

---

---

ОБЗОРНЫЕ  
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

---

---

**ИШЕМИЧЕСКИЕ И РЕПЕРFUЗИОННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЦА:  
РОЛЬ  $\text{Ca}^{2+}$ -КАНАЛОВ L-ТИПА И  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  -ОБМЕННИКА.  
АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ**

© 2019 г. С. Ю. Цибульников<sup>1</sup>, Е. С. Прокудина<sup>1</sup>, Н. Сингх<sup>2</sup>, В. С. Клим<sup>1</sup>,  
А. А. Скрябина<sup>1</sup>, Н. С. Воронков<sup>1</sup>, Е. А. Нестеров<sup>3</sup>, Л. Н. Маслов<sup>1, \*</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский  
медицинский центр РАН, Томск, Россия

<sup>2</sup>Пенджабский университет, Патнала, Пенджаб, Индия

<sup>3</sup>Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия

\*E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

Поступила в редакцию 10.10.2018 г.

После доработки 10.04.2019 г.

Принята к публикации 22.04.2019 г.

Большинство опубликованных данных свидетельствует, что блокаторы  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа при введении перед коронароокклюзией или после возникновения ишемии задерживают появление необратимых повреждений кардиомиоцитов. Верапамил способен предупреждать реперфузионное повреждение сердца. Кардиопротекторный эффект антагонистов кальция исчезает при продолжительности ишемии более 3 ч.  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы L-типа играют существенную роль в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений сердца, если продолжительность ишемии составляет менее 3 ч. Нифедипин увеличивал риск смерти среди пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ). Верапамил при интракоронарном введении пациентам с ОИМ снижал частоту возникновения микроваскулярной обструкции. Результаты клинических исследований не позволяют с уверенностью судить о роли  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа в патогенезе ОИМ. Экспериментальные исследования свидетельствуют, что ингибиторы  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника (ННЕ) способны предупреждать как ишемические, так и реперфузионные повреждения сердца. ННЕ играет важную роль в ишемическом и реперфузионном повреждении сердца. Ингибиторы ННЕ могут оказаться эффективными в терапии ОИМ в случае ранней госпитализации пациентов с этим заболеванием. Опубликованные данные не позволяют сделать вывод о роли ННЕ в ишемическом и реперфузионном повреждении сердца человека.

*Ключевые слова:* сердце, ишемия, реперфузия,  $\text{Ca}^{2+}$ -канал L-типа,  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменник

DOI: 10.1134/S0869813919070100

Известно, что в ишемическом и реперфузионном повреждении сердца важную роль играет  $\text{Ca}^{2+}$ -перегрузка кардиомиоцитов, которая ведет к гибели клеток в результате апоптоза, некроза и некроптоза [1, 2]. Причиной кальциевой перегрузки кардиомиоцитов является поступление  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазму за счет открытия  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа,  $\text{Ca}^{2+}/2\text{Na}^+$ -обмена, за счет мобилизации  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума (СПР) и из митохондрий [1, 2]. Кальциевая перегрузка возникает во время ишемии миокарда и усиливается вовремя реперфузии [3–5]. Реперфузия

приводит к быстрому вымыванию протонов и молочной кислоты из внеклеточного пространства. Быстрое восстановление внеклеточного pH стимулирует  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменник ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -exchanger, NHE) и  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -симпортер, которые приводят к экструзии протонов из клетки и быстрой нормализации внутриклеточного pH и  $\text{Na}^+$ -перегрузке кардиомиоцитов [1, 2]. NHE состоит из двух доменов: мембранного (500 аминокислотных остатков) и интрацеллюлярного (350 аминокислотных остатков) [6]. Массивный приток  $\text{Na}^+$  и внутриклеточная  $\text{Ca}^{2+}$ -перегрузка происходят за счет усиления  $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмена, который осуществляет  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник ( $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -exchanger, NCX) [7].  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник – это группа белков, осуществляющих обмен ионов натрия на ионы кальция на уровне клеточной мембраны, один из них – NCX1, состоит из 970 аминокислотных остатков и имеет 9 трансмембранных доменов [8].  $\text{Ca}^{2+}$ -канал L-типа состоит из 4 субъединиц ( $\alpha 1, \alpha 2, \beta, \delta$ ), которые образуют гетеротетрамерный комплекс с молекулярной массой в 400 кДа [9, 10]. Роль канала выполняет  $\alpha 1$ -субъединица, остальные субъединицы выполняют регуляторную роль [10].

Данный обзор посвящен роли  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа и NHE в механизме ишемического и реперфузионного повреждения сердца. Подобной формулировке обзора мы обязаны многочисленным экспериментальным и клиническим данным, полученным в ходе исследований с использованием ингибиторов NHE и блокаторов  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа. Целью данного обзора было сопоставление экспериментальных и клинических данных. Относительно роли СПР и митохондрий в  $\text{Ca}^{2+}$ -перегрузка кардиомиоцитов клинические данные отсутствуют, поэтому мы анализируем только те данные, которые относятся к NHE и  $\text{Ca}^{2+}$ -каналам L-типа.

**$\text{Ca}^{2+}$ -каналы L-типа, экспериментальные данные.** В исследовании, выполненном на собаках с коронароокклюзией (2 ч) без реперфузии, антагонист кальция верапамил вводили внутривенно болюсом (0.2 мг/кг), затем инфузировали со скоростью 0.005 мг/кг/мин в течение 2 ч [11]. Верапамил способствовал снижению подъема сегмента ST, что авторы расценили как кардиопротекторный эффект. В другом исследовании, выполненном на собаках с непрерывной коронароокклюзией, верапамил (0.2–0.7 мг/кг/ч) инфузировали, начиная через 5 ч после подъема уровня маркера некроза кардиомиоцитов креатинфосфокиназы (КФК) [12]. Размер инфаркта оценивали через 24 ч после окклюзии. Кроме того, о размере инфаркта судили косвенно с помощью серийного определения КФК. Авторам не удалось обнаружить уменьшения размера инфаркта после применения верапамила. На наш взгляд, неудача, постигшая исследователей, закономерна, поскольку применять верапамил они стали после того, как инфаркт уже сформировался. По данным К. Reimer и соавт. [13], около 38% ишемизированного миокарда подвергается некрозу уже через 40 мин коронароокклюзии, остальные 33% миокарда гибнут за оставшиеся 5 ч ишемии (71%), через 24 ч в зоне ишемии погибает 85% клеток [13]. В исследование, выполненное в 1980 г, были включены собаки с непрерывной коронароокклюзией (5 суток), верапамил вводили внутривенно через 20 мин, 6 и 24 ч после коронароокклюзии [14]. Ученые не смогли обнаружить уменьшение размера инфаркта. Неудача, постигшая исследователей, была, по всей видимости, связана с тем, что они использовали длительную непрерывную коронароокклюзию без реперфузии. В исследовании, выполненном на собаках с непрерывной коронароокклюзией (8 ч), верапамил вводили болюсом (0.2 мг/кг) через 1 ч после окклюзии, а затем инфузировали (0.6 мг/кг/ч) [15]. О размере инфаркта судили по соотношению зона инфаркта/область риска (ЗИ/ОР), где зона риска – зона ишемии/реперфузии. Оказалось, что верапамил способствует уменьшению на 24% соотношения ЗИ/ОР. В 1984 г. К.А. Reimer и В.В. Jennings опубликовали статью [16], которая позволяет

более ясно понять механизм действия верапамила при коронароокклюзии. Исследование было выполнено на собаках с коронароокклюзией (40 мин или 3 ч) и реперфузией (4 дня). Предварительное применение верапамила при 40-минутной коронароокклюзии способствовало уменьшению в 4 раза соотношения ЗИ/ОР. В случае 3-часовой коронароокклюзии инфузия верапамила, которую начинали через 15 мин после возникновения ишемии, не влияла на соотношения ЗИ/ОР. Представленные данные свидетельствуют, что верапамил замедляет формирования инфаркта, но не предотвращает его возникновение. В другом исследовании использовали модель 3-часовой коронароокклюзии у собак. Верапамил инфузирвали интракоронарно через 90 мин после возникновения ишемии или за 5 мин до реперфузии [17]. Верапамил ограничивал соотношение ЗИ/ОР, если его вводили через 90 мин после коронароокклюзии, и не влиял на соотношение ЗИ/ОР, если его вводили перед реперфузией. Авторы заключили, что верапамил предупреждает ишемическое повреждение сердца, но не влияет на реперфузионное повреждение после продолжительной ишемии. В исследовании, выполненном на крысах с коронароокклюзией (45 мин) и реперфузией, инъекция верапамила за 5 мин до реперфузии вызывала уменьшение соотношения ЗИ/ОР на 33% [18]. Видимо, после 3-часовой коронароокклюзии большая часть кардиомиоцитов погибает в зоне ишемии, и реперфузия уже не способна существенно повлиять на размер инфаркта и соответственно верапамил не влияет на соотношение ЗИ/ОР. В случае менее продолжительной ишемии верапамил способен предупреждать реперфузионное повреждение сердца.

Верапамил не является единственным ингибитором  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа. Нифедипин (13 мкг/кг) вводили собакам с непрерывной коронароокклюзией (5 ч), о размере инфаркта судили по подъему сегмента ST и по уровню КФК в крови из коронарной вены [19]. Исследователям не удалось обнаружить инфаркт-лимитирующий эффект нифедипина, возможно потому, что они использовали слишком малую дозу препарата, а, может быть и из-за того, что ишемия была слишком продолжительной. В исследовании, выполненном на бабуинах с коронароокклюзией (2 ч) и реперфузией (2 ч), нифедипин вводили болюсом (5 мкг/кг) за 1 ч до ишемии, а затем инфузирвали (30 мкг/кг/ч) [20]. Авторам не удалось обнаружить инфаркт-лимитирующий эффект нифедипина. В исследовании, выполнявшемся на собаках с непрерывной коронароокклюзией (2 дня), нифедипин инфузирвали в течение 5 ч, в одном случае, начиная через 15 мин после коронароокклюзии, а в другом, начиная через 3 ч от начала ишемии [21]. В обоих случаях нифедипин способствовал снижению соотношения ЗИ/ОР. Эти данные противоречат результатам исследования К.А. Reimer и В.В. Jennings [16], которые опубликовали статью о том, что верапамил замедляет формирование некроза, но не обеспечивает длительное повышение устойчивости сердца к ишемии. Возможно, что в исследовании с нифедипином была допущена ошибка, и оказалось, что этот антагонист кальция действует в течение 5 ч, хотя период его полувыведения (half-life) составляет 1.77 ч [22].

Блокатор  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа дилтиазем также способен ограничивать размер инфаркта. Дилтиазем (20 мг/кг, внутривенно) вводили крысам за 30 мин перед непрерывной коронароокклюзией (48 ч) [23]. Размер инфаркта оценивали как соотношение зона инфаркта/левый желудочек. Сейчас такой методический подход признан неверным, и размер инфаркта оценивают как соотношение ЗИ/ОР. Авторы обнаружили уменьшение соотношения зона инфаркта/левый желудочек и расценили этот результат как доказательство кардиопротекторной активности дилтиазема. Вывод представляется сомнительным, поскольку однократная инъекция дилтиазема увеличивала толерантность сердца к ишемии на 48 ч, при том, что период его полувыведения (half-life) составляет 5.1 ч [22]. В исследовании, выполненном на собаках с коронароокклюзией (90 мин) и реперфузией, дилтиазем вводили перед коронароокклюзией (0.75 мг/кг), затем инфузирвали (0.6 мг/кг/ч) 4 ч [24]. Ди-

лтиазем способствовал уменьшению соотношения ЗИ/ОР на 36%. В исследовании, выполненном на свиньях с коронароокклюзией (75 мин) и реперфузией (4 ч), было показано, что предварительное введение дилтиазема способствует уменьшению соотношения ЗИ/ОР на 33% [25].

Большинство представленных данных свидетельствует, что блокаторы  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа при введении перед коронароокклюзией или после возникновения ишемии задерживают появление необратимых повреждений кардиомиоцитов. Верапамил способен предупреждать реперфузионное повреждение сердца. Кардиопротекторный эффект носит транзиторный характер и исчезает при продолжительности ишемии более 3 ч. Видимо,  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы L-типа играют существенную роль в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений сердца, если продолжительность ишемии составляет менее 3 ч. Следует ожидать положительного эффекта ингибиторов  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) в случае, если интервал времени между ангинозным приступом и реперфузией не превышает 3 ч.

**$\text{Ca}^{2+}$ -каналы L-типа, клинические данные.** Антагонисты кальция применяются в терапии ОИМ [26–28]. Могут ли они ограничить размер инфаркта? Время от момента возникновения симптомов ОИМ до чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), которое обеспечивает реперфузию сердца, в среднем может составлять 2–3 ч [27, 29, 30], что, согласно экспериментальным данным, должно ограничивать эффективность антагонистов кальция.

В исследование, выполненное W.D. Bussmann и соавт. [31, 32], были включены пациенты с ОИМ без реперфузионной терапии, которым два дня инфузировали верапамил (5–10 мг/ч) ( $n = 25$ ). Авторы судили о размере инфаркта с помощью серийного определения КФК и кардиоспецифического энзима КФК-МВ. Верапамил способствовал уменьшению пика КФК и КФК-МВ. Размер инфаркта рассчитывали по уровню КФК и КФК-МВ. Верапамил способствовал уменьшению размера инфаркта на 30%. Следовательно, верапамил задерживал формирование инфаркта на 48 ч. К недостаткам исследования следует отнести то, что оно не было слепым и плацебо-контролируемым. Результат представляется сомнительным, потому что период полувыведения (half-life) верапамила составляет 4.8 ч [22]. В 1994 г. было опубликовано исследование, включавшее 66 пациентов с ОИМ без реперфузии, получавших перорально нифедипин (20 мг) каждые 4 ч в течение 14 дней [33]. Нифедипин назначали через  $4.6 \pm 0.1$  ч после появления ангинозных болей, о размере инфаркта судили по уровню КФК и КФК-МВ в плазме крови. Было установлено, что нифедипин не влияет на размер инфаркта. Смертность в первые две недели после госпитализации была достоверно выше у пациентов, получавших нифедипин [33]. Эти данные свидетельствуют, что антагонист кальция не влияет на размер инфаркта и увеличивает риск смертельного исхода у пациентов с ОИМ без реперфузионной терапии. Неспособность нифедипина повлиять на размер инфаркта у пациентов с ОИМ без реперфузии была показана в аналогичном исследовании [34]. В слепое плацебо-контролируемое исследование было включено 36 пациентов с ОИМ без реперфузии, которым через 6 ч после появления симптомов внутривенно вводили дилтиазем болюсом (10 мг), а затем инфузировали антагонист кальция (15 мг/ч в течение 72 ч) [35]. Дилтиазем не влиял на уровень КФК и КФК-МВ в плазме крови, но способствовал уменьшению размера дефекта перфузии, который оценивали с помощью скинтиграфии с  $^{201}\text{TlCl}$ . Кроме того, дилтиазем способствовал увеличению фракции выброса левого желудочка. Авторы заключили, что дилтиазем уменьшает ишемическое повреждение миокарда у пациентов ОИМ [35].

Недостатком перечисленных клинических исследований является то, что в них были включены пациенты без реперфузионной терапии и с продолжительностью ишемии миокарда более 3 ч от момента начала симптомов ОИМ. Представляется сомнительным, что при таком подходе можно обнаружить инфаркт-лимитирующий эффект антагонистов кальция.

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было включено 59 пациентов с ОИМ [36]. Плазминоген-активатор использовался для тромболиза. Интервал времени между появлением симптомов ОИМ и тромболизом составлял в среднем менее 3 ч. Дилтиазем вводили внутривенно болюсом 10 мг, затем инфузировали (10 мг/ч) первые 48 ч после госпитализации, а затем перорально 4 нед. Суммарная частота неблагоприятных событий (смерть + повторный инфаркт миокарда + рецидивирующая ишемия) достоверно уменьшалась у пациентов, получавших дилтиазем. Вместе с тем достоверной разницы по таким неблагоприятным событиям как смерть или повторный инфаркт миокарда обнаружить не удалось. Авторам не удалось найти разницы между группами по величине пика КФК и КФК-МВ [36]. Следовательно, согласно представленным данным, дилтиазем не влияет на размер инфаркта у пациентов с ОИМ и тромболизмом и не оказывает существенного эффекта на течение ОИМ. В другое плацебо-контролируемое исследование было включено 90 пациентов с ОИМ и тромболизмом (плазминоген-активатор) [37]. Пациенты были госпитализированы в течение 3 ч от момента появления симптомов ОИМ. Дилтиазем вводили внутривенно болюсом (10 мг), затем инфузировали (10 мг/ч в течение 3 дней). Дилтиазем способствовал снижению пика КФК на 41% и улучшал восстановление региональной сократимости сердца (recovery of regional function). Авторы заключили, что дилтиазем оказывает кардиопротекторный эффект у пациентов с ОИМ и тромболизмом [37]. Вниманию читателя были представлены диаметрально противоположные результаты двух практически одинаковых исследований. В чем причина подобных различий – неясно. В 2017 г. были опубликованы результаты исследования, включившего пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST и ЧКВ, которым интракоронарно вводили верапамил или нитропруссид натрия [38]. Применение верапамила ассоциировалось со снижением частоты микроваскулярной обструкции, которая характеризует неполное восстановление коронарного кровотока (no-reflow phenomenon). Частота неблагоприятных событий в течение 30 дней была идентичной в обеих группах. К сожалению, авторы не оценивали эффект верапамила и нитропрussa на размер инфаркта.

Таким образом, большинство исследований, посвященных антагонистам кальция, было выполнено на пациентах с ОИМ без реперфузионной терапии, поэтому их научная ценность невелика. Нифедипин увеличивал риск смерти среди пациентов с ОИМ. Клинические исследования эффективности дилтиазема у пациентов с ОИМ и тромболизмом не дают ясного ответа на вопрос: оказывает ли этот антагонист кальция инфаркт-лимитирующий эффект или нет. Верапамил при интракоронарном введении пациентам с ОИМ и ЧКВ снижает частоту микроваскулярной обструкции. Результаты клинических исследований не позволяют с уверенностью судить о роли  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа в патогенезе ОИМ. Многоцентровые исследования антагонистов кальция у пациентов с ОИМ и реперфузией, которые могли дать более объективную оценку эффективности блокаторов  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа, не проводились.

**Ингибиторы NHE, экспериментальные данные.** В исследовании, выполненном на собаках с коронароокклюзией (60 мин) и реперфузией (3 ч), ингибитор  $Na^+/H^+$ -обменника EMD 85131 (0.75 или 3.0 мг/кг) вводили за 15 мин до ишемии или за 15 мин до реперфузии [39]. В случае, если EMD 85131 вводили перед ишемией, он способ-

ствовал уменьшению соотношения ЗИ/ОР на 62% (0.75 мг/кг) и на 74% (3.0 мг/кг). Во время реперфузии EMD 85131 способствовал уменьшению соотношения ЗИ/ОР на 50% (0.75 мг/кг) и на 47% (3.0 мг/кг). Эти данные указывают на то, что ингибитор NHE способен ограничивать размер инфаркта при введении до ишемии и после того, как ишемическое повреждение сердца уже произошло. Авторы заключили, что подобные ингибиторы NHE могут найти применение в терапии ОИМ [39]. Кроме того, эти данные указывают на то, что NHE играет важную роль в ишемическом и в реперфузионном повреждении сердца. В исследовании, выполненном на свиньях, воспроизводили коронароокклюзию (60 мин) и реперфузию (3 ч) [40]. Блокатор NHE карипорид вводили внутривенно перед ишемией (1 или 3 мг/кг). Карипорид способствовал уменьшению соотношения ЗИ/ОР на 40% (1 мг/кг) и на 63% (3 мг/кг). В исследовании, выполненном на изолированном перфузируемом сердце крыс, было показано, что карипорид способен предупреждать реперфузионное повреждение сердца [41]. Инфаркт-лимитирующий эффект карипорида (0.5 мг/кг) при введении перед ишемией/реперфузией был подтвержден в более позднем исследовании [42]. Установлено, что ингибиторы NHE энипорид, карипорид, зонипорид увеличивают устойчивость изолированного перфузируемого сердца кролика к действию ишемии/реперфузии [43]. В исследовании, выполненном на изолированном перфузируемом сердце крысы, которое подвергали локальной ишемии/реперфузии, оценивали антиаритмический эффект ингибитора NHE карипорида и ингибиторов NCX SEA0400 и ORM-10103 [44]. Оказалось, что карипорид с высокой эффективностью препятствует возникновению реперфузионных аритмий. Ингибиторы NCX предупреждали появление желудочковых экстрасистол, но не влияли на частоту возникновения желудочковой тахикардии и желудочковой фибрилляции. В экспериментах *in situ* на кроликах с коронароокклюзией и реперфузией было показано, что карипорид способствует снижению освобождения норадреналина из ишемизированного миокарда [45]. Общеизвестна способность катехоламинов вызывать желудочковые аритмии [46], поэтому ограничение выброса норадреналина под действием карипорида может способствовать увеличению электрической стабильности сердца. Доказана способность катехоламинов вызывать увеличение потребления кислорода сердцем [47], поэтому снижение выброса норадреналина из симпатических нервных терминалей в сердце может способствовать увеличению толерантности миокарда к действию ишемии.

Таким образом, экспериментальные исследования свидетельствуют, что ингибиторы NHE способны предупреждать как ишемические, так и реперфузионные повреждения сердца. Следовательно, они могут найти применение в терапии ОИМ. Кроме того, эти данные свидетельствуют о том, что NHE играет важную роль в ишемическом и реперфузионном повреждении сердца.

**Ингибиторы NHE, клинические данные.** В 2001 г. были опубликованы результаты слепого, плацебо-контролируемого исследования энипорид, которое включало 1389 пациентов с ОИМ и реперфузионной терапией (коронарная ангиопластика или тромболитизис) [48]. Реперфузионная терапия проводилась через 6 ч после появления симптомов ОИМ. О размере инфаркта судили с помощью серийного определения  $\alpha$ -гидроксибутиратдегидрогеназы. Энипорид инфузирвали за 10 мин до реперфузии. Исследователям не удалось обнаружить инфаркт-лимитирующий эффект энипорид. Препарат не влиял на неблагоприятные события: смерть, кардиогенный шок, жизнеугрожающие аритмии [48]. В 2008 г. были опубликованы результаты многоцентрового, слепого, плацебо-контролируемого исследования, которое включало 5761 пациентов с коронарным шунтированием [49], которое обычно сопровождается ишемическим/реперфузионным повреждением сердца. Пациенты получали карипорид или плацебо. Оказалось, что карипорид способствовал достоверному снижению частоты возникновения инфаркта миокарда. Од-

нако смертность повышалась с 1.5% в группе плацебо до 2.2% в группе карипорида. Увеличение смертности было ассоциировано с увеличением частоты цереброваскулярных событий [49]. Как отмечают участники исследования, маловероятно, что карипорид будет использоваться в клинической практике. В многоцентровое, слепое плацебо-контролируемое исследование были включены пациенты с ОИМ с подъемом сегмента ST, которым проводилось ЧКВ [50]. Интервал времени между появлением симптомов до госпитализации у половины пациентов составлял менее 2 ч. Пациенты ( $n = 105$ ) получали ингибитор  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника ТУ-51924 или плацебо. Индекс спасенного миокарда (myocardial salvage index) оценивали сцинтиграфически (single photon emission computed tomography) через 3–5 дней после инфаркта. Оказалось, что ТУ-51924 увеличивает индекс спасенного миокарда, не оказывает неблагоприятного влияния на гемодинамику [50], но для оценки влияния ТУ-51924 на частоту неблагоприятных событий требуется большая группа пациентов. Кардиологам не удалось обнаружить побочных эффектов у ТУ-51924 даже при использовании очень больших доз препарата [51].

Вниманию читателя представлено три многоцентровых исследования, посвященных эффективности ингибиторов NHE у пациентов с ОИМ. Неудача, постигшая исследователей эффективности энипорида, по-видимому, связана с продолжительной ишемией (6 ч) сердца у этих больных. Видимо, энипорид не смог повлиять на реперфузионное повреждение сердца после 6 ч ишемии. У кардиохирургических пациентов карипорид повышал толерантность сердца к ишемии/реперфузии, но увеличивал частоту возникновения цереброваскулярных событий. Наибольшую эффективность показал ингибитор  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника ТУ-51924. В этом случае продолжительность ишемии у половины пациентов составляла около 2 ч, что, очевидно, способствовало клиническому успеху ТУ-51924. Можно сделать вывод о том, что ингибиторы NHE могут оказаться эффективными в терапии ОИМ в случае ранней госпитализации пациентов. Представленные данные не позволяют сделать вывод о роли NHE в ишемическом и реперфузионном повреждении сердца человека.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, большинство представленных данных свидетельствует, что блокаторы  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа при введении перед коронароокклюзией или после возникновения ишемии задерживают появление необратимых повреждений кардиомиоцитов. Верапамил способен предупреждать реперфузионное повреждение сердца. Кардиопротекторный эффект антагонистов кальция исчезает при продолжительности ишемии более 3 ч. Видимо,  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы L-типа играют существенную роль в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений сердца, если продолжительность ишемии составляет менее 3 ч. Нифедипин увеличивал риск смерти среди пациентов с ОИМ. Клинические исследования эффективности дилтиазема у пациентов с ОИМ не дают ясного ответа на вопрос: оказывает ли этот антагонист кальция инфаркт-лимитирующий эффект или нет. Верапамил при интракоронарном введении пациентам с ОИМ снижает частоту микроваскулярной обструкции. Результаты клинических исследований не позволяют с уверенностью судить о роли  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа в патогенезе ОИМ. Экспериментальные исследования свидетельствуют, что ингибиторы NHE способны предупреждать как ишемические, так и реперфузионные повреждения сердца. Эти данные указывают на то, что NHE играет важную роль в ишемическом и реперфузионном повреждении сердца. Ингибиторы NHE могут оказаться эффективными в терапии ОИМ в случае ранней госпитализации пациентов с ОИМ. Представленные данные не поз-

воляют сделать вывод о роли ННН в ишемическом и реперфузионном повреждении сердца человека.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена при поддержке гранта РФФ № 19-15-00037. Раздел, посвященный клиническим исследованиям роли  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника в ишемическом и реперфузионном повреждении сердца, оформлен в рамках гос. задания АААА-А15-115120910024-0.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маслов Л.Н., Воронков Н.С., Семенов А.С., Джагги А.С., Де Петроцеллис Л., Ванг Х., Нестеров Е.А., Лышманов Ю.Б. Реперфузионное повреждение сердца. Основные звенья патогенеза. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 104(8): 881–903. 2018. [Maslov L.N., Voronkov N.S., Semenov A.S., Jaggy A.S., De Petrocelis L., Wang X., Nesterov E.A., Lishmanov Y.B. Reperfusion injury to the heart. The main links of pathogenesis. Russ. J. Physiol. 104(8): 881–903. 2018 (In Russ.)]
2. Ndrepepa G., Colleran R., Kastrati A. Reperfusion injury in ST-segment elevation myocardial infarction. Coron. Artery Dis. 28(3): 253–262. 2017.
3. Ma H.J., Li Q., Ma H.-J., Guan Y., Shi M., Yang J. Chronic intermittent hypobaric hypoxia ameliorates ischemia/reperfusion-induced calcium overload in heart via  $\text{Na}/\text{Ca}^{2+}$  exchanger in developing rats. Cell Physiol. Biochem. 34(2): 313–324. 2014.
4. Bell J.R., Vila-Petroff M., Delbridge L.M.D. CaMKII-dependent responses to ischemia and reperfusion challenges in the heart. Front. Pharmacol. 5: 96. 2014.
5. Mattiazzi A., Argenziano M., Aguilar-Sanchez Y., Mazzocchi G., Escobar A.L.  $\text{Ca}^{2+}$  Sparks and  $\text{Ca}^{2+}$  waves are the subcellular events underlying  $\text{Ca}^{2+}$  overload during ischemia and reperfusion in perfused intact hearts. J. Mol. Cell Cardiol. 79: 69–78. 2015.
6. Odunewu-Aderibigbe A., Fliegel L. The  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger and pH regulation in the heart. IUBMB Life. 66(10): 679–685. 2014.
7. Piper H.M., Garcia-Dorado D. Prime causes of rapid cardiomyocyte death during reperfusion. Ann. Thorac. Surg. 68(5): 1913–1919. 1999.
8. Liao Q.S., Du Q., Lou J., Xu J.-Y., Xie R. Roles of  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger 1 in digestive system physiology and pathophysiology. World J. Gastroenterol. 25(3): 287–299. 2019.
9. Treinys R., Jurevicius J. L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels in the heart: structure and regulation. Medicina (Kaunas). 44(7): 491–499. 2008.
10. Nussinovitch I.  $\text{Ca}^{2+}$  Channels in Anterior Pituitary Somatotrophs: A Therapeutic Perspective. Endocrinology. 159(12): 4043–4055. 2018.
11. Smith H.J., Singh B.N., Nisbet H.D., Norris R.M. Effects of verapamil on infarct size following experimental coronary occlusion. Cardiovasc. Res. 9(4): 569–578. 1975.
12. Karlsberg R.P., Henry P.D., Ahmed S.A., Sobel B.E., Roberts R. Lack of protection of ischemic myocardium by verapamil in conscious dogs. Eur. J. Pharmacol. 42(4): 339–346. 1977.
13. Reimer K.A., Lowe J.E., Rasmussen M.M., Jennings R.B. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. I. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. Circulation. 56(5): 786–794. 1977.
14. Anand I.S., Sharma P.L., Chakravarti R.N., Wahi P.L. Experimental myocardial infarction in rhesus monkeys. Verapamil pretreatment in the reduction of infarct size. Adv. Myocardiol. 2: 425–433. 1980.
15. DeBoer L.W., Strauss H.W., Kloner R.A., Rude R.E., Davis R.F., Maroko P.R. et al. Autoradiographic method for measuring the ischemic myocardium at risk: effects of verapamil on infarct size after experimental coronary artery occlusion. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 77(10): 6119–6123. 1980.
16. Reimer K.A., Jennings R.B. Verapamil in two reperfusion models of myocardial infarction. Temporary protection of severely ischemic myocardium without limitation of ultimate infarct size. Lab. Invest. 51(6): 655–666. 1984.
17. Lo H.M., Kloner R.A., Braunwald E. Effect of intracoronary verapamil on infarct size in the ischemic, reperfused canine heart: critical importance of the timing of treatment. Am. J. Cardiol. 56(10): 672–677. 1985.
18. Lishmanov Y.B., Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V. Role of  $\beta$ -Adrenoceptors and L-Type  $\text{Ca}^{2+}$ -Channels in the Mechanism of Reperfusion-Induced Heart Injury. Bull. Exp. Biol. Med. 161(1): 20–23. 2016.
19. Selwyn A.P., Welman E., Fox K., Horlock P., Pratt T., Klein M. The effects of nifedipine on acute experimental myocardial ischemia and infarction in dogs. Circ. Res. 44(1): 16–23. 1979.



20. Geary G.G., Smith G.T., Suehiro G.T., McNamara J.J. Failure of nifedipine therapy to reduce myocardial infarct size in the baboon. *Am. J. Cardiol.* 49(2): 331–338. 1982.
21. Melin J.A., Becker L.C., Huchins G.M. Protective effect of early and late treatment with nifedipine during myocardial infarction in the conscious dog. *Circulation.* 69(1): 131–141. 1984.
22. McAllister R.G. Clinical pharmacokinetics of calcium channel antagonists. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 4 Suppl 3: S340–S345. 1982.
23. Flaim S.F., Zelis R. Diltiazem Pretreatment Reduces Experimental Myocardial Infarct Size in Rat. *Pharmacology.* 23: 281–286. 1981.
24. Bush L.R., Romson J.L., Ash J.L., Lucchesi B.R. Effect of diltiazem on extent of ultimate myocardial injury resulting from temporary coronary artery occlusion in dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 4(2): 285–296.
25. Klein H.H., Schubothe M., Nebendahl K., Kreuzer H. The effect of two different diltiazem treatments on infarct size in ischemic, reperfused porcine hearts. *Circulation.* 69(5): 1000–1005. 1984.
26. Heydari B., Abdullah S., Pottala J.V., Shah R., Abbasi S., Mandry D. Effect of Omega-3 Acid Ethyl Esters on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 134(5): 378–391. 2016.
27. Nakatsuma K., Shiomi H., Watanabe H., Morimoto T., Taniguchi T., Toyota T. Comparison of Long-Term Mortality After Acute Myocardial Infarction Treated by Percutaneous Coronary Intervention in Patients Living Alone Versus Not Living Alone at the Time of Hospitalization. *Am. J. Cardiol.* 114(4): 522–527. 2014.
28. Pasupathy S., Tavella R., Grover S., Raman B., Procter N.E.K., Du Y.T., Mahadavan G., Stafford I., Heresztyrn T., Holmes A., Zeitz C., Arstall M., Selvanayagam J., Horowitz J.D., Beltrame J.F. Early use of N-acetylcysteine with nitrate therapy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation myocardial infarction reduces myocardial infarct size (the NACIAM Trial [N-acetylcysteine in Acute Myocardial Infarction]). *Circulation.* 136(10): 894–903. 2017.
29. Nakamura M., Yamagishi M., Ueno T., Hara K., Ishiwata S., Itoh T., Hamanaka I., Wakatsuki T., Sugano T., Kawai K., Kimura T. Current treatment of ST elevation acute myocardial infarction in Japan: door-to-balloon time and total ischemic time from the J-AMI registry. *Cardiovasc. Interv. Ther.* 28(1): 30–36. 2013.
30. Tsujita K., Shimomura H., Kaikita K., Kawano H., Hokamaki J., Nagayoshi Y., Yamashita T., Fukuda M., Nakamura Y., Sakamoto T., Yoshimura M., Ogawa H. Long-term efficacy of edaravone in patients with acute myocardial infarction. *Circ. J.* 70(7): 832–837. 2006.
31. Bussmann W.D., Seher W., Grungras M. Reduction in CK- and CKMB-measured infarct size by verapamil. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 108(27): 1047–1053. 1983.
32. Bussmann W.D., Seher W., Grungras M. Reduction of creatine kinase and creatine kinase-MB indexes of infarct size by intravenous verapamil. *Am. J. Cardiol.* 54(10): 1224–1230. 1984.
33. Muller J.E., Morrison J., Stone P.H., Rude R.E., Rosner B., Roberts R., Pearle D.L., Turi Z.G., Schneider J.F., Serfas D.H., Tate C., Scheiner E., Sobel B.E., Hennekens C.H., Braunwald E. Nifedipine therapy for patients with threatened and acute myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison. *Circulation.* 69(4): 740–747. 1984.
34. Sirnes P.A., Overskeid K., Pedersen T.R., Bathen J., Drivenes A., Fruland G.S., Kjekshus J.K., Landmark K., Rokseth R., Sirnes K.E., Sundoy A., Torjussen B.R., Westlund K.M., Wik B.A. Evolution of infarct size during the early use of nifedipine in patients with acute myocardial infarction: the Norwegian Nifedipine Multicenter Trial. *Circulation.* 70(4): 638–644. 1984.
35. Zannad F., Amor M., Karcher G., Maurin P., Ethevenot G., Sebag C., Bertrand A., Pernot C., Gilgenkrantz J.M. Effect of diltiazem on myocardial infarct size estimated by enzyme release, serial thallium-201 single-photon emission computed tomography and radionuclide angiography. *Am. J. Cardiol.* 61(15): 1172–1177. 1988.
36. Theroux P., Grigoire J., Chin C., Pelletier G., de Guise P., Juneau M. Intravenous diltiazem in acute myocardial infarction. Diltiazem as adjunctive therapy to activase (DATA) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 32(3): 620–628. 1998.
37. Pizzetti G., Mailhac A., Li Volsi L., Di Marco F., Lu C., Margonato A., Chierchia S.L. Beneficial effects of diltiazem during myocardial reperfusion: a randomized trial in acute myocardial infarction. *Ital. Heart J.* 2(10): 757–765. 2001.
38. Abdelaziz H.K., Elkilany W., Khalid S., Sabet S., Saad M. Efficacy and safety of intracoronary verapamil versus sodium nitroprusside for the prevention of microvascular obstruction during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron. Artery Dis.* 28(1): 11–16. 2017.
39. Gumina R.J., Mizumura T., Beier N., Schelling P., Schultz J.J., Gross G.J. A new sodium/hydrogen exchange inhibitor, EMD 85131, limits infarct size in dogs when administered before or after coronary artery occlusion. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 286(1): 175–183. 1998.
40. Kristo G., Yoshimura Y., Ferraris S.P., Jahania S.A., Mentzer R.M., Lasley R.D. The preischemic combination of the sodium-hydrogen exchanger inhibitor cariporide and the adenosine agonist

- AMP579 acts additively to reduce porcine myocardial infarct size. *J. Am. Coll. Surg.* 199(4): 586–594. 2004.
41. Fantinelli J.C., Cingolani H.E., Mosca S.M. Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger inhibition at the onset of reperfusion decreases myocardial infarct size: role of reactive oxygen species. *Cardiovasc. Pathol.* 15(4): 179–184. 2006.
  42. Yang X.M., Cui L., Alhammouri A., Downey J.M., Cohen M.V. Triple therapy greatly increases myocardial salvage during ischemia/reperfusion in the in situ rat heart. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 27(5): 403–412. 2013.
  43. Knight D.R., Smith A.H., Flynn D.M., MacAndrew J.T., Ellery S.S., Kong J.X., Marala R.B., Wester R.T., Guzman-Perez A., Hill R.J., Magee W.P., Tracey W.R. A novel sodium-hydrogen exchanger isoform-1 inhibitor, zoniporide, reduces ischemic myocardial injury in vitro and in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297(1): 254–259. 2001.
  44. Szepesi J., Acsai K., Sebok Z., Prorok J., Pollesello P., Levijoki J., Papp J.G., Varro A., Toth A. Comparison of the efficiency of Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger or Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger inhibition and their combination in reducing coronary reperfusion-induced arrhythmias. *J. Physiol. Pharmacol.* 66(2): 215–226. 2015.
  45. Sakurai S., Kuroko Y., Shimizu S., Kawada T., Akiyama T., Yamazaki T., Sugimachi M., Sano S. Effects of intravenous cariporide on release of norepinephrine and myoglobin during myocardial ischemia/reperfusion in rabbits. *Life Sci.* 114(2): 102–106. 2014.
  46. Franciosi S., Perry F.K., Roston T.M., Armstrong K.R., Claydon V.E., Sanatani S. The role of the autonomic nervous system in arrhythmias and sudden cardiac death. *Auton. Neurosci.* 205: 1–11. 2017.
  47. DeWitt E.S., Black K.J., Thiagarajan R.R., DiNardo J.A., Colan S.D., McGowan F.X., Kheir J.N. Effects of commonly used inotropes on myocardial function and oxygen consumption under constant ventricular loading conditions. *J. Appl. Physiol.* 121(1): 7–14. 2016.
  48. Zeymer U., Suryapranata H., Monassier J.P., Opolski G., Davies J., Rasmanis G., Linssen G., Tebbe U., Schröder R., Tiemann R., Machnig T., Neuhaus K.L.; ESCAMI Investigators. The Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange inhibitor eniporide as an adjunct to early reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Results of the evaluation of the safety and cardioprotective effects of eniporide in acute myocardial infarction (ESCAMI) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 38(6): 1644–1650. 2001.
  49. Mentzer R.M., Bartels C., Bolli R., Boyce S., Buckberg G.D., Chaitman B., Haverich A., Knight J., Menasché P., Myers M.L., Nicolau J., Simoons M., Thulin L., Weisel R.D.; EXPEDITION Study Investigators. Collaborators (121). Sodium-hydrogen exchange inhibition by cariporide to reduce the risk of ischemic cardiac events in patients undergoing coronary artery bypass grafting: results of the EXPEDITION study. *Ann. Thorac. Surg.* 85(4): 1261–1270. 2008.
  50. Kimura K., Nakao K., Shibata Y., Sone T., Takayama T., Fukuzawa S., Nakama Y., Hirayama H., Matsumoto N., Kosuge M., Hiro T., Sakuma H., Ishihara M., Asakura M., Hamada C., Kaneko A., Yokoi T., Hirayama A.; AMITY study group. Randomized controlled trial of TY-51924, a novel hydrophilic NHE inhibitor, in acute myocardial infarction. *J. Cardiol.* 67(4): 307–313. 2016.
  51. Takayama T., Kimura K., Fukuzawa S., Hirayama H., Sone T., Ueda Y., Uematsu M., Ishihara M., Nakao K., Matsumoto N., Kosuge M., Hiro T., Asakura M., Kaneko A., Yokoi T., Hirayama A. Evaluation of the safety and efficacy of TY-51924 in patients with ST elevated acute myocardial infarction – Early phase II first in patient pilot study. *J. Cardiol.* 67(2): 162–169. 2016.

### Ischemic and Reperfusion Injury of the Heart: The Role of L-Type Ca<sup>2+</sup> Channel and Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Exchanger. Analysis of Experimental and Clinical Data

S. Yu. Tsubulnikov<sup>a</sup>, E. S. Prokudina<sup>a</sup>, N. Singh<sup>b</sup>, V. S. Klim<sup>a</sup>, A. A. Scriabina<sup>a</sup>,  
N. S. Voronkov<sup>a</sup>, E. A. Nesterov<sup>c</sup>, L. N. Maslov<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

<sup>b</sup>Punjabi University, Patiala, India

<sup>c</sup>Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

\*e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

The most published data suggest that L-type Ca<sup>2+</sup> channel blockers, when administered prior to coronary occlusion or after the onset of ischemia, delay the occurrence of irreversible damage to cardiomyocytes. Verapamil is able to prevent reperfusion injury of the heart. The cardioprotective effect of calcium antagonists disappears with the duration of ischemia more than 3 h. L-type Ca<sup>2+</sup> channel plays an important role in the pathogenesis of ischemic and reperfusion injury of the heart if the duration of ischemia is less than

3 h. Nifedipine increased the risk of death among patients with acute myocardial infarction (AMI). Verapamil with intracoronary administration to patients with AMI reduces the incidence of microvascular obstruction. The results of clinical studies do not allow us to judge with confidence the role of L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel in the pathogenesis of AMI. Experimental studies have shown that  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -exchange (NHE) inhibitors are able to prevent both ischemic and reperfusion injury of the heart. NHE plays an important role in ischemic and reperfusion injury of the heart. NHE inhibitors may be effective in the therapy of AMI in the case of early admission of patients with AMI. The published data does not allow to draw a conclusion about the role of NHE in ischemic and reperfusion injury of the human heart.

*Keywords:* heart, ischemia, reperfusion, L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel,  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -exchange

ЦИТИРОВАТЬ:

Цибульников С.Ю., Прокудина Е.С., Сингх Н., Клим В.С., Скрыбина А.А., Воронков Н.С., Нестеров Е.А., Маслов Л.Н. Ишемические и реперфузионные повреждения сердца: роль  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа и  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника. Анализ экспериментальных и клинических данных. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 105(7): 801–811.

DOI: 10.1134/S0869813919070100

TO CITE THIS ARTICLE:

Tsibulnikov S.Yu., Prokudina E.S., Singh N., Klim V.S., Scriabina A.A., Voronkov N.S., Nesterov E.A., Maslov L.N. Ischemic and Reperfusion Injury of the Heart: the Role of L-Type  $\text{Ca}^{2+}$  Channel and  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  Exchanger. Analysis Of Experimental And Clinical Data. Russian Journal of Physiology. 105(7): 801–811.

DOI: 10.1134/S0869813919070100