

Микрососудистая ишемия при ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы

По материалам конференции «Терапевтические чтения-2014: достижения и направления развития» (13-14 марта, г. Винница)

Микрососудистая (МС) ишемия, обусловленная нарушением перфузии миокарда на уровне микроциркуляторного русла, играет важную роль в развитии, течении и механизмах дестабилизации ишемической болезни сердца (ИБС). Это подчеркивается в новых рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению стабильной болезни коронарных сосудов. Современному пониманию роли МС ишемии в развитии ишемического синдрома и повреждении миокарда при ИБС был посвящен доклад ведущего научного сотрудника ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Виктории Юрьевны Жариновой.



В.Ю. Жаринова

— МС ишемия, развивающаяся вследствие стойких морфологических и/или функциональных изменений микроциркуляторного русла (артериол, прекапилляров, капилляров, посткапилляров и венул), наряду с обструкцией коронарных артерий является одним из важнейших патогенетических механизмов развития ишемии миокарда — именно с этой точки зрения сегодня рассматривается клинкопатогенетический профиль ИБС. В соответствии с этими представлениями МС ишемия — одна из предпосылок для возникновения не только стенокардии покоя и напряжения, но и безболевой формы ИБС, выявляемой с помощью специальных диагностических методик. Согласно рекомендациям ESC 2013 г. основным проявлениям МС ишемии соответствует наличие триады признаков:

- типичная или атипичная стенокардия напряжения или покоя;
- выявление признаков ишемии миокарда по результатам нагрузочных ЭКГ-проб и визуализирующих исследований (сцинтиграфии миокарда, стресс-ЭхоКГ, однофотонной эмиссионной томографии миокарда);
- нормальные или малоизмененные крупные и средние коронарные артерии по данным коронароангиографии и нормальной функции левого желудочка — по данным вентрикулографии.

МС ишемия может быть как первичной — возникающей при отсутствии обструкции коронарных артерий и перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), так и вторичной. Вторичная МС ишемия практически всегда наблюдается при наличии заболеваний миокарда любого генеза и обструкции коронарных артерий. Ятрогенная МС ишемия, вызванная реканализацией миокарда, возникает при выполнении стентирования коронарных артерий или операции аортокоронарного шунтирования.

Различают острую и хроническую МС ишемию. Острая МС ишемия развивается у 5% пациентов с ИМ без подъема сегмента ST и у 12% больных с нестабильной стенокардией. Уровень смертности в течение года у таких пациентов составляет 1,2%, рецидивы наблюдаются в более чем 8% случаев.

Доказано, что наличие МС ишемии ухудшает течение ИБС и выживаемость больных после острых коронарных событий. Поэтому уменьшение выраженности МС ишемии — одна из важных задач при ведении пациентов с ИБС. Успех в решении этой задачи в первую очередь зависит от эффективности воздействия на факторы, способствующие развитию и прогрессированию МС ишемии.

Помимо плотности и количества микрососудов, факторами, влияющими на риск возникновения и выраженность МС ишемии у кардиологических больных, являются: функциональное состояние эндотелия, скорость кровотока, степень вязкости крови, эластические свойства форменных элементов, агрегационная

активность тромбоцитов, состояние системы про- и антикоагуляции. На коррекцию этих факторов направлена стандартная современная терапия ИБС, включающая антиагреганты, статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и при необходимости — ксантины, никорандил и нейростимуляторы. Однако в ряде ситуаций необходимо дополнение стандартного лечения препаратами, влияющими на другие звенья патогенетического процесса и усиливающими эффекты жизненно важных лекарственных средств.

Рассмотрим с этой точки зрения такой фактор, как эндотелиальная дисфункция. Дисфункция эндотелия сосудов способствует вазоконстрикции, повышенному клеточному росту, пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, накоплению в них липидов, адгезии и агрегации тромбоцитов крови, повышенному тромбообразованию в сосудах и является ранним патофизиологическим признаком неблагоприятного прогноза при кардиоваскулярных заболеваниях.

Ключевым патогенетическим звеном развития эндотелиальной дисфункции является дефицит NO. Нарушение синтеза или функционирования NO в сосудистой системе — важный фактор развития и прогрессирования таких заболеваний, как артериальная гипертензия, атеросклероз, диабетическая ангиопатия. С дефицитом NO связано развитие острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, атеротромбоза, тромботической микроангиопатии, тромбоэмболических цереброваскулярных заболеваний.

В физиологических условиях синтез NO происходит с помощью ферментов NO-синтаз (eNOs) из аминокислоты L-аргинина, которая является единственным источником NO в организме. Именно роль субстрата для синтеза NO и является главной для L-аргинина. К сожалению, подходы к восстановлению протекторных свойств эндотелия, которые обычно используются в повседневной клинической практике, часто достаточно формальны и не учитывают всех механизмов развития дефицита NO. Назначение стандартной терапии ИБС, включающей статины, антиагреганты, ингибиторы АПФ, антикоагулянты, не решает полностью главной проблемы, которая состоит в дефиците субстрата для образования NO — L-аргинина, что в результате не приводит к устойчивому улучшению эндотелиальной функции. Более того, подход, предполагающий длительную стимуляцию эндотелия и выработку фермента для синтеза NO — eNOs, влечет за собой истощение и разрушение L-аргинина. Оптимальным способом устранения дефицита L-аргинина у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями, ассоциированными с эндотелиальной дисфункцией, является добавление в схему лечения препарата этой аминокислоты. L-аргинин способствует оптимизации активности

eNOs, с одной стороны, увеличивая ее экспрессию, с другой — предотвращая ее чрезмерную активность и связанные с этим негативные эффекты, такие как избыточное сосудорасширяющее, гипотензивное действие, ортостатическая дисрегуляция, рефлекторная тахикардия. Кроме того, L-аргинин как субстрат способствует повышению синтеза NO и реализации его важных клинических эффектов — антиоксидантного, вазодилатирующего, вазопротекторного, антипролиферативного и многих других.

Эффективность добавления L-аргинина к стандартной терапии пациентов с различными кардиоваскулярными заболеваниями, ассоциирующимися с эндотелиальной дисфункцией, показана во многих клинических испытаниях. В исследовании, проведенном в нашей клинике, продемонстрированы возможности коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и повышенным титром антител к eNOs, образующихся в случае изменения структуры этого фермента. Применение L-аргинина (Тивортин-аспарат, «Юрия-Фарм») на протяжении двух недель на фоне стандартного лечения хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста приводило к нормализации титра аутоантител к eNOs, а также увеличивало прирост показателя микроциркуляции при проведении парной пробы с реактивной гиперимией, что свидетельствовало об улучшении вазодилатирующей активности эндотелия. Одновременно наблюдалось уменьшение титра аутоантител к плазминогену, маркеру эндотелиально-нейтрофильного взаимодействия ANCA, а также аутоантител к мембранам тромбоцитов (Тг 03).

Указанные изменения функциональных свойств эндотелия привели к улучшению морфо-функционального состояния миокарда и, в последующем, клинического состояния пациентов с ХСН. Полученные в наших исследованиях данные согласуются с результатами двойного слепого перекрестного исследования Rector T. et al. (2000) с участием пациентов с умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью. В этом исследовании пероральный прием 5,6-12,6 г/сут L-аргинина в течение 6 нед приводил к увеличению кровотока в предплечье при выполнении упражнений и улучшению функционального статуса — отмечалось увеличение дистанции, пройденной при выполнении 6-минутного теста. Кроме того, отмечено улучшение качества жизни больных, о чем свидетельствовало уменьшение количества баллов по опроснику Living With Heart Failure («Жизнь с сердечной недостаточностью»). На фоне терапии L-аргинином наблюдали также увеличение артериальной податливости и снижение в крови уровня эндотелина — важного прогностического фактора, непосредственно связанного с функциональным состоянием эндотелия (T.S. Rector et al., 1996).

В исследовании с участием больных со стабильной стенокардией пероральный прием L-аргинина приводил к увеличению времени до начала ишемии, увеличению толерантности к физической нагрузке (L. Ceremuzynski et al., 1997).

В двойном слепом контролируемом исследовании (Rainer H. Boger et al., 1998) было продемонстрировано, что пролонгированная интермиттирующая инфузионная терапия L-аргинином улучшает клиническую симптоматику у пациентов с перемежающейся хромотой, что сопоставимо с эндотелийнезависимым вазодилататором простагландином E1 (ПГЕ1) и группой контроля. Лечение L-аргинином в этом исследовании способствовало увеличению безболезненной и абсолютной дистанции ходьбы, улучшению эндотелийзависимой вазодилатации бедренной артерии. Кроме того, определялась значимая линейная корреляция между отношением L-аргинин/асимметрический диметиларгинин (ADMA) и временем ходьбы без боли. На фоне лечения L-аргинином, в отличие от терапии ПГЕ1, повышались соотношения плазменных L-аргинин/ADMA и экскреция нитратов и циклического гуанозинмонофосфата, что указывает на нормализацию образования эндогенного NO. Таким образом, было показано, что применение L-аргинина способствует восстановлению баланса NO и положительно влияет на эндотелийзависимое расширение сосудов, в результате чего улучшается клиническая симптоматика при перемежающейся хромоте у больных с периферическим облитерирующим эндартериитом.

В недавнем обзоре рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, организованных в период 1996-2010 гг., показано, что применение L-аргинина в лечении гипертензивной болезни обеспечивало достоверное снижение уровня артериального давления (Jia-Yi Dong et al. 2011).

Крайне важно, что добавление L-аргинина к стандартной терапии пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями может способствовать повышению эффективности препаратов, влияющих на другие механизмы дисфункции эндотелия. В частности, показано дополнительное снижение уровня триглицеридов при сочетании применения L-аргинина и симвастина у больных с триглицеридемией (F. Schulze, S. Glos, 2009).

Таким образом, использование L-аргинина в составе стандартного лечения ИБС и других кардиоваскулярных заболеваний ишемической природы является патогенетически обоснованным и эффективным методом терапии, направленным на улучшение эндотелиальной функции, устранение МС ишемии и в конечном итоге — улучшение прогноза пациентов.

Подготовила Наталья Очеретяная

