

Александров Андрей Алексеевич

- 1971-1973 — ординатор
- 1973-1976 — младший научный сотрудник
- 1990 — профессор
- В настоящее время — заведующий кардиологическим отделением Эндокринологического научного центра РАМН

МИКРОСОСУДИСТАЯ ИШЕМИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: РОЛЬ СТАТИНОВ

Александров Ан. А¹, Чукаева И.И.²

Эндокринологический научный центр РАМН¹, Российский государственный медицинский университет², Москва

По данным кардиологического отделения ЭНЦ РАМН, среди больных сахарным диабетом 2 типа без клинических признаков ИБС, примерно у 31% пациентов нарушения сегментарной сократимости левого желудочка сердца при нагрузке возникают на фоне ангиографически не измененных эпикардиальных коронарных артерий сердца (рис.1). Чреспищеводная доплерографическая оценка коронарного резерва с дипиридамолом свидетельствует, что у большинства из этих больных коронарный резерв значительно снижен.

Выраженное снижение коронарного резерва в связи с патологией микрососудистого циркуляторного русла миокарда является характерной чертой ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа [1-3]. По данным позитрон-эмиссионной томографии коронарный резерв у больных сахарным диабетом 2 типа даже при отсутствии атеросклеротического поражения основных коронарных артерий на 37% ниже, чем соответствующий показатель у здоровых лиц того же возраста. При этом степень снижения коронарного резерва достоверно связана с уровнем глюкозы натощак и концентрацией в крови HbA1c и не зависит от липидного профиля крови. Снижение коронарного резерва у больных сахарным диабетом тем сильнее выражено, чем более выраже-

ны у них другие проявления микроангиопатии, в частности, ретинопатия [4].

Изолированное поражение микрососудистого русла миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа встречается достаточно часто.

Миокардиальная ишемия в результате первичной микрососудистой впервые была описана в 1973 году R. Argobogas и M.G. Bourassa. Авторами была выделена отдельная группа больных, у которых развивались типичные стенокардитические боли в грудной клетке при нагрузке, несмотря на ангиографически нормальные эпикардиальные коронарные артерии сердца. При этом у больных отмечалась выраженная депрессия интервала сегмента ST на ЭКГ, а введение эрготомина не провоцировало у них развитие коронарного спазма. Кроме того у больных отсутствовали сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, которые могли бы вызвать появление вторичной стенокардии. Авторы назвали подобную клиническую ситуацию кардиальным синдромом X [5, 6].

Наличие первичных нарушений кровотока в микроциркуляторном русле миокарда у больных с кардиальным синдромом X впоследствии было неоднократно подтверждено с помощью рентгеноденситометрических исследований [7], инвазивного изучения скорости кровотока в коронарном синусе [8], ви-

зуализации кровотока с помощью ядерно-магнитного резонанса [9] и радиоизотопных методов [10]. Повышение содержания лактата в коронарном синусе при физической нагрузке доказывало, что у пациентов с синдромом Х нарушение перфузии миокарда действительно приводит к развитию ишемии миокарда [7]. В результате некоторые авторы при описании больных с кардиальным синдромом Х стали использовать термин «микрососудистая стенокардия» [8]. Чем чаще стала проводиться коронарография больным с классической клиникой ИБС, тем чаще врачи стали сталкиваться с наличием кардиального синдрома Х [7].

К настоящему времени явные нарушения коронарного кровотока при ангиографически нормальных коронарных артериях сердца обнаружены не только у больных с кардиальным синдромом Х. Они характерны для больных с такой сердечно-сосудистой патологией как застойная сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь, кардиомиопатии. Интересно, что у больных с ишемической болезнью сердца значительные нарушения микроциркуляции обнаружены в зонах миокарда, снабжаемых ангиографически интактными коронарными артериями [11]. Очевидно, что эти микроциркуляторные нарушения не вызваны наличием вышерасположенной окклюзии и их развитие связано с действием какого-то другого патофизиологического механизма. Особенно часто нарушения микроциркуляции при ангиографически нормальных коронарных сосудах отмечаются у больных сахарным диабетом, женщин и пожилых больных [12].

Клиническая значимость выявляемых нарушений коронарной микроциркуляции стала очевидной после публикации результатов исследований DEBATE I, DEBATE II [13,14,15] и DESTINI [16]. Эти исследования были посвящены оценке результатов чрескожной ангиопластики коронарных сосудов у больных с ишемической болезнью сердца. Уникальность данных исследований заключалась в том, что одновременно с баллонной ангиопластикой или постановкой стента в месте окклюзии у больных в зоне вмешательства производилось измерение скорости базального и стимулированного кровотока. Их соотношение характеризует резерв коронарного кровообращения [17].

Результаты исследований DEBATE I, DEBATE II и DESTINI показали, что адекватное расширение стенозированной коронарной артерии у большого процента больных не может само по себе однозначно гарантировать хорошие отдаленные клинические результаты вмешательства [13-16]. Оказалось, что длительный сердечно-сосудистый прогноз этих больных в значительной мере зависит от того, насколько восстановление просвета стенозированной артерии улучшает кровоток на уровне микроциркуляции. Эти

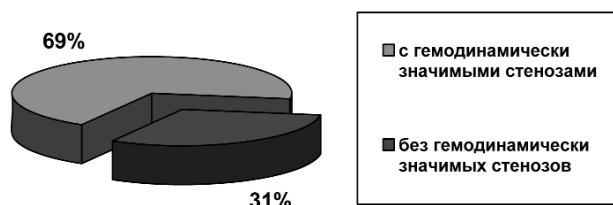


Рис. 1 Частота гемодинамически значимых поражений коронарных эпикардиальных артерий сердца (по данным коронарной ангиографии) у больных сахарным диабетом 2 типа с наличием нагрузочных нарушений сегментарной сократимости левого желудочка (по данным стресс-ЭхоКГ). Александров Ан.А. и соавторы (личное наблюдение), ЭНЦ РАМН, кардиологическое отделение, 2003 г.

данные подчеркивают, что степень сохраняющихся нарушений микроциркуляции остается ключевым звеном, определяющим в последующем клиническое состояние больных и их долговременный прогноз. Таким образом, величина коронарного резерва оказалась независимым предиктором риска развития серьезных кардиальных осложнений [18].

Клинические и экспериментальные исследования последних 10 лет показали, что выраженные функциональные нарушения микрососудистого русла в виде снижения коронарного резерва отмечаются уже на ранних стадиях сахарного диабета, задолго до появления тощачковой гипергликемии [19]. Более того, пионерские работы Tooke с соавт. [20] показали, что многие нарушения микроциркуляции присутствуют уже при нормогликемической фазе инсулинорезистентности. Установлено, что различные состояния, связанные с нормогликемической инсулинорезистентностью (пожилой возраст, курение, акромегалия, низкий вес при рождении, талассемия, послеоперационный период и т.д.), характеризуются наличием микроциркуляторных нарушений.

С одной стороны, эти нарушения не достигают выраженности классических микроангиопатий, выявляемых при диабетической ретинопатии или нефропатии [2,3]. С другой стороны, раннее появление утолщения базальной мембраны капилляров лимитирует их вазореактивные способности, препятствуя развитию адекватной функциональной гиперемии. Уже сейчас функциональная микроангиопатия некоторыми авторами рассматривается как составная часть метаболического синдрома [21,22].

Последние работы показали, что присоединение гипергликемии утяжеляет расстройства микроциркуляции, переводя их с функционального на морфологический уровень. В настоящее время все более утверждается точка зрения, что микроциркуляторная дисфункция появляется одновременно с развитием инсулинорезистентности [20,23,24]. При переходе инсулинорезистентности в явный диабет функцио-

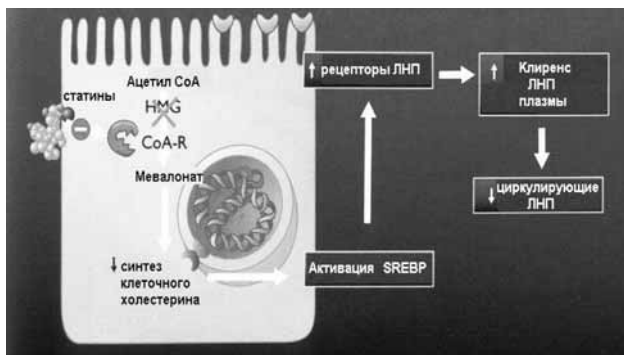


Рис. 2. Молекулярные механизмы действия статинов.

нальные микроциркуляторные нарушения переходят в структурные изменения, делая их практически необратимыми [25,2,3].

Теоретически, медикаментозное воздействие на коронарный резерв может основываться на применении различных лекарственных средств. Особое место среди них занимают такие группы препаратов, «нормализующих» функции эндотелиальных клеток, как статины и АПФ-ингибиторы. Представляется, что специфический интерес в данном случае вызывают статины. Во-первых, статины за счет гиполипидемического действия уменьшают атеросклеротическое поражение эпикардиальных артерий сердца (рис. 2). В данном случае это имеет особое значение, так как появление гемодинамически значимого стенозирования больших коронарных сосудов резко ухудшает прогноз у больных с «микрососудистой ишемией» [26]. Во-вторых, эти препараты препятствуют распаду «взрывающихся» атеросклеротических бляшек в крупных эпикардиальных сосудах, что помогает блокировать механизмы эмболического выключения микроциркуляторной цепи. Кроме того, снижая количество холестерина ЛПНП, они прямо воздействуют на баланс вазодилатирующих и вазоспастических субстанций. Известно, что эндотелий-зависимая дилатация коронарных артерий человека прямо зависит от количества окисленных ЛПНП. Воздействуя на специфические рецепторы (LOX-1), эти липопротеиды уменьшают экспрессию эндотелиальной синтетазы оксида азота и нарушают эпителиальный синтез NO.

Статины, уменьшая чувствительность липидов к окислению и уменьшая экспрессию LOX-1 рецепторов, препятствуют нарушениям синтеза NO-основного эндотелиального вазодилатора. К тому же окисленные ЛПНП увеличивают экспрессию и освобождение из эндотелия воспалительных клеток эндотелина, обладающего выраженным вазоконстрикторным действием. Статины препятствуют вазоконстрикции, снижая экспрессию пре-про эндотелин mRNA в эндотелии сосудов (рис. 3).

Окислительный стресс и воспаление драматически увеличивают повреждение эндотелиальных клеток. Статины препятствуют развитию этих процес-

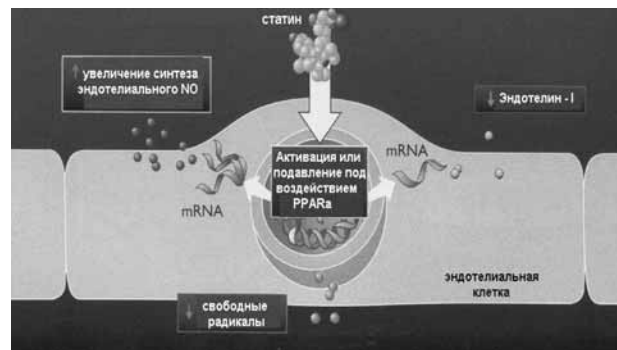


Рис. 3. Сосудистые эффекты статинов.

сов. Снижение под влиянием статинов уровня супероксид-радикалов мало связано с их влиянием на ЛПНП. Показано, что статины снижают ангиотензин II-зависимую генерацию свободных радикалов сосудистыми гладкомышечными клетками и полиморфнонуклеарными клетками, подавляя NADPH оксидазные субединицы p22phox и p47phx. Уменьшению окислительного стресса способствует свойство статинов увеличивать активность антиоксиданта параоксаназы, ассоциированного с ЛПВП.

Кроме того, снижая экспрессию рецептора LOX-1, статины уменьшают стимуляцию окисленными ЛПНП выделения ядерного фактора-каппа Б (NF-κB) - главного регулятора воспалительного ответа клеток.

Холестерин-независимые эффекты статинов связаны с индуцированием угнетения Rho/Rho киназы. Необходимым этапом активации Rho является посттрансляционное присоединение геранилгеранола (рис 4). Статины подавляют формирование изопреноидных продуктов холестеринного биосинтеза, каковым является геранилгеранол и, таким образом, подавляют активность Rho/Rho киназы. Процессы, запускаемые Rho-киназой, играют центральную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и гиперспазмировании сосудистых гладкомышечных клеток. Экспрессия и активность эндотелиальной NO-синтетазы угнетается Rho/Rho киназой, и это угнетение блокируется статинами. Внутрикoronарное введение ингибитора Rho-киназы больным с «микрососудистой стенокардией» ликвидирует стенокардитические приступы, депрессию ST и продукцию лактата при инфузии ацетилхолина. Таким образом, подавление статинами формирования промежуточных продуктов биосинтеза холестерина способствует ликвидации сосудистого вазоспазма. В результате холестерин-независимый эффект статинов может оказаться полезным для лечения микрососудистых расстройств [27].

Адекватное клиническое подтверждение благоприятного воздействия статинов на показатели микроциркуляции были недавно получены при исследовании 40 больных с кардиальным синдромом X [28]. Больные были весьма тщательно отобраны. У всех

был подтвержден кардиальный синдром Х, причем такие заболевания как артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка сердца, сахарный диабет были исключены из-за известного воздействия этих состояний на микрососудистую циркуляцию. Ни у кого из включенных исследуемых больных не было повышенного уровня холестерина и ангиографических данных за наличие коронарного атеросклероза.

Обследованные больные – преимущественно женщины средних лет, которые не нуждались в проведении холестерин-снижающей терапии по критериям экспертных рекомендаций. Больные были рандомизированы для терапии провастатином (40мг/день) или плацебо. Через 3 месяца терапии больные, леченные провастатином, имели снижение концентраций холестерина-ЛПНП на 16%. Других значительных изменений в уровне липидов отмечено не было. Терапия статинами привела к значительному улучшению кровотоков-обусловленной вазодилатации, длительности нагрузочного теста и времени до снижения депрессии интервала ST. У 26% больных, леченных статинами, приступы стенокардии полностью исчезли. Шестимесячный прием статина привел к достоверному улучшению микроциркуляторного резерва.

Аналогичный эффект статинов у больных кардиальным синдромом-Х в сочетании с гиперхолестеринемией обнаружили Fabian E. и Varga A et al. [29]. Применение симвастатина эффективно улучшало эндотелий-зависимую вазодилатацию и ликвидировало стенокардию напряжения у этих больных.

Особенно интересны результаты применения статинов у больных, подвергшихся ангиопластике коронарных артерий сердца по поводу ИБС.

Терапия статинами привела к существенному (на 22%) снижению риска развития осложнений – таких, как коронарная смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия [30]. Интересно, что применение статинов после ангиопластики снижало на 47% риск осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. В сопоставимой по тяжести коронарного поражения группе лиц без диабета улучшение было также значительным, но не превышало 33% [30]. Хотя данное исследование не сопровождалось специальными исследованиями коронарного резерва, полученные результаты могут рассматриваться как еще одно косвенное подтверждение благоприятного воздействия статинов на функцию микрососудистого коронарного русла.

Снижение осложнений после стентирования при применении статинов связывают с уменьшением под их воздействием проявлений воспалительного процесса [31].

Есть основания полагать, что выраженность воздействия статинов на микроциркуляторное русло не-

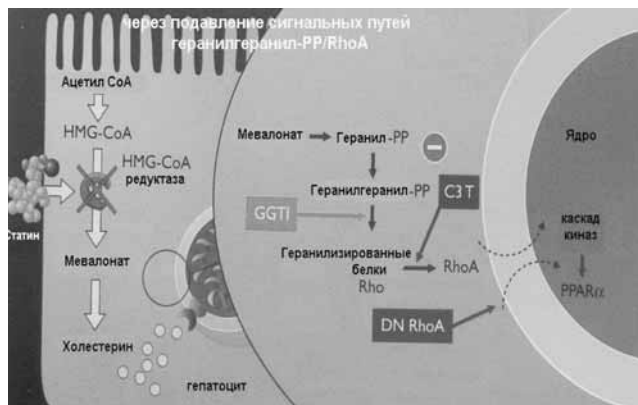


Рис. 3. Влияние статинов на активность PPARα-рецепторов.

одинакова у различных препаратов этой группы. В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом прямом сравнительном исследовании PROVE-IT у 4162 больных с острым инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией сравнивалось воздействие 40 мг/сутки провастатина и 80 мг/сутки аторвастатина на развитие сердечно-сосудистых осложнений. Оказалось, что аторвастатин достоверно более выражено улучшает выживаемость больных с острым коронарным синдромом, чем правастатин. При этом благоприятное воздействие аторвастатина можно было обнаружить уже через 30 дней от начала лечения. Столь быстрый клинический эффект трудно связать с гипوليцидемическим действием препарата. Скорее, это – проявление влияния препарата на тканевые воспалительные процессы, резко активизированные у больных острым коронарным синдромом и неблагоприятно воздействующие на уровень миокардиальной микрососудистой циркуляции. Наиболее выражены эти нарушения у больных сахарным диабетом.

Нет сомнения в том, что изучение взаимодействия статинов и микроциркуляторного русла у больных сахарным диабетом особенно актуально и перспективно. Эти больные уже сейчас составляют 25-30% больных ишемической болезнью сердца, в том числе подвергающихся оперативному лечению. Учитывая рост заболеваемости сахарным диабетом, вряд ли можно ожидать уменьшения процента подобных больных. По экспертным оценкам, наоборот, в ближайшем будущем их количество резко возрастет. И уже сейчас надо готовиться к ответам на вопросы о возможности и эффективности раннего применения статинов для профилактики поражения микрососудистого русла при 1 типе сахарного диабета у молодых людей. Известно, что у детей пока применение этой группы лекарственных средств не рекомендовано.

У больных 2 типом сахарного диабета рекомендация по приему статинов хорошо известна. Снижение под влиянием симвастатина уровня воспалительных маркеров у больных сахарным диабетом 2 типа описа-

но недавно российскими исследователями [32]. Таким образом, применение этого препарата для воздействия на микроциркуляторный резерв миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа, перенесших ангиопластику коронарных сосудов, представляется вполне целесообразным.

Особый контингент для раннего применения статинов в целях микрососудистой профилактики могут

составить лица с ожирением, артериальной гипертензией, низким весом при рождении, женщины с поликистозом яичников. Всем им грозит развитие сахарного диабета. У всех высок риск развития нарушения коронарной микрососудистой циркуляции еще на стадии нормогликемической гиперинсулинемии. Смогут ли им помочь статины — вопрос ближайшего будущего.

Литература

1. Meyer C, Schwaiger M. Myocardial blood flow and glucose metabolism in diabetes mellitus // *Am J Cardiol.* - 1997.-Vol. 80 (3A).-P. 94A-101A.
2. Wiernsperger N, Bouskela E. Microcirculation: a preferred target for metformin looking beyond glycaemic control // *J. Expert Opin Pharmacother.* - 2003.-Vol.4.-P.525-32.
3. Wiernsperger N.F., Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication // *Diabetes Metab* -2003- Vol.23- P. 6S77-6S87.
4. Kalliokoski KK, Nuutila P., Laine H. et al. Myocardial perfusion and perfusion reserve in endurance-trained men // *Med. Sci Sports Exerc.* -2002-Jun Vol.34(6)- P.948-53.
5. Kemp HK Jr. Syndrome-X revisited // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1991.- Vol.17.- P.507-8.
6. Rosenson R.S. Statin therapy: new therapy for cardiac microvascular dysfunction // *Eur. Heart J.* - 2003- Vol.24- P.1993-1994.
7. Васильева У.Ю., Скрыпник Д.И., Артамонова Ю.В. и др. Кардиальный синдром X. Бюллетень НЦССХ им.А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. Креативная кардиология. Новые технологии в диагностике и лечении заболеваний сердца. 2004. - Том 5, №3. - С. 134-139.
8. Cannon R.O., Epstein S.E. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries // *Amer. J. Cardiol.* - 1988.-Vol. 61.- P. 1338.
9. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging // *N. Engl. J. Med.* - 2002.-Vol. 346.- P.1948 — 53.
10. Hsu H.B., Shiau Y.C., Kao A et al. Technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion single photon emission computed tomography in syndrome X: A preliminary report // *Jap.Heart J.* - 2003.- Vol. 44, № 2. -P.153-162.
11. L'Abbate A, Sambucetti G., Haunso S et al. Methods for evaluating coronary microvasculature in humans // *J. Eur. Heart.* - 1999.- Vol.20.- P. 1300-1313
12. Kern MJ. Focus for the new millennium: diffuse coronary artery disease and physiologic measurements of severity // *ACC Current J. Review.* - 2000.- March/April.- P. 13-9.
13. DiMario C, Moses JW, Anderson TJ et al. Randomize comparison of elective stent implantation and coronary balloon angioplasty guided by online quantitative angiograph and intracoronary Doppler // *J. Circulation.* - 2000.- Vol. 102.- P. 2930-7.
14. Serruys PW, de Bruyne B, Carlier S et al. Randomize -comparison of primary stenting and provisional balloon angioplasty guided by flow velocity measurement // *J. Circulation.* - 2000.- Vol. 102.- P. 2938-44.
15. Albertal M., Regar E, Van Langenhove G et al. on behalf of the DEBATE investigators. Flow velocity and predictors of suboptimal coronary flow velocity reserve after coronary balloon angioplasty // *J. Eur. Heart* - 2002Vol. 23.- P. 133-8.
16. Nishida T, Di Mario C, Kern MJ et al. Impact of final coronary flow velocity reserve on late outcome following stent implantation // *J. Eur. Heart* 2002.-Vol. 23.-P. 331-40.
17. Brener S.J., Topol E.J.. Epicardial versus microcirculatory dissociation. // *Eur. Heart J.* - 2002.-Vol.23.- P.274-276.
18. Dupouy P, Pelle a, Aarot P et al. Physiologically guided «; angioplasty in support to a provisional stenting strategy: (immediate and six-month outcome. // *J Cardiovasc Interven.* - 2000.-Vol. 49.-P. 369-75.
19. Yu Y, Ohmori K, Kondo I et al. Correlation of functional and structural alterations of the coronary arterioles during development of type II diabetes mellitus in rats // *J. Cardiovasc. Res.* - 2002.-Vol. 56.-P. 303.
20. Jaap AJ, Tooke JE. Pathophysiology of microvascular disease in noninsulin-dependent diabetes // *J. Clin. Sci.* - 1995.-Vol.89.-P. 3-12.
21. Baron AD. Insulin resistance and vascular function.//*J.Diabetes Complic.*-2002.-Vol.16.-P.92-102.
22. Wiernsperger N. Defects in microvascular haemodynamics during prediabetes contributor or epiphenomenon? // *J. Diabetologia.* - 2000.-Vol. 43.-P.1439-48.
23. Caballero AE, Arora S, Saouaf R, et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes // *J. Diabetes.* - 1999-Vol.48.- P.1856-62.
24. Irving RJ, Walker BR, Noon JP et al. Microvascular correlates of blood pressure, plasma glucose, an insulin resistance in health // *J. Cardiovasc Res.* -2002.-Vol.-53.-P. 271-6.
25. Tooke JE, Goh KL. Endotheliopathy precedes type 2 diabetes // *J.Diabetes Care.*-1998.-Vol. 21.-P.2047-9.
26. Lichtlen PR, Bargheer K.,Wenzlaff P. Long-term prognosis of patients with anginalike chest pain and normal coronary angiographic findings // *J. Amer. Coll. Cardiol.* -1995. -Vol. 25, № 5. - P.1013-1018.
27. Rosenson R.S. Statin therapy: new therapy for cardiac microvascular dysfunction // *Eur. Heart J.* - 2003- Vol.24-P.1993-1994.
28. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O et al. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X // *Eur. Heart J.* - 2003.- Vol. 24.- P. 1999-2005.
29. Fabian E, Varga A. Effect of simvastatin therapy on endothelial function of hypercholesteremic patients with syndrome-X // *Orv. Het. J.* - 2002. - Vol.143. - P.2067-71.
30. Lee CH, de Feyter P, SerruysPW et al. Beneficial effects of fluvastatin following percutaneous coronary intervention in patients with unstable and stable angina: results from the Lescol intervention prevention study (LIPS) // *Heart* -2004- Vol.90-P.1156-1161.
31. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB et al. Initiation of statin therapy immediately after stent implantation: profound benefit in patients with acute coronary syndromes (Abstr) // *J. Circulation.* - 2000- P. 244.
32. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Суслов Т.Е. и др. Журавлева О.А. Исследования клинической эффективности гиполипидемической терапии симвастатином у больных сахарным диабетом, получающих комбинированную антигипертензивную терапию // *РМЖ*, 2005, 12.