

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНАЯ ИШЕМИЯ И СТАТИНЫ: УРОКИ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ КАРДИОЛОГИИ

Ан. А. Александров, И.И. Чукаева

Отдел кардиологии Эндокринологического научного центра РАМН, Москва

Микроциркуляторная ишемия и статины: уроки интервенционной кардиологии

Ан. А. Александров, И.И. Чукаева

Отдел кардиологии Эндокринологического научного центра РАМН, Москва

Обзор посвящен современным представлениям о патогенезе микроциркуляторной ишемии. Согласно приведенным данным, микрососудистая дисфункция имеет место у различных категорий больных, в том числе больных с кардиальным синдромом X, сахарным диабетом, коронарной болезнью сердца. У больных ишемической болезнью сердца после транслюминальной ангиопластики микрососудистая дисфункция становится причиной развития феномена «non-reflow» («невосстанавливающегося кровотока»), что обуславливает низкую эффективность вмешательств по реваскуляризации миокарда. Особое внимание уделено результатам исследований эффективности статинов по коррекции микрососудистой дисфункции у различных категорий больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, микроциркуляторная ишемия, транслюминальная ангиопластика, статины

РФК 2007; 1: 48–54

Microcirculatory ischemia and statins: lessons of intervention cardiology

An. A. Alexandrov, I. I. Tchukaeva

Department of Cardiology, Endocrinology Scientific Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Review is devoted to the pathogenesis of microcirculatory ischemia. Microcirculatory dysfunction has been identified in different groups of patients including syndrome X, diabetes mellitus 2 type, coronary heart disease. In coronary patients after transluminal angioplasty microcirculatory dysfunction is the reason of phenomenon of “non-reflow”. In result the procedure of revascularization is less effective. Therapy by statins can be beneficial for patients with microcirculatory ischemia.

Key words: ischemic heart disease, microcirculatory ischemia, transluminal angioplasty, statins

Rational. Pharmacother. Cardiol. 2007; 1: 48–54

Наступление эры тромболитика, коронарной хирургии и интервенционной кардиологии сделало клинической реальностью возможность восстановления нарушенного кровотока в эпикардиальных коронарных артериях у абсолютного большинства больных с окклюзией коронарных сосудов [1]. Вопреки ожиданиям, ликвидация окклюзии эпикардиальных артерий не привела к окончательному решению проблемы ишемизации миокарда. У ряда больных, доля которых колеблется от 9 до 40% от всех больных, подвергшихся восстановлению кровотока в эпикардиальных коронарных артериях, сохраняются признаки ишемизации миокарда. Клинически это проявляется сохранением приступов стенокардии, появлением симптомов недостаточности кровообращения, желудочковыми аритмиями [2–4]. Отмечается также сохранение или увеличение подъема сегмента ST и даже появление новых зубцов Q на ЭКГ [5]. На ЭхоКГ определяются локальные нарушения сегментарной сократимости ишемизированного миокарда.

Причину этого феномена связывают с тем, что при возникновении окклюзии коронарной артерии в нижерасположенных артериолах и капиллярах развиваются патологические изменения. После ликвидации окклюзии изменения в микрососудистом русле

сохраняются, и тканевой кровотока не восстанавливается до уровня, необходимого для ликвидации явлений ишемии. Это явление получило название феномена “no-reflow”, т.е. феномен «невосстанавливающегося кровотока».

Оценивая прогноз больных с феноменом “no-reflow”, Morishima с соавт. сравнивали результаты 14-месячного наблюдения за 30 соответствующими больными и 90 больными без феномена «невосстанавливающегося кровотока» [6]. Отсутствие полноценного восстановления микрососудистой циркуляции после транслюминальной ангиопластики по поводу острого инфаркта миокарда ассоциировалось с большей частотой злокачественных аритмий, более низкой фракцией выброса и большей частотой сердечно-сосудистой смертности.

В 2000–2002 гг. были опубликованы результаты исследований DEBATE I, DEBATE II [7, 8] и DESTINI [9], посвященных оценке результатов чрескожной ангиопластики коронарных сосудов у больных ишемической болезнью сердца. Уникальность данных исследований заключается в том, что одновременно с баллонной ангиопластикой или постановкой стента в месте окклюзии у больных в зоне вмешательства производилось из-

мерение скорости базального и стимулированного кровотока. Их соотношение характеризует резерв коронарного кровообращения. Исследование коронарного резерва отражает способность сосудистого дерева изменять свое сопротивление. Эти изменения в основном происходят на уровне малых сосудов и составляют важный механизм приспособления коронарного кровотока к запросам миокарда.

Измерение базального и стимулированного кровотока в DEBATE I, DEBATE II и DESTINI проводилось в просвете коронарной артерии на 2 см ниже места ангиопластического вмешательства с помощью 12 МГц-доплеровского излучателя, установленного на кончике 0,014-дюймового коронарного проводника. Метод позволяет оценить кардиальный коронарный резерв и таким образом судить о состоянии коронарной микроциркуляции. Адекватно выполненная пластика стенозированных коронарных сосудов снижает степень сужения, нормализует сопротивление верхнего отдела сосудистого дерева и, в принципе, должна восстановить резерв коронарного кровотока в зоне поражения.

Результаты этих исследований показали, что адекватное расширение стенозированной коронарной артерии у большого процента больных не может само по себе однозначно гарантировать хорошие отдаленные клинические результаты вмешательства. Оказалось, что исходы вмешательства в значительной мере зависят от того, насколько восстановление просвета стенозированной артерии улучшает кровоток на уровне микроциркуляции.

В исследовании DEBATE I у 183 больных ангиографическое и доплеровское исследование было повторено через 6 мес после успешной баллонной ангиопластики. При этом 48% больных, несмотря на восстановленный кровоток в эпикардиальной коронарной артерии, имели сниженный коронарный резерв. Было обнаружено, что больные, чей коронарный резерв после баллонной ангиопластики остался < 2,5, чаще нуждались в повторных реваскуляризациях (35 и 22%, $p=0,036$); более часто имели симптомы стенокардии к 30-му послеоперационному дню (20 и 12%; $p=0,018$) и у них чаще отмечались положительные результаты стресс-теста (19 и 8%; $p < 0,038$) по сравнению с больными с нормальным коронарным резервом > 2,5.

В DEBATE II ангиопластика на фоне доплеровского исследования коронарного кровотока была проведена 523 больным ишемической болезнью сердца. Исследование подтвердило, что те больные, у которых после ангиопластики хуже восстанавливается коронарный резерв, имеют больше серьезных кардиальных осложнений, чем лица с оптимальным коронарным резервом.

В исследовании DESTINI у 448 больных была про-

ведена имплантация стента. Показано, что у лиц с коронарным резервом < 2,0 количество повторных реваскуляризаций по поводу возобновления окклюзии стентированных сосудов было в 2 раза больше, чем у лиц с более высоким коронарным резервом (22 и 11%; $p=0,01$). Даже после учета ангиографических и клинических особенностей сравниваемых групп выявленная закономерность осталась статистически достоверной.

Эти данные подчеркивают, что при адекватных или даже оптимальных ангиографических результатах пластики эпикардиальных сосудов 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 повторной реваскуляризации и более частого развития серьезных кардиальных осложнений.

Выраженные нарушения коронарного резерва сохраняются после адекватной ангиопластики у 21-31% больных ишемической болезнью сердца. Таким образом, практически у каждого 4-го или 3-го больного, подвергшегося ангиопластике, это вмешательство не дает ожидаемого эффекта. В США, где в течение года коронарная ангиопластика применяется примерно у 1,5 млн больных, ежегодно у 350-500 тыс больных ангиопластика оказывается недостаточно эффективной из-за проблем миокардиальной микроциркуляции.

Возникает вопрос, почему у такого большого процента больных с удачно проведенной коронарной ангиопластикой имеются нарушения коронарного резерва?

При инфаркте миокарда нарушения микроциркуляции коронарного кровообращения часто связывают с развитием тромбоза и острым или подострым закрытием сосуда. Электронномикроскопическое исследование микроциркуляторного русла в зонах «невосстановленного кровотока» выявило значительное повреждение капилляров в виде отека эндотелия, его выбухание в просвет капилляров и значительно реже наличие в микрососудах тромбоцитарных или фибриновых тромбов [10]. Во время ишемической фазы отек эндотелия и миокардиоцитов формирует начальную зону "no-reflow". При реперфузии отек усиливается, возникает контрактура миокардиоцитов, ухудшающая капиллярный кровоток. Сопутствующие скопления в микрососудистом русле тромбоцитов, лейкоцитов и фибрина способствуют расширению зон "no-reflow" в первые часы реперфузии [11-13].

При ангиопластике у больных с хронической коронарной недостаточностью адекватные методы разветвления стентов значительно снижают опасность длительной окклюзии просвета сосудов.

Однако фактически каждая коронарная манипуляция, особенно постановка стента, связана с микроэмболизацией дистального сосудистого дерева материалом атеросклеротической бляшки. Частая микроэмболизация при стентировании по данным МВ-фракции креатинкиназы отмечена исследователями EPISTENT [14]. Это подтверждено и исследователями, употребляющими эмболизационные приспособления. Тромбоцитарные эмболы могут первично блокировать капилляры или возникать в ответ на микроскопические обломки атеросклеротических бляшек, застревающие в микрососудах. В результате возникновения обструкции развивается микронекроз и снижается коронарный резерв.

Необходимо подчеркнуть, что коронарная микроэмболизация вызывает выраженный воспалительный ответ. Усиление воспалительных реакций при чрескожной ангиопластике является весьма характерным. Это выражается в значительном увеличении концентрации в крови С-реактивного белка, интерлейкина-6, аккумуляции цитокинов, вырабатываемых лейкоцитами, пролиферации гладкомышечных клеток в сосудистой стенке. Все эти факторы нарушают баланс между вазоконстрикторными и вазодилатирующими веществами, вырабатываемыми в эндотелии капилляров. Степень снижения уровня оксида азота, выраженность повышения показателей воспалительного процесса и окислительного стресса тесно связаны со степенью нарушений микроциркуляции. Ряд небольших исследований показал, что меры, снижающие воспалительный ответ после ангиопластики, улучшают ее исходы. Так, антитромбоцитарная терапия абциксимабом (блокатор рецепторов IIb/IIIa) снижает активацию MAC-1, уменьшает концентрацию С-реактивного белка и интерлейкина-6 и улучшает исход ангиопластики [15].

Вклад полной окклюзии просвета сосуда и микроэмболизации капиллярного русла в развитие феномена «невосстанавливающегося кровотока» достаточно очевиден, но не может полностью объяснить его возникновение.

Уже упоминалось, что частота возникновения феномена «невосстанавливающегося кровотока» не одинакова среди различных контингентов больных и колеблется от 9 до 40% среди больных, перенесших восстановление коронарной проходимости.

Более часто феномен "no-reflow" отмечается у пожилых больных и у лиц с отсутствием доинфарктной стенокардии [16, 17]. Это свидетельствует о том, что существенную роль в развитии феномена «невосстанавливающегося кровотока» играет предшествующее состояние микроциркуляторного русла, которое может быть совсем не связано с характером повреждения крупных коронарных артерий.

Впервые о миокардиальной ишемии, возникающей в результате микрососудистой дисфункции, не связанной с поражением крупных коронарных сосудов, заговорили в 1973 г. Тогда R. Argobogas и M.G. Bourassa описали больных, для которых было характерно развитие типичной стенокардической боли в грудной клетке при нагрузке, несмотря на ангиографически нормальные эпикардиальные коронарные артерии сердца. При этом у больных отмечалась выраженная депрессия 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 [18, 19].

Наличие первичных нарушений кровотока в микроциркуляторном русле миокарда у больных с кардиальным синдромом X впоследствии было неоднократно подтверждено с помощью рентгеноденситометрических исследований, инвазивного изучения скорости кровотока в коронарном синусе, визуализации кровотока с помощью ядерно-магнитного резонанса и радиоизотопных методов. Повышение содержания лактата в коронарном синусе при физической нагрузке доказывало, что у пациентов с синдромом X нарушение перфузии миокарда действительно приводит к развитию ишемии миокарда. В результате некоторые авторы при описании больных с кардиальным синдромом X стали использовать термин «микрососудистая стенокардия» [20]. Чем чаще стала проводиться коронарография больным с классической клиникой ИБС, тем чаще врачи стали сталкиваться с наличием кардиального синдрома X.

До определенного времени клиническая значимость обнаружения «микроциркуляторной ишемии» казалась довольно ограниченной. Во-первых, представлялось, что она имеет место только у относительно небольшой группы больных. Во-вторых, прогноз продолжительности жизни у больных кардиальным синдромом X был значительно более благополучным, чем у лиц с классическим поражением эпикардиальных коронарных артерий сердца. Было известно, правда, что прогноз больных с кардиальным синдромом X резко ухудшается при развитии у них атеросклероза больших коронарных артерий.

Внедрение в клинические исследования современных методов оценки микроциркуляции позволило по-новому взглянуть на роль микрососудистых нарушений в развитии сердечно-сосудистой патологии.

К настоящему времени явные нарушения коронарного кровотока при ангиографически нормальных коронарных артериях сердца обнаружены не только у больных с кардиальным синдромом X. Они характер-

ны для больных с такой сердечно-сосудистой патологией, как застойная сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь, кардиомиопатии. Интересно, что у больных ишемической болезнью сердца значительные нарушения микроциркуляции обнаружены в зонах миокарда, снабжаемых ангиографически интактными коронарными артериями. 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 женщин, пожилых больных и больных сахарным диабетом [21].

Снижение коронарного резерва отмечается при различной анатомической картине микроциркуляторного русла. У больных с дилатационной кардиопатией и синдромом Х не найдено специфических микрососудистых изменений. У больных гипертонией эндомиокардиальная биопсия выявляет повышенное отношение толщины стенки сосуда к его просвету и наличие периваскулярного фиброза. При окклюзивном атеросклеротическом поражении эпикардиальных сосудов выявляется сеть дилатированных малых артерий, артериол и капилляроподобных сосудов, идущих параллельно миофибриллам на фоне местного фиброза, а также наличие радиальных дилатированных ветвящихся артерий, создающих сплетения. Диабетическая микроангиопатия структурно проявляется нарастанием в сосудистой стенке гликокаликса, пролиферацией гладкомышечных клеток и появлением белковых депозитов, связанных с конечными продуктами гликирования [22].

Отделить структурные и функциональные компоненты в развитии нарушений коронарной микроциркуляции очень трудно. Несомненно, однако, что функциональные нарушения первичны и лежат в основе формирования большинства первичных нарушений микроциркуляции.

Особенно хорошо это видно на примере больных сахарным диабетом. Для этих больных характерно наличие диффузной генерализованной дисфункции сосудистого эндотелия. Относительная или абсолютная инсулиновая недостаточность приводит к нарушению синтеза оксида азота, формированию большого количества легко окисляемых «малых, плотных» липопротеидов низкой плотности, появлению «активных» макрофагов, провоцирующих воспалительные реакции, усугубляющих окислительный стресс, распад атеросклеротических бляшек и стимулирующих тромбообразование [23].

Активизация при сахарном диабете процессов, запускающих нарушения эндотелиальной функции, вызывает выраженное снижение коронарного резерва

[24]. 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 выражены у них другие проявления микроангиопатии, в частности, ретинопатия. Изолированное поражение микрососудистого русла у больных сахарным диабетом 2 типа встречается достаточно часто. По данным кардиологического отделения ЭНЦ РАМН, у 31% больных сахарным диабетом 2 типа нарушения сегментарной сократимости левого желудочка сердца при нагрузке возникают на фоне ангиографически не измененных эпикардиальных коронарных артерий сердца. Чреспищеводная доплерографическая оценка коронарного резерва с дипиридамолом свидетельствует, что у большинства из этих больных коронарный резерв значительно снижен (рис. 1).

Tooke с соавт. связывают нарушения микроциркуляции с наличием инсулинорезистентности. Установлено, что для лиц с инсулинорезистентностью (пожилой возраст, курение, акромегалия, низкий вес при рождении, талассемия, послеоперационный период и т.д.) характерно наличие микроциркуляторных нарушений.

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 иАПФ. Представляется, что специфический интерес в данном случае вызывают статины. Во-первых, статины за счет гиполипидемического действия уменьшают атеросклеротическое поражение эпикардиальных артерий сердца. В данном случае это имеет особое значение, так как появление гемодинамически значимого стенозирования больших коронарных сосудов резко ухудшает прогноз у больных с «микрососудистой ишемией». 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 эндотелийзависимая дилатация коронарных артерий человека прямо зависит от количества окисленных ЛПНП.

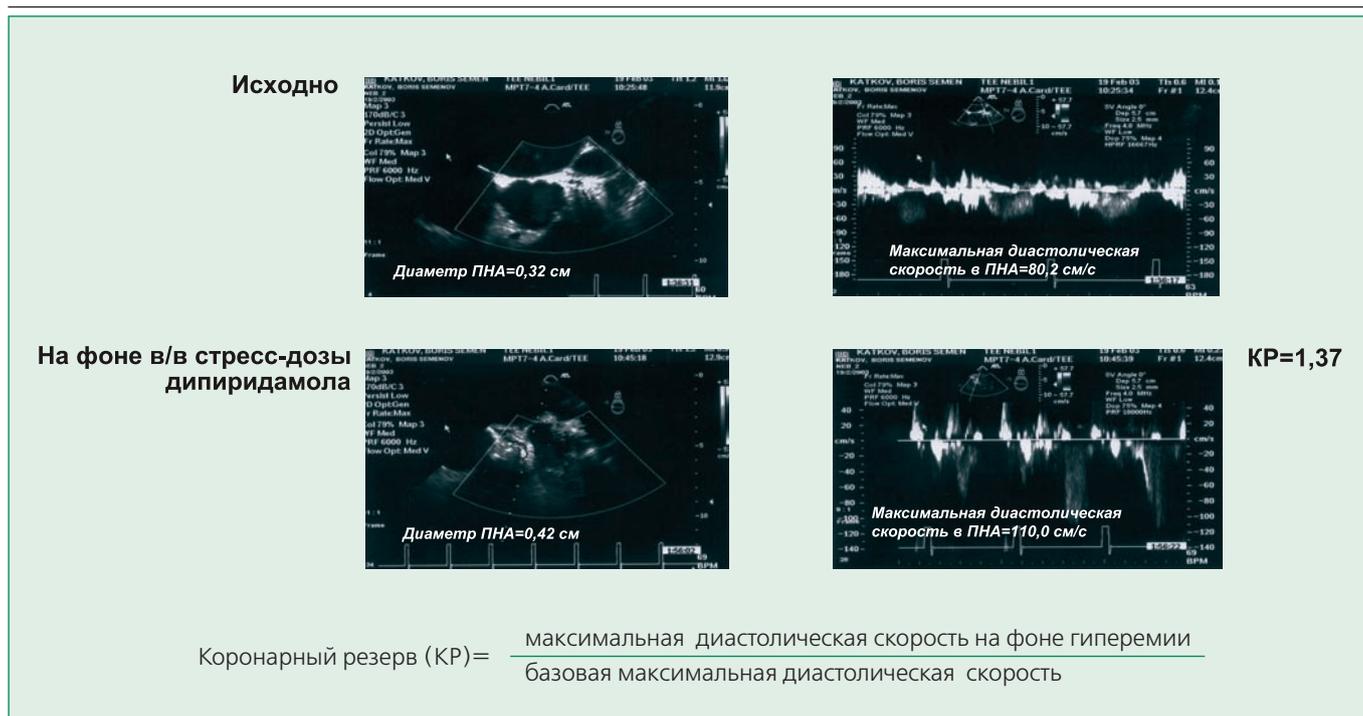


Рис. 1. Чреспищеводная доплерографическая оценка коронарного резерва в ПНА (больной К., 63 лет)

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 вазодилататора. К тому же окисленные ЛПНП увеличивают экспрессию и освобождение из эндотелия и воспалительных клеток эндотелина, обладающего выраженным вазоконстрикторным действием. Статины препятствуют вазоконстрикции, снижая экспрессию пре-проэндотелин mRNA в эндотелии сосудов (рис. 2).

Окислительный стресс и воспаление драматически увеличивают повреждение эндотелиальных клеток. Статины препятствуют развитию этих процессов. 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 полиморфноядерными клетками, подавляя NADPH оксидазные субъединицы p22phox и pox1. Уменьшению окислительного стресса способствует свойство статинов увеличивать активность антиоксиданта параоксисаназы, ассоциированного с ЛПВП.

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

Холестериннезависимые эффекты статинов связа-

ны с индуцированием угнетения Rho/Rho-киназы. Необходимым этапом активации Rho является посттрансляционное присоединение геранилгеранола. Статины подавляют формирование изопреноидных продуктов холестеринного биосинтеза, каким является геранилгеранол, и таким образом подавляют активность Rho/Rho-киназы. Процессы, запускаемые Rho-киназой, играют центральную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и гиперспазмирования 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 приступы стенокардии, депрессию ST и продукцию лактата при инфузии ацетилхолина. Таким образом, подавление статины формирования

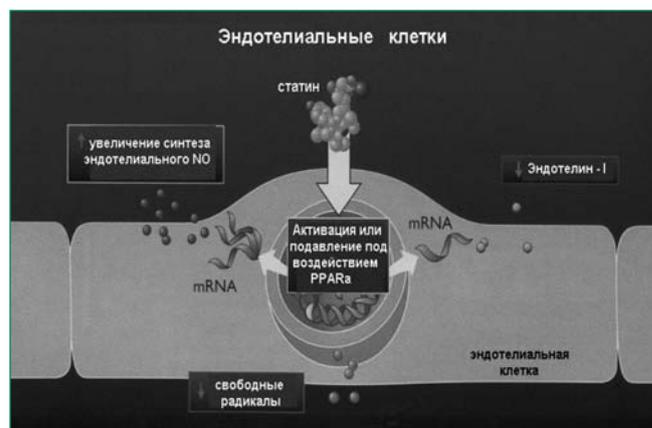


Рис. 2. Сосудистые эффекты статинов

промежуточных продуктов биосинтеза холестерина способствует ликвидации сосудистого вазоспазма. В результате холестериннезависимый эффект статинов может оказаться полезным для лечения микрососудистых расстройств [19].

Адекватное клиническое подтверждение благоприятного воздействия статинов на показатели микроциркуляции было недавно получено при исследовании 40 больных с кардиальным синдромом X [25]. У всех тщательно отобранных больных был подтвержден кардиальный синдром X, причем такие заболевания как артериальная гипертония, гипертрофия левого желудочка сердца, сахарный диабет и др. были исключены из-за известного воздействия этих состояний на микрососудистую циркуляцию. Ни у кого из включенных больных не было повышенного уровня холестерина и ангиографических данных за наличие коронарного атеросклероза.

Среди обследованных больные были преимущественно женщины средних лет, которые не нуждались в проведении холестеринснижающей терапии по критериям экспертных рекомендаций. Больные были рандомизированы для терапии правастатином (40 мг/день) или плацебо. Через 3 мес терапии у больных, леченных правастатином, концентрация холестерина ЛПНП снизилась на 16%. Других значительных изменений в уровне липидов отмечено не было. Терапия статинами привела к значительному улучшению кровотока-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 X в сочетании с гиперхолестеринемией обнаружили E. Fabian и A. Varga с соавт. [26]. Применение симвастатина эффективно улучшало эндотелийзависимую вазодилатацию и ликвидировало стенокардию напряжения у этих больных.

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

В исследовании LIPS 1677 пациентам, перенесшим успешную чрескожную ангиопластику коронарных сосудов по поводу стабильной или нестабильной стенокардии, назначали флувастатин в дозе 80 мг/сут. Этот препарат, относящийся ко второй генерации искусствен-

ных статинов, зарегистрирован Food and Drug Administration в 1994 г., а в России – в 1996 г. Терапия флувастатином привела к существенному (на 22%) снижению риска развития осложнений, таких как коронарная смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия [27]. Снижение осложнений после стентирования при применении статинов связывают с уменьшением под их воздействием проявлений воспалительного процесса [28]. Интересно, что применение флувастатина 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% [27]. Хотя данное исследование не сопровождалось специальными методами изучения коронарного резерва, полученные результаты могут рассматриваться как еще одно косвенное подтверждение благоприятного воздействия статинов на функцию микрососудистого коронарного русла.

Нет сомнения, что изучение взаимодействия статинов и микроциркуляторного русла особенно актуально у больных сахарным диабетом, которые составляют 25-30% больных ишемической болезнью сердца, в том числе и подвергающихся оперативному лечению. Особый контингент для раннего применения статинов в целях микрососудистой профилактики могут составить лица с ожирением, артериальной гипертонией, низким весом при рождении, женщины с поликистозом яичников. У всех высок риск развития нарушения коронарной микрососудистой циркуляции еще на стадии нормогликемической гиперинсулинемии. Одинаковы ли у них при этом характер поражения микрососудистого русла, нам еще предстоит узнать. Однако уже сейчас мы уверены в том, что задача сохранения у них резерва коронарной микрососудистой циркуляции может быть решена.

Микрососудистая ишемия, расцениваемая ранее как относительно редкая и клинически мало значимая патология, превращается в одну из фундаментальных проблем современной кардиологии. Два предыдущих десятилетия клинической кардиологии были связаны с успехами восстановления кровотока в крупных эпикардиальных артериях сердца. Можно утверждать, что первые 10 лет нового тысячелетия станут декадой микрососудистого кровообращения сердца.

Литература

1. DeWood MA, Spores J, Notske R et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1980; 303: 897-902.
2. Wtazume H, Iwama T, Kubo I, et al. No-reflow phenomenon during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J*, 1988; 116: 211-215.
3. Aiello EA, Jabr RI, Cole WC, Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia: role of oxygen radical-induced no-reflow phenomenon. *Circ Res.*, 1995;77: 153-162.
4. Ho H, Maruyama A, Iwakura K, et al. Clinical implications of the "no reflow" phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996; 93: 223-228.
5. Marzilli M, Oliozheni E, Marraccini P, et al. Primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction: clinical correlates of the "no reflow" phenomenon. *Int J Cardiol*. 1998; 65(suppl 1): s23-s28.
6. Monshima 1, Sonc T, Okumura K, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.*, 2000; 36: 1202-1209.
7. 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. *Circulation*, 2000; 102: 2930-7.
8. 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. *Eur Heart J.*, 2002; 23: 133-8.
9. Nishida T, Di Mario C, Kern MJ et al. Impact of final coronary flow velocity reserve on late outcome following stent implantation. *Eur Heart J.*, 2002; 23: 331-40.
10. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The «no-reflow» phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest.*, 1974; 54: 1496-1508.
11. Humphrey SM, Gavin JB, Herdson PB. Catecholamine-depletion and the no-reflow phenomenon in anoxic and ischaemic rat hearts. *J Mol Cell Cardiol*, 1982; 14: 151-161.
12. Humphrey SM, Seelye RN, Gavin JB. The influence of adenosine on the no-reflow phenomenon in anoxic and ischaemic hearts. *Pathophysiology*, 1982; 14: 129-133.
13. Westin M., Heden P. Calcitonin gene-related peptide delays the no-reflow phenomenon in the rat island flap. *Ann Plast Surg.*, 1988; 21: 329-334.
14. Topol EJ, Mark DB; Lincoff AM et al. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein lib/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet lib/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet*, 1999; 354: 2019-24.
15. Neumann FI, Zohnhofer D, Fakhoury L, Ott I, Gawaz M, Schornig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on platelet-leukocyte interaction and surface expression of the leukocyte integrin Mac-1 in acute myocardial infarction. *J. Am Coll Cardiol.*, 1999; 34: 1420-6.
16. Komamura K, Kitakaze M, Nishida K, et al. Progressive decreases in coronary vein flow during reperfusion in acute myocardial infarction: clinical documentation of the no reflow phenomenon after successful thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*, 1994; 24: 370-377.
17. Takahashi T, Anzai T, Yoshikawa T, et al. Absence of preinfarction angina is associated with a risk of no-reflow phenomenon after primary coronary angioplasty for a first anterior wall acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2000; 75: 253-260.
18. Kemp HK Jr. Syndrome-X revisited. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 17: 507-508.
19. Rosenson R.S. Statin therapy: new therapy for cardiac microvascular dysfunction. *Eur. Heart J.*, 2003; 24: 1993-1994.
20. Cannon R.O., Epstein S.E. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am. J. Cardiol*, 1988; 61: 1338.
21. Meyer C, Schwaiger M. Myocardial blood flow and glucose metabolism in diabetes mellitus. *Am J Cardiol.*, 1997;80(3A): 94A-101A.
22. Kollros PR, Konkle BA. Microvascular disease in diabetes mellitus. *J. Cardiovasc Risk*, 1997; 4: 70-5.
23. Ceriello A, Giacomello R, Stel G, et al. Hyperglycemia-induced thrombin formation in diabetes. *Diabetes*, 1995; 44: 924-8.
24. Wiernsperger N.F., Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication. *Diabetes Metab.*, 2003; 23: 6577-6587.
25. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O. et al. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X. *Eur Heart J.*, 2003; 24: 1999-2005.
26. Fabian E, Varga A. Effect of simvastatin therapy on endothelial function of hypercholesteremic patients with syndrome-X. *Orv Hetil*, 2002; 143: 2067-71.
27. Lee CH, de Feyter P, SerruysPW, Saia F, Lemos PA, Goedhart D, Soares PR, Umans V A W, Ciccone M, Cortellaro M. 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; 90: 1156-1161.
28. 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). *Circulation*, 2000; 244.