

## Прединфарктная стенокардия как клиническая форма феномена ишемического preconditionирования миокарда

Лыкасова Е. А., Тодосийчук В. В., Кузнецов В. А., Юркина Ю. А.

Филиал ФГБУ “НИИ кардиологи” СО РАМН “Тюменский кардиологический центр”. Тюмень, Россия

Короткие эпизоды миокардиальной ишемии индуцируют эндогенные кардиопротективные механизмы, связанные с феноменом ишемического preconditionирования (ИП) миокарда. Одной из общепринятых клинических форм проявления феномена ИП является прединфарктная стенокардия (ПС). В большом количестве исследований было показано, что ПС ассоциируется с: меньшей частотой развития кардиогенного шока, отека легких, желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков; меньшим размером зоны некроза миокарда; меньшей выраженностью левожелудочковой дисфункции; лучшими результатами тромболитической терапии; меньшей выраженностью реперфузионного повреждения миокарда; лучшими госпитальным и отдаленным прогнозами. В то же

время, имеются данные о снижении кардиопротективного влияния ПС у больных пожилого возраста, при наличии сопутствующего сахарного диабета, гипертрофии левого желудочка, гиперхолестеринемии, приеме некоторых лекарственных препаратов. В данной работе представлено обобщение литературных данных о наиболее важных клинических аспектах ПС.

**Ключевые слова:** прединфарктная стенокардия, ишемическое preconditionирование, инфаркт миокарда.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (3): 58–62

Поступила 07/04–2013

Принята к публикации 04/05–2014

### Preinfarction angina as a clinical form of the ischemic preconditioning phenomenon

Lykasova E. A., Todosiychuk V. V., Kuznetsov V. A., Yurkina Y. A.

Institute of Clinical and Preventive Cardiology “Tyumen Cardiology Centre”. Tyumen, Russia

Brief episodes of myocardial ischemia initiate a cascade of endogenous mechanisms which protect the heart during further ischemic attack. This phenomenon is called an ischemic preconditioning. Preinfarction angina is a clinical model of this phenomenon. Clinical studies have demonstrated that preinfarction angina is associated with: lower incidence of cardiogenic shock, pulmonary edema, ventricular tachycardia and ventricular fibrillation, reduced infarct size, less severe left ventricular dysfunction, better results of thrombolytic therapy, less severe myocardial reperfusion injury, better hospital and long-term prognosis. There is evidence that

elderly age, presence of diabetes mellitus, left ventricular hypertrophy and hypercholesterolemia do reduce the cardioprotective effect of preinfarction angina. Preinfarction angina may be an additional criterion of risk stratification in myocardial infarction patients. This review summarizes data from the literature on the most important aspects of preinfarction angina.

**Key words:** ischemic preconditioning, preinfarction angina, myocardial infarction.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (3): 58-62

ЖА — желудочковые аритмии, ИМ — инфаркт миокарда, ИП — ишемическое preconditionирование, КФК — креатинфосфокиназа, ЛЖ — левый желудочек, ПС — прединфарктная стенокардия, СД — сахарный диабет, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧТБКА — чрескожная транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика.

Известно, что в 50% случаев развитию инфаркта миокарда (ИМ) предшествуют один, или несколько ангинозных приступов [1]. В настоящее время термин прединфарктная стенокардия (ПС) в клинической практике интерпретируют как нестабильная стенокардия —наиболее тяжелый период обострения ишемической болезни сердца, угрожающий развитием ИМ или внезапной смерти и характеризующийся повреждением атеросклеротической бляшки [2]. По определению Abe Y, et al. 2002, ПС — это типичная ангинозная боль, длительностью до 30 мин,

возникающая за 2–48 ч до начала развития ИМ [3]. Исследования, проводившиеся до введения в клиническую практику тромболитической терапии (ТЛТ), не подтвердили положительного влияния ПС на течение и прогноз заболевания [4], однако современная стратегия лечения ИМ, связанная с его реперфузией, открыла новые аспекты клинического значения ПС. В целом ряде работ был продемонстрирован благоприятный эффект ПС на размер очага некроза, сократительную функцию сердца, эффективность ТЛТ и прогноз заболевания [5–7].

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (3452) 20–30–22

e-mail: Lykasova@cardio.tmn.ru; kuznets@tmn.ru

[Лыкасова Е. А.\* — к.м.н., врач отделения функциональной диагностики № 2, Тодосийчук В. В. — д.м.н., заведующий отделением функциональной диагностики, ведущий научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики, Кузнецов В. А. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор, Юркина Ю. А. — к.м.н., научный сотрудник ЛИД НОИМИ, врач отделения функциональной диагностики № 2].

Согласно современным представлениям ПС рассматривается как клиническая модель феномена ишемического preconditionирования миокарда (ИП) [8]. Открытие в 1986г Murry SE, et al. [9] феномена ИП коренным образом изменило взгляд на неблагоприятное влияние транзиторной ишемии миокарда. В экспериментальном исследовании на собаках впервые был продемонстрирован выраженный инфаркт-лимитирующий эффект кратковременных (по 5 мин) эпизодов миокардиальной ишемии, если их индуцировали непосредственно перед длительной (40 мин) окклюзией коронарной артерии с последующей реперфузией. Позднее ограничение размера некроза при моделировании экспериментального ИМ было продемонстрировано на различных видах животных, и признано “золотым стандартом” кардиопротективного действия ИП [10, 11].

Механизмы, лежащие в основе защитного эффекта ИП, до сих пор окончательно не ясны. Предполагают, что в ответ на первоначальный ишемический стимул происходит активация триггеров ИП: аденозина, брадикинина, оксида азота, свободных радикалов кислорода и др., которые взаимодействуют с рецепторами кардиомиоцитов и сосудистого эндотелия, что приводит к запуску внутриклеточных мессенджеров (изоферменты протеинкиназы-С, креатинфосфокиназы (КФК) и др.) [12–14]. Конечной точкой этого сложного каскада биохимических реакций является открытие аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимых калиевых каналов [15, 16] и закрытие mPTP каналов митохондрий [17], в результате чего, при последующей, более выраженной ишемии, происходит снижение метаболической активности миокарда, уменьшается скорость распада АТФ, замедляется гликогенолиз, снижается скорость нарастания внутриклеточного ацидоза. Очевидно, что проявлением такого энергосберегающего действия феномена ИП является ограничение зоны некроза миокарда, уменьшение его постишемической миокардиальной дисфункции [18, 19].

Существует также мнение, что ограничение размера ИМ обусловлено усилением коллатерального кровотока в бассейне инфаркт-связанной артерии, когда после нескольких коротких периодов ишемии происходит перераспределение миокардиальной перфузии и ее усиление в зоне формирования ИМ [20, 21]. Однако данная гипотеза нашла свое подтверждение не во всех исследованиях. При проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии не было выявлено усиления коллатерального кровотока в ишемизированной зоне миокарда у больных с наличием ПС [22].

Имеются также сведения, что кардиопротективный эффект ПС может быть связан с ее влиянием на скорость и эффективность ТЛТ [23]. Предполагают, что аденозин, высвобождающийся

во время коротких эпизодов ишемии, тормозит агрегацию тромбоцитов путем активации  $A_2$ -рецепторов тромбоцитарной мембраны, что вызывает модификацию структуры тромба и способствует более успешному и быстрому его лизису [24, 25].

Впервые защитный эффект ПС у пациентов с ИМ был выявлен при ретроспективном анализе результатов рандомизированного, многоцентрового исследования TIMI-4 (Trombolysis in Myocardial Infarction (Phase 4)) [26]. В группе пациентов с наличием ПС были отмечены более низкие показатели летальности и развития тяжелых госпитальных осложнений: кардиогенный шок, отек легких, жизнеугрожающие сердечные аритмии. ПС была ассоциирована с более низкими значениями максимальных уровней кардиоспецифических ферментов и более редким формированием Q-волнового ИМ — 57% vs 69% ( $p=0,01$ ). В более позднем исследовании GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded coronary arteries-I) было показано, что ПС являлась независимым предиктором лучшей пятилетней выживаемости больных ИМ [27].

Обширные материалы приведены в другом исследовании [28], в которое были включены 775 больных ИМ после проведения системной ТЛТ или чрескожной транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ЧТБКА). Несмотря на то, что у пациентов с ПС чаще наблюдались гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД), многососудистое поражение коронарных артерий, была ниже исходная фракция выброса левого желудочка, течение госпитального периода у них было менее тяжелым, реже встречалась повторная окклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии, была ниже госпитальная летальность.

В одном из последних исследований было продемонстрировано положительное влияние ПС на течение ИМ без подъема сегмента ST. У больных с наличием ПС были ниже максимальные значения уровней КФК, реже регистрировались жизнеугрожающие желудочковые аритмии (ЖА) [29].

Благоприятный эффект ПС на размер инфаркта, госпитальный и отдаленный прогнозы, сократительную функцию левого желудочка (ЛЖ) и его ремоделирование, уменьшение реперфузионных ЖА, частоту развития аневризмы ЛЖ были продемонстрированы и в ряде других работ [30–32].

Также было проведено исследование, целью которого являлась оценка влияния ПС на клинико-функциональные показатели и течение госпитального периода у больных ИМ [33]. Согласно полученным данным, ПС была ассоциирована с более редкими осложнениями ИМ: кардиогенный шок, отек легких, фибрилляция желудочков, повторный ИМ, в период госпитализации, с более низкими значениями максимальных уровней маркеров некроза миокарда таких как КФК и аспартатамино-

трансфераза, с меньшим размером асинергии миокарда ЛЖ, более редким формированием постинфарктной аневризмы и тромба ЛЖ, более высокой фракции выброса ЛЖ; были выявлены возрастные и гендерные различия, свидетельствующие о снижении протективного влияния ПС у пожилых пациентов и женщин.

Таким образом, полученные результаты согласуются с многочисленными литературными данными и свидетельствуют о благоприятном влиянии ПС на течение и исход ИМ.

#### **Антиаритмический эффект ПС**

Кроме вышеописанного благоприятного влияния ПС на течение и прогноз ИМ был также получен ее антиаритмический эффект. Продemonстрировано, что ПС ассоциирована с более низкой частотой развития желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков в остром периоде ИМ [4, 6]. По данным ряда исследований у больных с ПС реже регистрировались такие электрокардиографические маркеры неблагоприятных аритмических событий, как поздние потенциалы желудочков [4], имелись более низкие значения скорректированного интервала QT [34, 35].

В ходе собственного исследования, целью которого была оценка влияния ПС на ЖА у больных ИМ, были получены данные, свидетельствующие о том, что ПС ассоциируется со снижением количества ЖА у пациентов в первые сут заболевания; впервые показаны возможности метода Холтеровского мониторирования в оценке антиаритмического влияния ПС [36]. У больных, перенесших первичную ЧТБКА, и пациентов, которым реваскуляризация миокарда не проводилась из-за наличия у них противопоказаний, развитие ПС было связано с меньшим количеством одиночных желудочковых экстрасистол, парных желудочковых экстрасистол, пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии.

Полученные результаты позволили предположить, что анамнестические данные о наличии или отсутствии ПС могут быть использованы в качестве дополнительного критерия стратификации риска развития ЖА у больных ИМ.

#### **Влияние ПС на результаты первичной ЧТБКА**

В настоящее время протективное влияние ПС на течение ИМ у больных, перенесших первичную ЧТБКА, является предметом дискуссий. Данные ряда клинических испытаний продемонстрировали, что при выполнении ЧТБКА наличие ПС было связано с более низкой частотой развития феномена невозобновленного кровотока “no-reflow” [37–39]. Положительное влияние ПС у больных, перенесших ЧТБКА, было отмечено не во всех исследованиях [40]. Однако при оценке влияния ПС на краткосрочные клинические исходы отсутствие ПС было независимым предиктором развития осложне-

ний в течение 30 сут. после перенесенного ИМ, причем, более строгим, чем традиционные факторы риска: СД, класс сердечной недостаточности по Killip и степень нарушения коронарной перфузии по TIMI [41]. Интересным явился тот факт, что у больных с наличием ПС были значительно короче интервалы времени “от симптомов до двери” и “от симптомов до баллона”. По предположению авторов, наличие эпизодов ангинозной боли, предшествующих развитию ИМ, мотивирует пациентов к более раннему обращению за медицинской помощью, что и определяет лучшие клинические исходы заболевания.

#### **Взаимосвязь ПС с возрастом, полом и наличием сопутствующего СД**

Наличие и выраженность кардиопротективного эффекта ПС может зависеть от различных факторов — возраста, пола, наличия сопутствующих заболеваний, приема некоторых лекарственных препаратов. Был проведен сравнительный анализ влияния ПС на течение и прогноз ИМ в зависимости от возраста [13]. Оказалось, что у пациентов <65 лет отсутствие ПС было ассоциировано с более частыми летальными исходом и развитием кардиогенного шока, частотой желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков, развитием трансмурального ИМ, с более высокими значениями пиковых уровней КФК, более выраженной дисфункцией миокарда. В тоже время у лиц >65 лет влияния ПС на течение и исход заболевания выявлено не было.

Заслуживает внимания тот факт, что физическая активность и низкокалорийная диета способствовали восстановлению эффектов ИП у пожилых пациентов [13]. В условиях глобального “старения” населения эти данные чрезвычайно важны и могут быть использованы для формирования стратегии сохранения эндогенных механизмов кардиопротекции у пожилых пациентов путем применения дозированных физических нагрузок и диеты. Известно, что некоторые медикаментозные препараты — дипиридамол, эпросартан, препараты группы эстрогенов [42–44] способны индуцировать, или усиливать состояние ИП, что вселяет оптимизм для возможного использования в будущем новой стратегии профилактики и лечения состояния миокарда, связанных с его ишемией и повреждением.

В ряде исследований было показано, что благоприятное влияние ПС на течение ИМ было менее выраженным или отсутствовало у лиц женского пола [45, 46], у пациентов с наличием гипертрофии миокарда ЛЖ [47], а также у больных с сопутствующим СД [48] и принимающих препараты сульфонилмочевины [49].

Особый интерес исследователей к данной группе лекарственных средств связан с механизмом их действия: блокадой АТФ-зависимых калиевых каналов, расположенных в митохондриях кар-

диомиоцитов. Было обнаружено, что активация именно этих каналов является ключевым моментом (“конечной точкой”) развития внутриклеточных механизмов феномена ИП в миокарде [17]. Вместе с тем, однозначного ответа на вопрос о влиянии как СД, так и пероральных сахароснижающих препаратов на феномен ИП в настоящее время нет, что стимулирует проведение дальнейших исследований. Каким образом препараты группы сульфонилмочевины влияют на механизмы адаптации к ишемии? Вероятно, ответ на этот вопрос позволит найти новые подходы к тактике лечения больных СД в сочетании с ишемической болезнью сердца [50].

Таким образом, многочисленные литературные данные, в т.ч. собственные, показали, что ПС является спонтанным фактором защиты миокарда от ишемии-реперфузии, оказывает положительное влияние на размер ИМ, восстановление сократи-

тельной функции ЛЖ, эффективность ТЛТ, развитие ЖА, а также исход ИМ. В тоже время доказано отсутствие защитных эффектов ПС у больных ИМ, страдающих СД, и негативное влияние некоторых сахароснижающих препаратов на механизмы эндотенной кардиопротекции. Вызывают также дискуссию вопросы положительного влияния ПС у пациентов пожилого и старческого возрастов. Клиническая значимость ПС изучена недостаточно, а применение ее кардиопротективных эффектов в клинической практике остается неясным. Однако анамнестические данные о ПС могут быть использованы в качестве дополнительного критерия стратификации риска развития госпитальных осложнений у больных ИМ, а также определения прогноза заболевания. В то же время у больных ИМ >65 лет и у лиц женского пола не следует ожидать реализации кардиопротективных эффектов ПС.

## Литература

- Ottani F, Galli M, Zerboni S, Galvani M. Prodromal angina limits infarct size in the setting of acute anterior myocardial infarction treated with primary percutaneous intervention. *JACC* 2005; 45 (9): 1545–7.
- Chernov SA. Unstable angina: Pathogenesis and treatment. *Russ J Cardiol* 2002; 1:6–10. Russian (Чернов С. А. Нестабильная стенокардия: особенности патогенеза и лечения. *Российский кардиологический журнал* 2002; 1: 6–10).
- Abe Y. Effect of Preinfarction Angina on Heart Rate Variability in the Early Phase of the First Anterior Wall Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2002; 66: 431–4.
- Cupples LA, Gagnon DR, Wong ND, et al. Pre-existing cardiovascular conditions and long term prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125: 863–72.
- Gheeraert PJ, Henriques J, Buyzere M, et al. Preinfarction Angina Protects Against Out-of-Hospital Ventricular Fibrillation in Patients with Acute Occlusion of the Left Coronary Artery. *JACC* 2001; 38: 1369–74.
- Papadopoulos CE, Zioutas DG, Giannakoulas GA, et al. Beneficial effect of ischemic preconditioning on post-infarction left ventricular remodeling and global left ventricular function. *Cardiovasc Res* 2011; 12 (5): 286–91.
- Maruhashi T, Ishihara M, Inoue I, et al. Effect of Prodromal Angina on the Infarct Progression in Patients With First ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2010; 74 (8): 1651–7.
- Todosiychuk VV, Kuznetsov VA. Clinical aspects of the phenomenon of ischemic preconditioning myocardium. In: *Coronary and heart failure*. Tomsk: STT; 2005. pp. 169–78. Russian (Тодосийчук В. В., Кузнецов В. А. Клинические аспекты феномена ишемического preconditioning миокарда. В кн: *Коронарная и сердечная недостаточность*. Томск: STT 2005; 169–78).
- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124–36.
- Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 2003; 83: 1113–51.
- Rezkalla S, Kloner R. Preconditioning in humans. *Heart Fail Rev* 2007; 12 (3–4): 201–6.
- Churchill EN, Ferreira JC, Brum PC, et al. Ischaemic preconditioning improves proteasomal activity and increases the degradation of deltaPKC during reperfusion. *Cardiovasc Res* 2010; 85 (2): 385–94.
- Abete P, Testa C, Cacciatore F, et al. Ischemic Preconditioning in the Younger and Aged Heart. *Aging and Disease* 2011; 2: 138–48.
- Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic. *www.thelancet.com* / [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60916-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60916-7) (22 October 2012)
- Baczko I, Husti Z, Lang V, et al. Sarcolemmal KATP channel modulators and cardiac arrhythmias. *Curr Med Chem* 2011; 18 (24): 3640–61.
- Lupanov VP, Maksimenko AV. The protective ischemia in cardiology. Forms of conditioning infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10 (1): 111–9. Russian (Лупанов В. П., Максименко А. В. Протективная ишемия в кардиологии. *Формы кондиционирования миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10 (1): 111–9).
- Minamino T. Cardioprotection From Ischemia/Reperfusion Injury. *Circulation* 2012; 76: 1074–82.
- Lamendola P, Monaco AD, Barone L, et al. Mechanisms of myocardial cell protection from ischemia/reperfusion injury and potential clinical implications. *Ital Cardiol* 2009; 10: 28–36.
- Perrilli MG, Pagliaro P, Penna C. Ischemia/reperfusion injury and cardioprotective mechanisms: Role of mitochondria and reactive oxygen species. *World J Cardiol* 2011; 3 (6): 186–200.
- Lønborg J, Kelbæk H, Vejstrup N, et al. Influence of pre-infarction angina, collateral flow, and pre-procedural TIMI flow on myocardial salvage index by cardiac magnetic resonance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13 (5): 433–43.
- Braunwald E. Acute myocardial infarction — the value of being prepared. *N Engl J Med* 1996; 334: 51–2.
- Yamagishi H, Akioka K, Hirata K, et al. Effects of preinfarction angina on myocardial injury in patients with acute myocardial infarction: a study with resting 123I-BMIPP and 201Tl myocardial SPECT. *J Nucl Med* 2000; 41: 830–6.
- Andreotti F, Pasceri V, Hackett DR, et al. Preinfarction angina as a predictor of more rapid coronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 334:7–12.
- Evrengul H, Celek T, Tanriverdi H, et al. The effect of preinfarction angina on clinical reperfusion time in patients with acute myocardial infarction receiving successful thrombolytic therapy. *Can J Cardiol* 2005; 21 (11): 915–20.
- Scalone G, Coviello I, Barone L, et al. Brief low-workload myocardial ischaemia induces protection against exercise-related increase of platelet reactivity in patients with coronary artery disease. *Heart* 2010; 96 (4):263–8.
- Kloner RA, Przyklenk K, Shook T, Cannon CP. Protection conferred by preinfarction angina is manifest in the aged heart: evidence from the TIMI-4 trial. *J Thrombolysis* 1998; 6: 89–92.
- Barbagelata A, Califf RM, Sgarbossa EB, et al. Prognostic value of predischARGE electrocardiographic measurement of infarct size after thrombolysis: insights from GUSTO I Economics and Quality of Life substudy. *Am Heart J* 2004; 148 (5): 795–802.
- Muller DW, Topol EJ, Califf RM, et al. Relationship between antecedent angina pectoris and short-term prognosis after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1990; 119: 224–31.
- Lorgis L, Gudjoncik A, Richard C, et al. Pre-Infarction Angina and Outcomes in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Data from the RICO Survey. *PLoS ONE* 7 (12): e48513. doi:10.1371/journal.pone.0048513 (18 December 2012).
- Iglesias-Garriz I, Fernández-Vazquez F, Perez A, et al. Preinfarction angina limits myocardial infarction size in nondiabetic patients treated with primary coronary angioplasty. *Chest* 2005; 127 (4): 1116–21.
- Papadopoulos CE, Karvounis HI, Parharidis GE, Louridas GE. Multiple episodes if ischemic preconditioning are not associated with loss of benefit: Preliminary clinical experience. *Can J Cardiol* 2005; 21 (14): 1291–5.
- Reiter R, Henry TD, Traverse JH. Preinfarction Angina Reduces Infarct Size in ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6 (1): 52–8.

33. Pak YuA, Lykasova EA, Todosiychuk VV, Kuznetsov VA. Effect of preinfarction angina on hospital period in patients with myocardial infarction. *Heart* 2009; 8 (4): 218–20. Russian (Пак Ю. А., Лыкасова Е. А., Тодосийчук В. В., Кузнецов В. А. Влияние прединфарктной стенокардии на течение госпитального периода у больных инфарктом миокарда. *Сердце* 2009; 8 (4): 218–20).
34. Papadopoulos CE, Karvounis HI, Parharidis GE, Louridas GE. Preconditioning Reduces QTc Value in Patients with First Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI). *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8 (4): 275–83.
35. Todosiychuk VV, Kuznetsov VA, Nochrina OYu, et al. The phenomenon of ischemic preconditioning, ventricular arrhythmias and interval QT dispersion: evaluation by paired treadmill tests. *Herald arrhythmology* 2005; 39: 28–30. Russian (Тодосийчук В. В., Кузнецов В. А., Нохрина О. Ю. и др. Феномен ишемического preconditionирования миокарда, желудочковая экстрасистолия и дисперсия интервала QT: оценка методом парных тредмил-тестов. *Вестник аритмологии* 2005; 39: 28–30).
36. Lykasova EA, Pak YuA, Todosiychuk VV, Kuznetsov VA. Effect of preinfarction angina on the arrhythmias in acute myocardial infarction: assessment by Holter monitoring. *Herald arrhythmology* 2008; 50: 27–31. Russian (Лыкасова Е. А., Пак Ю. А., Тодосийчук В. В., Кузнецов В. А. Влияние наличия предынфарктной стенокардии на аритмии в остром периоде инфаркта миокарда: оценка методом Холтеровского мониторирования. *Вестник аритмологии* 2008; 50: 27–31).
37. Tamura A, Shinozaki K, Watanabe T, et al. Effect of Preinfarction Angina Pectoris on Myocardial Blush Grade After Reperfusion in First Anterior Wall Acute Myocardial Infarction. *Circ J* 2006; 70: 698–702.
38. Mladenovic ZT, Angelkov-Ristic A, Tavciovski D, et al. The cardioprotective role of preinfarction angina as shown in outcomes of patients after first myocardial infarction. *Tex Heart Inst J* 2008; 35 (4): 413–8.
39. Colonna P, Cadeddu C, Montisci R, et al. Reduced microvascular and myocardial damage in patients with acute myocardial infarction and preinfarction angina. *Am Heart J* 2002; 144: 796–803.
40. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al. Effect of preinfarction angina pectoris on outcome in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty (results from the Myocardial Infarction Registry [MIR]). *Am J Cardiol* 2001; 87: 1–6.
41. Zhang Q, Zhang RY, Zhu TQ, et al. Impact of angina prior to acute ST-elevation myocardial infarction on short-term outcomes after primary percutaneous coronary intervention: results from the Shanghai Registry of Acute Coronary Syndrome (SRACE). *Chin Med J* 2012; 125: 977–82.
42. Cohen MV, Downey JM. Oestrogen plays a permissive role in cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2008; 79 (3): 353–4.
43. Todosiychuk VV, Kuznetsov VA. Myocardial ischemic preconditioning (pathophysiological and clinical aspects). Tyumen.: Prospect 2005; 148p. Russian (Тодосийчук В. В., Кузнецов В. А. Ишемическое preconditionирование миокарда (патофизиологические и клинические аспекты). Тюмень: Проспект 2005; 148с).
44. Todosiychuk VV, Kuznetsov VA. Effect of dipyridamole on ischemic preconditioning in patients with coronary artery disease by paired bicycle exercise tests. *Cardiology* 2005; 9: 23–5. Russian (Тодосийчук В. В., Кузнецов В. А. Влияние дипиридамола на феномен ишемического preconditionирования у больных ишемической болезнью сердца при проведении парных велоэргометров. *Кардиология* 2005; 9: 23–5).
45. Mehilli J, Ndrepepa G, Kastrati A, et al. Gender and Myocardial Salvage After Reperfusion Treatment in Acute Myocardial Infarction. *JACC* 2005; 45: 828–31.
46. Hosokawa S, Hiasa Y, Murakami N, et al. The impact of gender difference on the effects of preinfarction angina on microvascular damage with reperfused myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2010; 33 (7): 412–7.
47. Takeuchi T, Ishii Y, Kikuchi K, Hasebe N. Ischemic Preconditioning Effect of Prodromal Angina Is Attenuated in Acute Myocardial Infarction Patients With Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation* 2011; 75: 1192–9.
48. Jiménez-Navarro MF, Muñoz-García A, Ramirez-Marrero MA, et al. Preinfarction angina prior to first myocardial infarction does not influence long-term prognosis: a retrospective study with subgroup analysis in elderly and diabetic patients. *Clin Cardiol* 2009; 32 (9): 62–5.
49. Forlani S, Tomai F, De Paulis R, et al. Preoperative shift from glibenclamide to insulin is cardioprotective in diabetic patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Surg* 2004; 45: 117–22.
50. Lefer DJ, Nichols CG, Coetzee WA. Sulfonyleurea receptor 1 subunits of ATP-sensitive potassium channels and myocardial ischemia/reperfusion injury. *Trends Cardiovasc Med* 2009; 19 (2): 61–7.