

УДК

DOI:

Жебель В.Н., Старжинская О.Л.

Винницкий Национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина

Новые возможности применения блокатора ишемического каскада в терапии острого инфаркта миокарда

Резюме. Окислительный стресс играет особую роль при остром коронарном синдроме (ОКС), в частности, является ведущим звеном патогенеза реперфузионного повреждения миокарда. Продукты свободнорадикального окисления могут запускать процессы гибели кардиомиоцитов и отвечать за 50 % конечного размера зоны некроза при ОКС, возникновение реперфузионных аритмий, систолической микрососудистой дисфункции. Поэтому адекватная антиоксидантная терапия, направленная на элиминацию активных форм кислорода, активацию антиоксидантов, модуляцию процессов непосредственной и отсроченной гибели клеток должна быть важной составляющей менеджмента ОКС. Эдаравон является наиболее перспективным антиоксидантом и блокатором ишемического каскада благодаря своим фармакокинетическим и фармакодинамическим особенностям. По данным ряда экспериментальных и клинических исследований, применение эдаравона у пациентов с ОКС ведет к снижению уровня свободных радикалов на фоне активации таких ферментов-антиоксидантов, как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза, к сохранению нормальной архитектуры митохондрий и других клеточных структур, угнетение экспрессии различных протеинов, вовлеченных в активацию апоптоза, фероптоза и провоспалительного ответа. На клиническом уровне эдаравон способствует уменьшению зоны некроза с возможным снижением плазменного уровня КФК-МВ, предотвращает развитие аритмий и систолическую дисфункцию на фоне ишемии/реперфузии. По результатам рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, применение эдаравона у пациентов с ОКС до проведения реперфузии в первые 6 часов после возникновения симптомов эффективно в уменьшении зоны инфаркта и профилактике реперфузионных аритмий. Таким образом, эдаравон является мощным антиоксидантом и блокатором ишемического каскада с дополнительными антиапоптотическим и антифероптотическим, антинекротическим, противовоспалительным эффектами, стабилизирует кардиомиоциты и эндотелиальные клетки, а его назначение при ОКС является перспективной стратегией профилактики фатальных нарушений ритма, патологического ремоделирования миокарда и сосудов. Благодаря своим многогранным эффектам эдаравон может оказаться полезным и при других кардиоваскулярных заболеваниях.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; эдаравон; антиоксидант; обзор

Исследование Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease), результаты которого обнародованы в 2020 году, еще раз подтвердило, что сердечно-сосудистые заболевания являются основными причинами смертности в странах с разным уровнем дохода [22]. Примечательно, что пандемия COVID-19 не нарушила этот уже привычный порядок вещей, а наоборот обострила проблему кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. По прогнозам специалистов ВОЗ, в 2030 году сердечно-сосудистые заболевания уберут 23,3 милли-

она человеческих жизней [7]. Украина не исключение, а скорее один из лидеров в этом печальном списке. Как среди мужчин, так и среди женщин, основной причиной потери лет здоровой жизни среди кардиоваскулярных заболеваний является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [7]. Хронические и острые формы ИБС не только обеспечивают для нозологии первые строчки в рейтингах смертности, но и увеличивают долю инвалидности в глобальном бремени болезней, особенно остро почувствовавших системы здраво-

© «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложних состоянiй»), 2022

© Издатель Заславский О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для корреспонденции: Жебель Вадим Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины медицинского факультета No 2, Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, ул. Пирогова, 56, г. Винница, 21018, Украина.

For correspondence: V. Zhebel, MD, PhD, Professor, Head of the Department of internal medicine of the medical faculty 2, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

охранения во времена пандемии.

Окислительный стресс в патогенезе кардиоваскулярной патологии

Ишемическая болезнь сердца тесно связана с такой коморбидной патологией, как атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, в первую очередь за счет общих механизмов повреждения сосудов и миокарда из-за процессов чрезмерного свободнорадикального окисления. Известно, что в патогенезе указанных заболеваний образование избытка активных форм кислорода (АФК) играет немаловажную роль [1]. К АФК относятся нестабильные молекулы, легко реагирующие с составляющими клеток: высокоактивные радикалы — гидроксильный радикал $\text{OH}\cdot$, липидный радикал $\text{ROO}\cdot$, пероксинитрит $\text{ONOO}\cdot$; молекулы-окислители — перекись водорода H_2O_2 , синглетный кислород O_2 и хлорноватая кислота HOCl . Образовавшиеся молекулы при определенных условиях начинают реагировать между собой, что по механизму последовательных цепных реакций ведет к катастрофическому их накоплению, которое не способно преодолеть антиокислительные системы организма [1]. Для понимания места окислительного стресса в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний необходимо более детально разобраться с механизмами воздействия его агентов на разных уровнях. Активные формы кислорода образуются в физиологических условиях, выполняя роль сигнальных молекул, и только при наличии избытка повреждают компоненты клеток. На клеточном уровне АФК генерируются многочисленными источниками, включая дыхательную цепь митохондрий, НАДФН-оксидазы, ксантинооксидазы, липоксигеназы, синтазы азота оксида (eNOS) и циклооксигеназы [4]. Существует определенная иерархия окислительных реакций: НАДФН-оксидазы работают на уровне плазматической мембраны и образуют супероксид и перекись водорода, митохондриальная цепь транспорта электронов генерирует супероксид и перекись водорода с накоплением их в органеле, лизосомы высвобождают реактивное железо, в ядре клеток образуется супероксид с помощью циклооксигеназы [19]. Запускать этот процесс может ишемия, гуморальные факторы кардиоваскулярной патологии, в частности доказано, что ангиотензин II повышает экспрессию НАДФН-оксидазы и ксантинооксидазы. Негативное влияние избытка активных окислителей заключается в разрушении белков, ДНК, активации перекисного окисления липидов во внешних и внутренних мембранах клеток, что ведет к непосредственной или отсроченной гибели клеток [29]. Патологические эффекты АФК реализуются на клетках разного типа, страдают эндотелий и миоциты сосудов, вовлекаются нейтрофилы и фибробласты, для которых молекулы-окислители выступают хемоаттрактантами. Активные формы кислорода в виде липидных радикалов ROO разрушают мембраны, нарушают функционирование сигнальных белков, могут активировать воспалительный каскад внутриядерных сигнальных путей, что подтверждается ростом уровня провоспалительных цитокинов на фоне окислительного стресса — фактора некроза опухоли (TNF- α), тромбоцитарного фактора роста (PDGF). Активация воспаления — еще один краеугольный камень негативных последствий окислительного стресса, реализуемый через каскад TNF- α — нуклеарный фактор

воспаления B (NF κ B), с последующей гиперпродукцией таких цитокинов, как интерлейкины [18]. Упомянутые события на клеточном и молекулярном уровне провоцируют непосредственную гибель клеток, запускают каскад активации сигнальных киназ и посредников апоптоза, фероптоза, потенцируют пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, что обуславливает эндотелиальную дисфункцию, патологическое ремоделирование сосудов и миокарда с прогрессированием кардиозов. В ряде экспериментальных исследований, результаты которых находят свое подтверждение и в клинике, показано, что избыточное накопление АФК может провоцироваться ангиотензином II через активацию НАДФ-оксидазы, которая в большом количестве содержится в кардиомиоцитах, эндотелиальных и иммунных клетках. Это ведет к инактивации NO-синтазы с нарушением образования NO и формированием эндотелиальной дисфункции, к накоплению окисленных липидов с прогрессированием атеросклеротического поражения, к структурному ремоделированию сосудов, гипертрофии медиа, к активации факторов воспаления с гиперпродукцией молекул адгезии, хемокинов и активацией воспалительных клеток [4, 9, 17]. Развитие эндотелиальной дисфункции, потенцировавшееся в том числе окислителями, занимает ведущее место в прогрессировании основных сердечно-сосудистых заболеваний — ИБС, АГ, сердечной недостаточности (СН). Показано, что индукция гипертрофии миокарда ангиотензином II реализуется также через НАДФ-оксидазный и ксантинооксидазный механизмы образования излишков АФК [19, 37]. По такому сценарию происходит ремоделирование левого желудочка у больных с артериальной гипертензией, после инфаркта миокарда, выраженность окислительного стресса определяет интенсивность прогрессирования заболевания.

Гибель кардиомиоцитов под действием избытка окислителей является прямым результатом окислительного стресса и реализуется разными путями. Из-за повреждения митохондрий и других органелл происходит непосредственная гибель клеток из-за некроза; путем активации сигнальных молекул программируется отсроченная смерть по механизмам апоптоза или фероптоза. Причем, все варианты гибели клеток могут запускаться одновременно, а АФК управляют этим процессом через различные сигнальные пути или молекулы-инициаторы. Так, апоптоз активируется в связи с накоплением перекиси водорода и супероксида, что высвобождает из митохондрий фактор апоптоза AIF, который транслоцируется в ядро, вызывает конденсацию ДНК и запускает процесс гибели [40]. Фероптоз является железозависимым вариантом программируемой смерти клеток, связанным с лабильным пулом Fe^{2+} и перекисью липидов, провоцирует гибель клеток из-за разрушения лизосом и митохондрий [38]. Все эти процессы играют решающую роль в повреждении миокарда в результате хронической, острой ишемии, воспалительных или других поражений миокарда, определяют потерю кардиомиоцитов с формированием хронической сердечной недостаточности при различных сердечных заболеваниях.

Вместе с тем в организме человека существуют антиоксидантные системы, противодействующие агентам окислительного стресса, в физиологических условиях образование активных форм кислорода уравнивается их элиминацией, поддерживающей уровень окислителей, достаточной для выполнения физиологических функций в качестве сигнальных молекул. Баланс упомянутых систем обуславливает выживаемость или гибель клеток.

Антиоксиданты могут работать в качестве непосредственных элиминаторов молекул АФК, а также через модуляцию активированных окислителями процессов гибели клеток. К антиоксидантам относятся ряд ферментных (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, пероксиредоксины и тиоредоксины) и неферментных молекул (витамины Е и С, мочевая кислота и т.п.), а также регуляторные системы, отвечающие за адаптацию тканей в условиях окислительного стресса [27, 29]. В частности, такими системами являются сигнальные пути, связанные с фактором транскрипции NF-κB, регулируемыми работой генов, ответственных за выживаемость клеток, и с ядерным фактором Nrf2, отвечающим за активацию антиоксидантных систем. Фактор транскрипции NF-κB увеличивает экспрессию апоптотических белков. Белок Nrf2 находится в цитозоле под контролирующим влиянием молекулы KEAP1, потенцирующей деградацию белка. Накопление АФК вызывает разрушение связи в макромолекуле Nrf2-KEAP1, активированный Nrf2 перемещается в ядро, где функционирует как фактор транскрипции, связывается с доменом ARE и приводит к экспрессии антиоксидантных генов с активацией глутатионпероксидазы, гемоксигеназы-1 и других важнейших компонентов антиоксидантной системы [32]. Следовательно, элиминация АФК может предотвратить как развитие, так и прогрессирование кардиоваскулярной патологии, а применение антиоксидантов справедливо рассматривается как действенная терапевтическая стратегия.

Особенности ишемически-реперфузионного повреждения миокарда

Особую роль окислительный стресс играет при остром коронарном синдроме (ОКС). С прогрессивным внедрением реперфузионной терапии, перкутанной коронарной вмешательств и регулярного совершенствования мер вторичной профилактики у пациентов с острым коронарным синдромом связывают общую тенденцию к снижению смертности от ИБС, которая наметилась в Европе за последние тридцать лет. Разумеется, применение прямых действенных способов восстановления коронарного кровотока в ишемизированном участке миокарда должно привести к улучшению как непосредственных, так и отдаленных последствий ОКС. Широким кругом клинических исследований и многолетней практикой подтверждено, что успешное раннее коронарное вмешательство существенно ограничивает размер инфаркта, предотвращает желудочковую дисфункцию и развитие фатальных осложнений. Однако следует признать, что в дополнение к очевидным преимуществам такого вмешательства можно получить реперфузионное повреждение миокарда (РПМ).

В первый раз парадокс обрисовали в экспериментальной модели инфаркта миокарда в 1960 году Jennings et al. [33]. В общем, последствия ОКС обусловлены как ишемией миокарда из-за острой коронарной окклюзии, так и процессами, которые может запустить восстановление кровотока. Реперфузию миокарда, спонтанную или как результат активного лечения ОКС, точно назвали «обоюдоострым мечом», поскольку почти сразу после восстановления кровотока запускается целый каскад нежелательных явлений, в порочном круге которых чрезмерное образование активных форм кислорода

является ключевым, однако не единственным фактором, что может приводить к дополнительному повреждению и гибели кардиомиоцитов [27]. Чаще всего РПМ реализуется в электрофизиологическую нестабильность с развитием реперфузионных аритмий, систолическую дисфункцию — «оглушение» миокарда с механической контрактальной дисфункцией, эндотелиальную и микрососудистую дисфункцию — феномен no-reflow, необратимое повреждение миокарда из-за ускорения гибели кардиомиоцитов. Реперфузионное повреждение завершается смертью кардиомиоцитов, которые были жизнеспособны непосредственно перед реперфузией миокарда, и таким образом, по данным ряда авторов, может быть ответственным за 50% конечного размера зоны некроза [24]. Именно феномен РПМ может объяснить, почему, несмотря на оптимальную реперфузию миокарда, процент смертей после острого инфаркта приближается к 10%, а частота развития сердечной недостаточности составляет почти 25% [32].

Для понимания путей преодоления реперфузионного повреждения миокарда необходимо учитывать его тесно взаимосвязанные механизмы. На сегодняшний день основными считаются следующие процессы: а) образование активных форм кислорода с накоплением АФК в ответ на реоксигенацию миокарда — «кислородный парадокс»; б) уменьшение оксида азота (NO) с эндотелиальной дисфункцией и нарушением регионарного кровотока; в) внутриклеточная и митохондриальная перегрузка Ca²⁺ — «кальциевый парадокс» с отеком и некрозом клеток; г) открытие переходной поры проницаемости митохондрий (mPTP); д) активация воспалительного ответа [3, 9, 17, 24].

Решающую роль в этом сценарии играет окислительный стресс. Вместе с повреждением наружных и внутренних мембран клетки перекисным окислением липидов Ca²⁺-перегрузка и открытие mPTP ведет к массивному отеку, лизису органелл, к фрагментации и некрозу клеток, что запускает острый воспалительный ответ, последствия которого также вносят свой вклад в гибель кардиомиоцитов [12]. Через несколько часов после начала реперфузии в зону инфаркта активно мигрируют нейтрофилы в ответ на высвобождение хемоаттрактантов (АФК, цитокинов и активированного комплемента). Массивное накопление нейтрофилов способствует высвобождению NF-κB, других сигнальных молекул и факторов транскрипции, усиленной экспрессии молекул клеточной адгезии, что ведет к дальнейшей лейкоцитарной инфильтрации, закупорке сосудов и феномену no-reflow, усиливая повреждения тканей [27, 33]. Кроме того, пероксинитрит дезактивирует эндотелиальную NO-синтазу, что способствует развитию эндотелиальной дисфункции, что усугубляет нарушение регионарного кровотока.

Как уже отмечалось выше, избыток АФК активирует также процессы отсроченной смерти кардиомиоцитов — апоптоза и фероптоза, в том числе через активацию сигнальных путей, которые призваны повышать адаптацию тканей к условиям окислительного стресса и являются частью антиоксидантной системы нашего организма. Ряд исследований показал, что апоптотический компонент гибели клетки либо запускается, либо ускоряется именно во время реперфузии, а не в период ишемии [32]. Zhao et al. объясняют это тем, что апоптоз является процессом энергозависимости, а уровень АТФ в клетках значительно снижается при ишемии и пополняется при восстановлении кровотока вследствие реперфузии [40].

Эти же авторы в экспериментальном исследовании продемонстрировали, что некротическая гибель клеток достигает пика через 24 часа после реперфузии, а апоптотическая гибель клеток имеет максимум до 72 часов после реперфузии. Следовательно, фармакологическая блокада сигнальных каскадов программируемой гибели клеток, наряду с элиминацией АФК, во время реперфузии может являться перспективной терапевтической мишенью в профилактике последствий реперфузионного повреждения миокарда. Этот вывод нашел свое подтверждение в эксперименте, в ходе которого ингибирование индуцированного реперфузией апоптоза привело к уменьшению размера инфаркта и улучшению сократительной функции миокарда [17].

Таким образом, учитывая известные механизмы взаимодействия активных форм кислорода и антиоксидантных систем и роль баланса между ними в патогенезе кардиоваскулярной патологии, терапевтических мишеней в борьбе с последствиями окислительного стресса может быть несколько, в частности элиминация окислителей, активация сигнальных систем гибели клеток. Идеально, если антиоксидантное средство может вмешиваться на указанных уровнях, работать как внутри клетки, так и в межклеточном пространстве.

Перспективы применения эдаравона для профилактики реперфузионного повреждения миокарда

История использования антиоксидантов для лечения сердечно-сосудистой патологии достаточно длинная, вместе с тем результаты клинических исследований эффективности их применения в качестве кардиопротекторов при ишемии, в частности для профилактики реперфузионного повреждения миокарда, достаточно скромны [3, 4]. Эдаравон является наиболее перспективным антиоксидантом благодаря своим особенностям: имеет низкую молекулярную массу, водорастворим и липофильным, может оставаться в организме в действенной концентрации до 12 часов [2, 28]. Кроме того, благодаря многогранным эффектам препарат оказывает широкое влияние на различные звенья сложного патогенеза ишемического каскада.

Рассмотрим основные эффекты эдаравона, о которых известно сегодня. В основе антиоксидантного действия препарата лежит его способность отдавать электрон различным формам АФК, в первую очередь пероксильному радикалу, который разрывает цепь окисления липидов в мембранах клеток и липопротеинов в системном кровотоке, уменьшает концентрацию гидроксильных и пероксильных радикалов в условиях экспериментально смоделированной ишемии. Известно, что липидные радикалы дезактивируют эндотелиальную NO-синтазу (eNOS), а дефицит оксида азота нарушает функцию эндотелия, способствует атеросклеротическому поражению. Эдаравон, снижая уровень окисления ЛПНП, стабилизирует мРНК NO-синтазы, восстанавливает экспрессию на эндотелиальных клетках, что, в свою очередь, повышает синтез оксида азота, восстанавливает функцию эндотелия и может защитить ткани в условиях ишемии [28].

В целом в отношении пула NO-синтаз препарат имеет регулирующий эффект, особенно в отношении индуцибельной NO-синтазы (iNOS), которая продуцируется макрофагами и нейтрофилами в рамках воспалительного

ответа и способствует образованию пероксинитрита – одной из самых агрессивных форм АФК. Было показано, что применение эдаравона в модели ишемического инсульта ведет к угнетению активности iNOS и, следовательно, уменьшению образования пероксинитрита, что защищало мозговую ткань, уменьшало ее отек и другие проявления воспаления, улучшало мозговой кровоток [18]. Еще один полезный эффект препарата – стабилизирующее влияние на митохондрии и переходное время проницаемости митохондрий (mPTP), что может защитить клетку от перегрузки Ca²⁺, в частности, в условиях «кальциевого парадокса» при реперфузионном повреждении миокарда [35]. Именно mPTP является достаточно перспективной терапевтической мишенью клеток в различных условиях функционирования, но и определяет реализацию митохондриального сигнального пути апоптоза [24, 34]. То есть применение эдаравона может защищать клетки разных тканей и от чрезмерного апоптоза. Реализуется эта защита путем угнетения экспрессии различных протеинов, вовлеченных в активацию апоптоза, в частности, Fas-белка из домена смерти и HMGB-1 белка, с высвобождением которого связывают массивное повреждение ишемизированных тканей [16]. В условиях смоделированного инфаркта миокарда эдаравон ингибирует апоптоз и через деактивацию янускиназного (JAK-STAT3) сигнального пути [5, 12, 39]. Важная составляющая эффекта препарата – активация природных антиоксидантных систем в тканях. Так, в эксперименте с ишемией миокарда у крыс предварительное введение эдаравона приводило к существенно повышению активности таких ферментов-антиоксидантов, как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза. Также оказалось, что в группе эдаравона значительно снизился уровень каспазы-3, являющейся частью пути активации апоптоза, а в кардиомиоцитах сохранилась нормальная архитектура митохондрий и других структур, при этом низкий уровень КФК-МВ свидетельствовал о минимальном разрушении миокарда [11]. Эдаравон продемонстрировал свои положительные эффекты в отношении другого вида программируемой гибели клеток, провоцируемого окислительным стрессом – фероптоза. Было показано, что применение препарата нормализует такие характерные для фероптотических клеток метаболические сдвиги как накопление Fe²⁺ и высокий уровень липидных и гидроксильных радикалов [14, 38]. Происходит это путем прямой донации электронов и нейтрализации свободных радикалов, а также активации сигнального белка Nrf2, который запускает процессы ядерной транскрипции с синтезом ферментов глутатионпероксидазы (Gpx4) и гемоксигеназы-1, разрушающих АФК и подавляющих ферроптоз. Такой путь защитного эффекта эдаравона подтвержден экспериментально на разных моделях животных во многих исследованиях *in vitro* [36].

Окислительный стресс тесно связан и с процессами воспаления: с одной стороны воспаление сопровождается образованием активных форм кислорода, с другой стороны, липидные и пероксидрадикалы активируют ядерный фактор NF-κB и другие посредники воспаления, в частности iNOS, о которой говорилось выше. На кроличьей модели атеросклероза показано, что эдаравон способен ингибировать активацию фактора NF-κB и iNOS и уменьшать таким образом чрезмерную миграцию макрофагов в зону бляшки, пролиферацию гладкой мускулатуры, что вместе с прямой его антиоксидантной активностью и положительным влиянием на дисфункцию эндотелия через eNOS ведет к уменьшению атеросклеротического поражения аорты [25].

Другие исследователи продемонстрировали, что, очевидно, из-за нормализации функции эндотелиальных клеток с активацией тканевого активатора плазминогена эдаравон способствует быстрой реканализации окклюзированного тромбом сосуда, а следовательно, препарат оказывает подтвержденное положительное влияние на течение атеросклеротического процесса на всех его этапах [21].

Таким образом, эдаравон можно считать универсальным и многогранным антиоксидантом, имеющим еще и цитопротекторный эффект, защищая клетки от нескольких видов гибели: непосредственной — некроза, отсроченных — апоптоза и фероптоза, демонстрирует также противовоспалительный эффект и положительно влияет на сосудистую стенку. Все эти эффекты очень полезны при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности при ОКС, в патогенезе которого окислительный стресс, воспаление, разные типы смерти клеток играют основную роль и определяют последствия острого ишемического повреждения миокарда.

Экспериментальное применение эдаравона на животных моделях острой ишемии миокарда подтвердило его защитные свойства [8,25]. Введение препарата на молекулярном уровне сопровождалось угнетением перекисидации липидов, нормализацией содержания АТФ, повышением уровня NO, уменьшением Ca²⁺-перегрузки, угнетением образования TNF- α , сигнальных белков апоптоза, на клеточном уровне — уменьшением количества поврежденных кардиомиоцитов с фрагментированными органеллами и фатальным отеком, апоптотических клеток [8, 10, 20]. На макроуровне это сопровождалось уменьшением размера зоны некроза при ишемии/реперфузии, нормализацией микрососудистой эндотелиальной дисфункции, профилактрировало развитие фатальных желудочковых тахикардий и дальнейшее развитие или прогрессирование сердечной недостаточности. Такие защитные эффекты эдаравон демонстрировал при применении до или сразу после (не позднее 5 минут) начала реперфузии [10].

Пилотное рандомизированное клиническое исследование эдаравона у пациентов с инфарктом миокарда было проведено в 2004 году японскими учеными. Были вовлечены 80 пациентов, препарат вводили в дозе 30 мг за 10 минут до начала перкутанного вмешательства [30]. Тогда в первый раз подтвердили эффективность превентивного внедрения эдаравона для профилактики реперфузионных аритмий во время интервенционного лечения ОКС. Также было показано, что применение препарата к реперфузионным процедурам сопровождается возможным уменьшением зоны некроза со снижением уровня маркеров повреждения миокарда, уменьшением «оглушения» миокарда с быстрым восстановлением его сократимости [30]. В следующем исследовании с большей выборкой (101 пациент) Tsujita et al. [31] продемонстрировали, что пациенты из группы эдаравона по сравнению с группой плацебо имели значительно более высокий кумулятивный показатель без фатальных событий в отдаленном после ОКС периоде. По данным авторов применение препарата в острый период в течение 14 суток защищает от дальнейших кардиоваскулярных событий (повторного нефатального инфаркта, ишемического инсульта, рефрактерной стенокардии, период наблюдения 415 \pm 32 дня). Эдаравон продемонстрировал свою эффективность среди пациентов с ОКС в уменьшении зоны инфаркта и профилактике реперфузионных аритмий при его применении до проведения реперфузии в первые 6 часов после возникновения симптомов.

В дальнейшем в нескольких клинических исследованиях

также было подтверждено, что включение препарата в схему лечения больных с инфарктом миокарда в сочетании с тромболитической терапией уменьшает зону некроза, улучшает фракцию выброса левого желудочка, уменьшает риск фатальных тахикардий, уменьшает вероятность повторной госпитализации [6, 13, 15]. Nakamura et al. [23] показали, что применение эдаравона ведет к уменьшению зоны некроза и предотвращает патологическое ремоделирование миокарда с нарушением его функции и формированием СН, в том числе путем нивелирования воспалительной составляющей РПМ. Oyama и другие [26] сообщили, что введение препарата пациенту со значительным стенозом коронарных артерий сопровождалось возможным улучшением коронарного кровотока (по данным коронарографии) и существенным снижением уровня малональдегида (маркера перекисного окисления липидов).

В последнее десятилетие данные по клиническому применению эдаравона при инфаркте миокарда продолжают накапливаться. Обстоятельное обобщение сведений об эффективности препарата при острой ишемии миокарда подали китайские ученые в метаанализе 2015 года [41]. В резюме включили результаты 9 однородных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, хотя, как сообщают ученые, в разных научных базах данных было найдено 135 публикаций по теме. В исследование было вовлечено в общей сложности 380 пациентов; исследуемый препарат применяли в дозе 60 мг/сут. Основной целью метаанализа было найти подтверждение механизмов кардиопротекторного и антиоксидантного эффекта препарата у пациентов с ОКС, перенесших перкутанное вмешательство. Установили, что в группах эдаравона наблюдалось вероятное уменьшение энзиматического размера инфаркта по снижению уровня маркеров некроза миокарда КФК-МВ и тропонина I в 3 исследованиях через 6 часов после реперфузии, а в 4 исследованиях - через 24 часа, в отличие от группы плацебо. Причем влияние на уровень тропонина I было дозозависимым, самые низкие концентрации маркера некроза определялись при введении 100 мг препарата. При анализе маркеров окислительного стресса оказалось, что на фоне применения эдаравона уровень супероксиддисмутазы рос, а концентрация малональдегида (маркера перекисного окисления липидов) уменьшалась на 6 часов в 4 исследованиях и на 24 часов в 7 и 8 исследованиях. Таким образом, метаанализ убедительно подтвердил, что эдаравон работает как антиоксидант, а его кардиопротекторные возможности четко связаны с положительными клиническими эффектами в предотвращении реперфузионного повреждения миокарда [41].

При ОКС рекомендовано применение эдаравона по схеме: первую дозу эдаравона (30 мг) вводят внутривенно струйно в течение 10 минут перед реперфузией, далее вводят по 30 мг в разведении на 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия внутривенно капельно дважды в сутки в течение 14 суток.

Таким образом, эдаравон является мощным антиоксидантом с дополнительными антиапоптотическим и антифероптическим, антинекротическим, противовоспалительными эффектами, стабилизирует кардиомиоциты и эндотелиальные клетки, а его на начение при остром коронарном синдроме является перспективной стратегией профилактики реперфузионного повреждения сосудов. Благодаря своим многогранным эффектам эдаравон может оказаться полезным и при других кардиоваскулярных заболеваниях.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Палаткина Л.О., Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Окислительный стресс — роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. 11(6). 91-94. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-6-91-94>
2. Ali Z.K., Baker D.E. Formulary drug review: edaravone. *Hospital pharmacy*. 2017. 52(11). 32-736. <https://doi.org/10.1177/0018578717734877>
3. Baine K.R., Armstrong P.W. Clinical perspectives on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2014. 167(5). 637-645. doi.org/10.1016/j.ahj.2014.01.015
4. Casas A.I., Nogales C., Mucke H.A., Petrain A., Cuadrado A., Rojo A.I. et al. On the clinical pharmacology of reactive oxygen species. *Pharmacological reviews*. 2020. 72(4). 801-828. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.120.019422>
5. Chen H., Chen Y., Wang X., Yang J., Huang C. Edaravone attenuates myocyte apoptosis through the JAK2/STAT3 pathway in acute myocardial infarction. *Free Radic. Res*. 2020. 54(5). 351-359. doi: 10.1080/10715762.2020.1772469.
6. Cui Y.G., Lu X.N. Edaravone on reperfusion injury of acute myocardial infarction. *Journal of Clinical Medicine in Practice*. 2011. 3. 71-73.
7. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2021. 42(14). 1289-1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
8. Fukuda A., Okubo S., Tanabe Y., Hoshiba Y., Shiobara H., Harafuji K. et al. Cardioprotective effect of edaravone against ischemia-reperfusion injury in the rabbit heart before, during and after reperfusion treatment. *Journal of international medical research*. 2006. 34(5). 475-484. <https://doi.org/10.1177/147323000603400504>
9. González-Montero J., Brito R., Gajardo A.I., Rodrigo R. Myocardial reperfusion injury and oxidative stress: Therapeutic opportunities. *World J. Cardiol*. 2018. 10(9). 74-86. DOI: 10.4330/wjc.v10.i9.74
10. Hassan M.Q., Akhtar M.S., Akhtar M., Ali J., Haque S.E., Najmi A.K. Edaravone protects rats against oxidative stress and apoptosis in experimentally induced myocardial infarction: Biochemical and ultrastructural evidence. *Redox Report*. 2015. 20(6). 275-281. <https://doi.org/10.1179/1351000215Y.0000000011>
11. Hassan M.Q., Akhtar M.S., Akhtar M., Ali J., Haque S.E., Najmi A.K. Edaravone, a potent free radical scavenger and a calcium channel blocker attenuate isoproterenol induced myocardial infarction by suppressing oxidative stress, apoptotic signaling and ultrastructural damage. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2016. 10(4). 214-223. doi.org/10.1177/1753944716630653.
12. Hassan M.Q., Akhtar M.S., Afzal O., Hussain I., Akhtar M., Haque S.E., Najmi A.K. Edaravone and benidipine protect myocardial damage by regulating mitochondrial stress, apoptosis signalling and cardiac biomarkers against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Clin. Exp. Hypertens*. 2020. 42(5). 381-392. doi: 10.1080/10641963.2019.1676770. Epub 2019 Oct 20.
13. Higashi Y., Jitsuiki D., Chayama K., Yoshizumi M. Edaravone (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one), a novel free radical scavenger, for treatment of cardiovascular diseases. *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery (Discontinued)*. 2006. 1(1). 85-93.
14. Homma T., Kobayashi Sh., Sato H., Fujii J. Edaravone, a free radical scavenger, protects against ferroptotic cell death in vitro. *Experimental Cell Research*. 2019. 384(1). 111592. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.111592>
15. Hou H. Study on the Protective Effect of Edaravone on Myocardial Ischemia Reperfusion Injury. *Advanced Emergency Medicine*. 2013. 2(1). 10-12.
16. Ikegami E., Fukazawa R., Kanbe M., Watanabe M., Abe M., Watanabe M., et al. Edaravone, a potent free radical scavenger, prevents anthracycline-induced myocardial cell death. *Circulation Journal*. 2007. 71(11). 1815-1820. <https://doi.org/10.1253/circj.71.1815>
17. Kalogeris Th., Bao Y., Korthuis R.J. Mitochondrial reactive oxygen species: A double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning. *Redox Biology*. 2014. 2. 702-714. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.05.006>
18. Kikuchi K., Tancharoen S., Takeshige N., Yoshitomi M., Morioka M., Murai Y., Tanaka E. The efficacy of edaravone (radicut), a free radical scavenger, for cardiovascular disease. *International journal of molecular sciences*. 2013. 14(7). 13909-13930. doi: doi.org/10.1179/1351000215Y.0000000011
19. Kiyuna L.A., e Albuquerque R.P., Chen C.H., Mochly-Rosen D., Ferreira J.C.B. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: challenges and opportunities. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018. 129. 155-168. doi: doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.019
20. Li Q., Qiu Z., Lu Y., Lu P., Wen J., Wang K. et al. Edaravone protects primary-cultured rat cortical neurons from ketamine-induced apoptosis via reducing oxidative stress and activating PI3K/Akt signal pathway. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2019. 100. 103399. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2019.103399>
21. Mankar V.H. Edaravone based antioxidants for cardioprotection and neuroprotection. *Plant. Archives*. 2020. 20(2). 3440-3445.
22. Murray Ch.J.L., Aravkin A.Y., Zheng P., Abbafati C., Abbas K.M., Abbasi-Kangevari M. et al. Global burden of disease 2019 risk factor Collaborators. *Lancet*. 2020. 396. 1135-59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2)
23. Nakamura Y., Yamada Y., Shimomura H., Nagayoshi Y., Tsujita K., Yamashita T. et al. The effect of edaravone on plasma monocyte chemoattractant protein-1 levels in patients with acute myocardial infarction. *Journal of cardiology*. 2009. 54(3). 416-424. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2009.07.001>
24. Neri M., Riezzo I., Pascale N., Pomara C., Turillazzi E. Ischemia/Reperfusion Injury following Acute Myocardial Infarction: A Critical Issue for Clinicians and Forensic Pathologists. *Mediators Inflamm*. 2017. 2017. 7018393. doi: 10.1155/2017/7018393
25. Onogi H., Minatoguchi S., Chen X.H., Bao N., Kobayashi H., Misao Y. et al. Edaravone reduces myocardial infarct size and improves cardiac function and remodelling in rabbits. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*. 2006. 33(11). 1035-1041. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2006.04483.x>
26. Oyama J., Satoh S., Suematsu N., Kadokami T., Maeda T., Sugano M., Makino N. Scavenging free radicals improves endothelial dysfunction in human coronary arteries in vivo. *Heart Vessels*. 2010. 25(5). 379-85. doi: 10.1007/s00380-009-1221-7

27. Pagliaro P., Moro F., Tullio F., Perrelli M.-G., Penna C. *Cardioprotective Pathways During Reperfusion: Focus on Redox Signaling and Other Modalities of Cell Signaling. Antioxidants & Redox Signaling.* 2011. 3. 833-850. <http://doi.org/10.1089/ars.2010.3245>
28. Subcommittee U.P., Advantage M., Plan M.S.N., Select C. *Required Clinical Documentation for Review. Policy.* 2020. 10. 12.
29. Tao Xu, Wei Ding, Xiaoyu Ji, Xiang Ao, Ying Liu, Wan-peng Yu, Jianxun Wang. *Oxidative Stress in Cell Death and Cardiovascular Diseases. Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2019. Article ID 903056311. <https://doi.org/10.1155/2019/9030563>
30. Tsujita K., Shimomura H., Kawano H., Hokamaki J., Fukuda M., Yamashita T. et al. *Effects of edaravone on reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction. The American Journal of Cardiology.* 2004. 94(4). 481-484. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.05.007
31. Tsujita K., Shimomura H., Kaikita K., Kawano H., Hokamaki J., Nagayoshi Y. et al. *Long-term efficacy of edaravone in patients with acute myocardial infarction. Circulation journal.* 2006. 70(7). 832-837. <https://doi.org/10.1253/circj.70.832>
32. Xiang M., Lu Y., Xin L., Gao J., Shang C., Jiang Z. et al. *Role of Oxidative Stress in Reperfusion following Myocardial Ischemia and Its Treatments. Oxid Med. Cell Longev.* 2021. 2021. 6614009. doi: 10.1155/2021/6614009. PMID: 34055195. PMCID: PMC8149218.
33. Yellon D.M., Hausenloy D.J. *Myocardial reperfusion injury. N. Engl. J. Med.* 2007. 357. 1121-1135.
34. Zhang G.M., Wang Y., Li X.Y., Xu L., Su S.P., Sun Y.Y. *Postconditioning of lactic acid and edaravone reduces apoptosis of myocardiocytes through the p38/JNK pathway. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases.* 2013. 7. 753-757.
35. Zhang G.M., Wang Y., Li X.Y., Xu L., Sun Y.Y., Li Y.Z., Liu L.F. *Pharmacological postconditioning with lactic acid and low dose edaravone could attenuate myocardial reperfusion injury through mitochondrial pathway. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2013. 41(8). 647-53. PMID: 24225235.
36. Zhang G.W., Gu T.X., Sun X.J., Wang C., Qi X., Wang X.B., Li-Ling J. *Edaravone promotes activation of resident cardiac stem cells by transplanted mesenchymal stem cells in a rat myocardial infarction model. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2016. 152(2). 570-582. doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.02.071
37. Zhang W.-W., Bai F., Wang J., Zheng R.-H., Yang L.-W., James E.A., Zhao Z.-Q. *Edaravone inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis and dysfunction by reducing expression of angiotensin II AT1 receptor. Drug Des. Dev. Ther.* 2017. 1. 3019-3033. doi.org/10.2147/DDDT.S144807
38. Zhang Y., Xin L., Xiang M., Shang C., Wang Y., Wang Y., Cui X., Lu Y. *The molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cardiovascular disease. Biomed Pharmacother.* 2021. 145. 112423. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112423
39. Zhao X., Zhang E., Ren X. et al. *Edaravone alleviates cell apoptosis and mitochondrial injury in ischemia-reperfusion-induced kidney injury via the JAK/STAT pathway. Biol Res.* 2020. 53. 28. <https://doi.org/10.1186/s40659-020-00297-0>
40. Zhao Z.Q., Velez D.A., Wang N.P., Hewan-Lowe K.O., Nakamura M., Guyton R.A. et al. *Progressively developed myocardial apoptotic cell death during late phase of reperfusion. Apoptosis.* 2001. 6(4). 279-290.
41. Zheng C., Liu S., Geng P., Zhang H., Zhang H., Tang A., Xie X. *Efficacy of edaravone on coronary artery bypass patients with myocardial damage after ischemia and reperfusion: a meta analysis. International journal of clinical and experimental medicine.* 2015. 8(2). 2205-2211.

Получено/Received 05.01.2022

Рецензировано/Revised 17.01.2022

Принято в печать/Accepted 19.01.2022 ■

V.M. Zhebel, O.L. Strazhynska
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

New opportunities of using an ischemic cascade blocker in the therapy of acute myocardial infarction

Abstract. Oxidative stress plays a special role in acute coronary syndrome (ACS), in particular, is a leading link in the pathogenesis of reperfusion myocardial damage. The products of free radical oxidation can trigger the death of cardiomyocytes and are responsible for 50% of the final size of the necrosis area in ACS, the occurrence of reperfusion arrhythmia, systolic and microvascular dysfunction. Therefore, adequate antioxidant therapy aimed at eliminating reactive oxygen species, activating antioxidants, modulating the processes of immediate and delayed cell death should be an important component of the management of patients with ACS. Edaravone is the most promising antioxidant and an ischemic cascade blocker due to its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. According to several experimental and clinical studies, the use of edaravone in patients with ACS leads to a decrease in the free radicals on the background of activation of antioxidant enzymes such as superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, to preserve the normal architecture of mitochondria and other cellular structures, to inhibit the expression of

various proteins involved in the activation of apoptosis, ferroptosis, and proinflammatory response. At the clinical level, edaravone helps to reduce the area of necrosis with a significant decrease of plasma levels of CPK-MV, prevents the development of arrhythmias and systolic dysfunction on the background of ischemia/reperfusion. According to randomized, placebo-controlled studies, the use of edaravone in patients with ACS before reperfusion in the first 6 hours after the onset of symptoms is effective in reducing infarct area and preventing reperfusion arrhythmias. Thus, edaravone is a powerful antioxidant and an ischemic cascade blocker with additional anti-apoptotic and anti-ferroptotic, antinecrotic, anti-inflammatory effects, stabilizes cardiomyocytes and endothelial cells, and its administration in acute coronary syndrome is a promising strategy for the prevention of reperfusion injury, myocardial and vascular remodeling. Due to its multifaceted effects, edaravone may also be useful in other cardiovascular diseases.

Keywords: acute coronary syndrome; edaravone; antioxidant; review