ, которые в свою очередь были связаны с заметным дисбалансом между доставкой и потребностью кислорода в миокарде. В начале 1970-х годов наша группа в эксперименте на животных пыталась восстановить этот баланс, как путем снижения потребности в кислороде с помощью бета-адренергических блокаторов [6], так и путем улучшения снабжения кислородом посредством реперфузии миокарда [7,8]. Интересен тот факт, что в 1912 г в своей статье Херрик предугадывал будущее, когда писал: «Надежда на поврежденный миокард лежит в направлении обеспечения кровоснабжения через дружественные

During the last quarter century, myocardial reperfusion has been improved progressively by a number of key steps: (1) the development of tissue plasminogen activators, more potent in lysing thrombi than streptokinase [13]; (2) the addition of aspirin [14] and then more potent antiplatelet agents [15] to the fibrinolytic; (3) the use of percutaneous coronary angioplasty following AMI in place of fibrinolytics [16]; (4) the addition of stents [17] – first bare-metal then drug-eluting stents – following intracoronary balloon inflation; and most recently (5) by aspiration thrombectomy prior to coronary stenting [18]. As a consequence of these measures, each of which improved clinical outcomes, in-hospital mortality from AMI in the general population again declined by half, from 15% to about 7.5% and it is now as low as 3.5% in patients who are enrolled in clinical trials. Most patients in industrialized nations are now receiving the benefits of timely (early) reperfusion therapy (Fig. 1). While myocardial reperfusion obviously represents a major step forward, it is not an unmixed blessing. Although it reduces ischemic cell death it also injures the surviving myocardium. In the 1960s, well before the first human reperfusion studies were carried out, Jennings et al. [19] and Krug et al. [20] demonstrated impaired reperfusion after release of a temporary coronary occlusion. Kloner et al. reported that reperfusion caused microvascular damage with swelling of capillary endothelial cells and of

соседние сосуды, чтобы, насколько это возможно, восстановить его функциональную целостность» [1].

Настоящее время

Фаза 3: реперфузия миокарда

Эта фаза была начата в 1975 г. Е.И. Чазовым и соавт., которые лизировали коронарный тромб путем введения стрептокиназы непосредственно в заблокированные коронарные артерии пациентов с ОИМ [9]. Затем мы продемонстрировали, что своевременная реперфузия фактически спасала от тяжелой ишемии миокард [10]. Хотя интракоронарный фибринолиз стал широко применяться в нескольких кардиологических центрах, он не смог получить широкого распространения по материально-техническим причинам. В 1986 г. исследователи GISSI в одном из первых крупных кардиологических исследований показали снижение смертности при введении стрептокиназы внутривенно [11]. В первом исследовании TIMI мы обнаружили, что восстановление проходимости инфарктсвязанной коронарной артерии, независимо от метода восстановления, связано с улучшением отдаленного прогноза [12], что легло в основу теории скорейшего восстановления проходимости артерии.

Последнюю четверть века реперфузия миокарда постепенно совершенствовалась с помощью

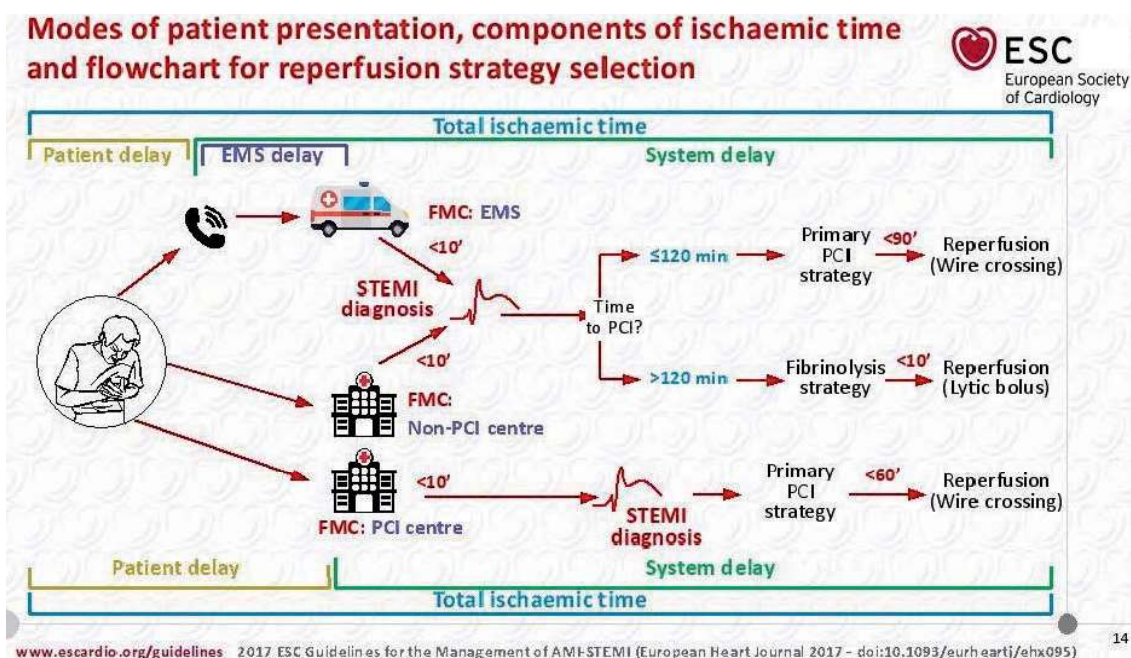


Fig. 1. Modes of patient presentation, components of ischemia time, and flowchart for reperfusion strategy selection.

EMS, emergency medical system; FMC, first medical contact; PCI, percutaneous coronary intervention; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction.

Рис. 1. Варианты транспортировки пациента, время ишемии и блок-схема выбора стратегии реперфузии. EMS, система скорой медицинской помощи; FMC, первичный контакт с медицинским работником; PCI, чрескожное коронарное вмешательство; STEMI, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

myocytes, leading to what was termed the no reflow phenomenon [21]. Areas of no-reflow have been found to be associated with infarct expansion in animals and a high mortality in patients [22]. Myocardial reperfusion is often accompanied by myocardial injury, commonly known as lethal reperfusion injury. Indeed, in 1985, we referred to myocardial reperfusion as a double-edged sword [23].

During the past decade, three paradoxes have been incriminated as playing a role in lethal myocardial reperfusion injury [24]: (1) the calcium paradox, which raises intracytoplasmic calcium concentration; (2) the oxygen paradox, in which reperfusion raises myocardial pO₂, causing the formation of toxic reactive oxidants; and (3) the pH paradox, in which a physiologic pH is suddenly restored in the ischemic zone in which the pH had declined. It has been postulated that these paradoxes are involved in opening a channel in the inner mitochondrial membrane, the so-called mitochondrial permeability transition pore, and that the resultant rapid influx of calcium and reactive oxygen species through these pores damages mitochondria, which in turn fail to synthesize high energy phosphate, thereby leading to myocyte death.

The future

Phase 4: the prevention of lethal myocardial reperfusion injury

Many interventions to prevent or diminish lethal myocardial reperfusion injury have been studied [25]. Two are particularly interesting and have shown some promise, both in preclinical studies as well as in small, but intriguing, proof of principle clinical trials. The first is an extension of the principle of cardiac preconditioning, in which brief cycles of alternating ischemia and reflow prior to a sustained occlusion reduce the size of the subsequent infarct [26]. It has been observed that this cyclic ischemia can be induced in an organ or tissue other than the heart, yet remain cardioprotective, an intervention termed remote ischemic preconditioning [27]. The clinical value of ischemic preconditioning – local or remote – is useful only when the timing of the prolonged ischemia, such as that induced by cardiac surgery or a percutaneous coronary intervention, is known (Fig. 2). It is not applicable to patients with the usual AMI in whom the time when the coronary occlusion will occur is, of course, not known. However, «postconditioning» – in which the cyclic periods of ischemia and reflow are begun immediately after the prolonged occlusion is relieved – has also been shown to reduce ischemic injury [28] and it too can be effective when carried out remotely [29]. Conditioning can also be begun during the

ряда ключевых мер: (1) разработка тканевого активатора плазминогена – более сильного тромболитика, чем стрептокиназа [13]; (2) добавление аспирина [14], а затем более сильнодействующих антиагрегантов [15] к фибринолитику; (3) применение чрескожной коронарной ангиопластики после ОИМ вместо фибринолитиков [16]; (4) установка стентов [17] – сначала стентов (без покрытия) металлических, а затем стентов с лекарственным покрытием – после внутрикоронарной баллонной дилатации, и совсем недавно (5) выполнение аспирационной тромбэктомии перед коронарным стентированием [18]. В результате этих мер, каждая из которых улучшала клинические результаты, внутрибольничная летальность от ОИМ в общей популяции снова снизилась вдвое, примерно с 15 до 7,5%, и сегодня она составляет всего 3,5% у пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях. Большинству пациентов в промышленно развитых странах в настоящее время доступна своевременная (ранняя) реперфузионная терапия (рис. 1). Хотя реперфузия миокарда, очевидно, представляет собой важный шаг вперед, сложно назвать ее подарком судьбы. Несмотря на то, что она уменьшает гибель ишемизированных клеток, она также повреждает и сохранный миокард. В 1960-х, задолго до того, как были проведены первые исследования по реперфузии на людях, Jennings и соавт. [19] и Krug и соавт. [20] в эксперименте продемонстрировали реперфузионные повреждения после восстановления кровотока при временной коронарной окклюзии. Kloner и соавт. выявили, что реперфузия вызывала микрососудистое повреждение с набуханием капиллярных эндотелиальных клеток и миоцитов, что приводило к так называемому феномену no-reflow [21]. Обнаружена взаимосвязь между no-reflow и расширением зоны инфаркта у животных и высокой летальностью у пациентов [22]. Реперфузия миокарда часто сопровождается повреждением миокарда, обычно известным как необратимое реперфузионное повреждение. Уже в 1985 г. мы считали реперфузию миокарда палкой о двух концах [23].

В течение последнего десятилетия трем парадоксам отводилась роль в необратимом реперфузионном повреждении миокарда [24]: (1) кальциевый парадокс, при котором повышается внутрицитоплазматическая концентрация кальция; (2) кислородный парадокс, при котором реперфузия повышает рО₂ миокарда, запуская реакцию образования токсичных окислителей; (3) парадокс pH – резкое восстановление до физиологического уровня pH в ишемизированной зоне с изначально сниженным уровнем pH. Предполагается, что эти парадоксы связаны с открытием канала во внутренней мем-

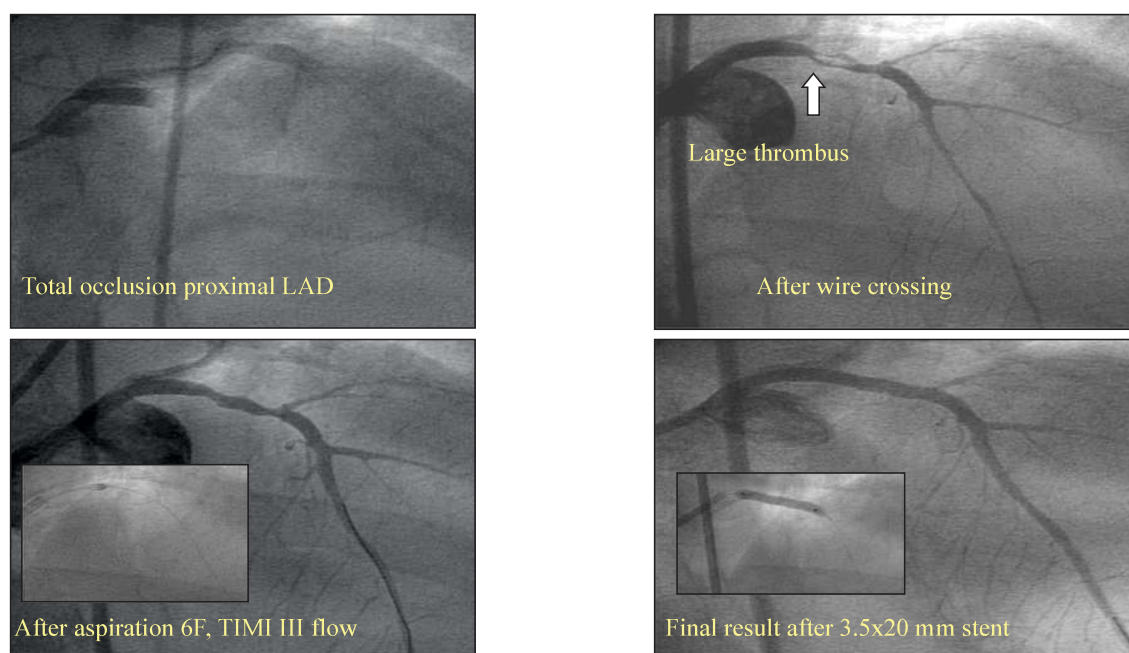


Fig. 2. Acute occlusion of LAD with large thrombus before and after thrombus aspiration and stenting.

Рис. 2. Острая окклюзия передней нисходящей ветви левой коронарной артерии ЛПНА большим тромбом до и после аспирации тромба и стентирования.

occlusion and it is then referred to as preconditioning. The mechanism of protection afforded by these different forms of conditioning appears to be prevention of opening of the above-mentioned mitochondrial permeability transition pore [24]. However, there is continuing debate about the specific signals acting on the pore. Two clinical applications of preconditioning in patients with AMI have been reported. Botker et al. found significant reduction in infarct size in patients in who intermittent arm occlusion with a blood pressure cuff was performed in the ambulance prior to primary percutaneous coronary intervention [30]. The second is pharmacologic preconditioning, in which ciclosporin A was infused intravenously just prior to balloon inflation. Following encouraging preclinical studies by Griffiths and Halestrap [31]. Piot et al. conducted a three-center clinical trial and showed that ciclosporin A reduced infarct size [32]. Although these two approaches may appear to be dissimilar superficially, both seem to have a similar fundamental mechanism, i.e. interfering with the opening of the mitochondrial permeability transition pores, and thereby preventing lethal myocardial reperfusion injury. It has been estimated that timely reperfusion can salvage approximately 50% of severely ischemic myocardium [33] and that prevention of lethal myocardial reperfusion injury should prevent the necrosis of an additional 40% [24]. If the latter is successful, it would further substantially reduce the mortality from AMI.

бране митохондрии, так называемой поры, обеспечивающей переход мембраны в состояние проводимости и таким образом регулирующей проницаемость мембраны митохондрии, и что последующий быстрый приток кальция и активных форм кислорода через эти поры повреждает митохондрии, которые в свою очередь не могут синтезировать основной источник энергии — аденозинтрифосфорную кислоту, что приводит к гибели миоцитов.

В будущем

Фаза 4: профилактика необратимого реперфузионного повреждения миокарда

Были изучены многие вмешательства для предотвращения или уменьшения необратимого реперфузионного повреждения миокарда [25]. Два из них особенно интересны. Они показали многообещающие результаты как в доклинических исследованиях, так и в небольших доказательных клинических испытаниях. Первый - это расширение возможностей preconditionирования сердца, при котором чередование нескольких циклов кратковременной ишемии и re-flow, предшествующие восстановлению коронарного кровоснабжения при устойчивой окклюзии, уменьшает размер последующего инфаркта [26]. Было замечено, что эта же циклическая ишемия индуцированная в другом органе или ткани, а не в миокарде, также способствует кардиопротективному действию, что получило название «дистантное ишемическое прекон-

As we enter the second century following Herrick's remarkable paper, substantial further research on the prevention of lethal myocardial reperfusion injury should, and undoubtedly will, be carried out. This will involve both pre-clinical and clinical studies, culminating in large trials with clinical endpoints [34]. In addition, during the next few years, we will see an acceleration of therapy with a variety of autologous progenitor cells administered post-infarction in an effort to regenerate new myocardium. I expect that many of these investigations will be published in the pages of this important new journal.

References / Литература

- Herrick JB. Certain clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA*. 1912; 59: 2015–20.
- Levine SA. Coronary thrombosis: its various clinical features. Baltimore: Williams & Wilkins; 1929.
- Harrison TR, Resnik WH. Etiologic aspects of heart disease (including treatment of the different etiologic types). In Harrison TR, Beeson PB, Thorn GW, et al. (eds). *Principles of internal medicine*. New York: Blackiston; 1950. p. 1287–1289.
- Julian DG. Treatment of cardiac arrest in acute myocardial ischemia and infarction. *Lancet*. 1961; 840–844.
- Pantridge JF, Geddes JS. A mobile coronary care unit in the management of myocardial infarction. *Lancet*. 1967; 271–273.
- Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, Watanabe T, Covell JW, Ross JR et al. Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusion. *Circulation*. 1971; 43: 67–82.
- Ginks WR, Sybers PR, Maroko PR, Covell JW, Sobel BE, Ross J. Coronary artery reperfusion. II. Reduction of myocardial infarct size at one week after the coronary occlusion. *J. Clin. Invest.* 1972; 51: 2717–2723.
- Maroko PR, Braunwald E. Modification of myocardial infarct size after coronary occlusion. *Ann. Intern. Med.* 1973; 79: 720–733. doi: 10.7326/0003-4819-79-5-720
- Chazov EI, Matveeva LS, Mazaev AV, Sargin KE, Sadovskaia GV, Ruda MI. Intracoronary administration of fibrinolytic in acute myocardial infarction. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1976; 48: 8–19.
- Markis JE, Malagold M, Parker JA, Silverman KJ, Barry WH, Als AV et al. Myocardial salvage after intracoronary thrombolysis with streptokinase in acute myocardial infarction: assessment of intracoronary thallium-201. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 777–782.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1986; 397–402.
- Dalen JE, Gore JM, Braunwald E, Borer J, Goldberg RJ, Passaman ER et al. Six and twelve-month follow-up of the Phase I Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. *Am. J. Cardiol.* 1988; 62: 179–185.
- TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 932–936.
- ISIS-2 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988; 349–360.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1179–1189.
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial in-

диционирование» [27]. Ишемическое preconditionирование — локальное или дистантное — имеет клиническое значение только тогда, когда известно начало и продолжительность длительной ишемии, например, если она вызвана кардиохирургическим или чрескожным коронарным вмешательством (рис. 2). Это не относится к пациентам с обычным ОИМ, у которых, естественно, неизвестно время, когда произойдет коронарная окклюзия. Тем не менее посткондиционирование, при котором циклические периоды ишемии и re-flow начинаются сразу после снятия длительной окклюзии, как было показано, уменьшает ишемическое повреждение [28], дистантное посткондиционирование также может быть эффективным [29]. Кондиционирование может быть начато во время окклюзии, и тогда оно называется preconditionированием. Механизм защиты, обеспечиваемый этими различными формами кондиционирования, по-видимому, заключается в предотвращении открытия вышеупомянутой поры, регулирующей проницаемость мембраны митохондрий [24]. Тем не менее не прекращаются споры о конкретных сигналах, действующих на поры. Сообщалось о двух работах по клиническому применению preconditionирования у пациентов с ОИМ. Votker и соавт. обнаружили значительное уменьшение размера инфаркта у пациентов, у которых до проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства в машине скорой помощи была проведена прерывистая окклюзия сосудов руки с помощью наложения манжеты для измерения артериального давления [30]. Во второй изучалось фармакологическое кондиционирование, при котором циклоспорин А вводили внутривенно непосредственно перед баллонной дилатацией. После обнадеживающих доклинических исследований Griffiths и Halestrap [31] Piot и соавт. провели клиническое испытание в трех центрах и показали, что циклоспорин А уменьшает размер инфаркта [32]. Хотя эти два подхода могут внешне казаться несхожими, оба тем не менее имеют в основе одинаковый механизм, т.е. препятствуют открытию митохондриальных пор проницаемости и тем самым предотвращают необратимое реперфузионное повреждение миокарда. Подсчитано, что своевременная реперфузия может спасти приблизительно 50% тяжело ишемизированного миокарда [33], это снижает необратимое реперфузионное повреждение миокарда, что в свою очередь снижает объем некроза еще на 40% [24], что позволяет значительно снизить летальность при ОИМ.

Во втором столетии после выдающейся статьи Херрика должны и, несомненно, будут проведены дальнейшие исследования по предотвращению

farction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet*. 2003; 361: 13–20.

17. Zhu MM, Feit A, Chadow H, Alam M, Kwan T, Clark LT. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction. A meta analysis of randomized clinical trials. *Am. J. Cardiol*. 2001; 88: 297–301.

18. Brodie BR. Aspiration thrombectomy with primary PCI for STEMI: review of the data and current guidelines. *J. Invasive Cardiol*. 2011; 22(10 Suppl B): 2B–5B.

19. Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack H, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch. Pathol*. 1960; 70: 68–78.

20. Krug A, Du Mesnil de Rochemont R, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ. Res*. 1966; 19: 57–62.

21. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The «no-reflow» phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J. Clin. Invest*. 1974; 54: 1496–1508.

22. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010; 55: 2383–2389. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.054.

23. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J. Clin. Invest*. 1985; 76: 1713–19. doi: 10.1172/JCI112160

24. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N. Engl. J. Med*. 2007; 357: 1121–1135.

25. Schwartz Longacre L, Kloner RA, Arai AE, Baines CP, Bolli R, Braunwald E et al. New horizons in cardioprotection: recommendations from the 2010 National Heart, Lung and Blood Institute Workshop. *Circulation*. 2011; 124: 1172–1179.

26. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a relay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74: 1124–1136.

27. Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischemic preconditioning: Underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc. Res*. 2008; 79: 377–386. doi: 10.1093/cvr/cvn114.

28. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic preconditioning during reperfusion: Comparison with ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2003; 285: H579–H588.

29. Kerendi F, Kin H, Halkos ME, Jiang R, Zatta AJ, Zhao ZQ et al. Remote preconditioning: brief renal ischemia and reperfusion applied before coronary artery reperfusion reduces myocardial infarct size via endogenous activation of adenosine receptors. *Basic Res. Cardiol*. 2005; 100: 404–412.

30. Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Böttcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ et al. Remote ischemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomized trial. *Lancet*. 2010; 375: 727–734.

31. Griffiths EJ, Halestrap AP. Protection by Cyclosporin A of ischemia/reperfusion-induced damage in isolated rat hearts. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 1993; 25: 1461–1469.

32. Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med*. 2008; 359: 473–481. doi: 10.1056/NEJMoa071142.

33. Miura T, Miki T. Limitation of myocardial infarct size in the clinical setting: current status and challenges in translating animal experiments into clinical therapy. *Basic Res Cardiol*. 2008; 103: 501–512. doi: 10.1007/s00395-008-0743-y.

34. Braunwald E. Clinical efforts to reduce myocardial infarct size — the next step. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther*. 2011; 16: 349–353. doi: 10.1177/1074248411407637.

необратимого реперфузионного повреждения миокарда. Они будут включать как доклинические, так и клинические испытания, кульминацией которых станут большие исследования с конечными клиническими точками [34]. Кроме того, в течение следующих нескольких лет мы увидим развитие терапии различными стволовыми клетками-предшественниками, которые вводятся после инфаркта с целью регенерации нового миокарда. Я надеюсь, что многие из этих исследований будут опубликованы на страницах этого журнала.