

Факторы риска рестеноза после коронарного стентирования у больных с метаболическим синдромом

Н. М. Данилов, Т.Т. Горгадзе, А.П. Савченко, И.Е. Чазова

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росздрав. Москва, Россия

Restenosis risk factors after coronary stenting in metabolic syndrome patients

N.M. Danilov, T.T. Gorgadze, A.P. Savchenko, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Настоящий обзор посвящен проблеме формирования рестенозов коронарных артерий после имплантации стентов у больных с метаболическим синдромом (МС). Известно, что целый ряд клинических факторов повышает риск развития рестенозов. На первом месте в этом ряду стоит сахарный диабет. В последнее время появились убедительные данные, указывающие на то, что МС является заболеванием, ускоряющим развитие коронарных рестенозов. Такие проявления МС, как пониженное высвобождение NO после перорального теста толерантности к глюкозе, повышенный уровень лептина, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются важными предикторами развития рестеноза внутри стента у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с нормальными уровнями глюкозы натощак и гликированного гемоглобина. Совокупность проанализированных данных позволяет выделить группу больных ИБС с МС, которым следует рекомендовать использование стентов нового поколения с антипролиферативным покрытием.

Ключевые слова: коронарное стентирование, метаболический синдром, покрытые стенты, факторы риска, рестеноз.

This review is devoted to coronary restenosis after stent implantation in metabolic syndrome (MS) patients. It is known that some clinical factors increase restenosis risk, first of all, diabetes mellitus. Recently, MS has also been regarded as a pathology enhancing coronary restenosis risk. Certain MS features (reduced NO release after oral glucose tolerance test; increased leptin level; hyperinsulinemia, insulin resistance) are important predictors of intra-stent restenosis in coronary heart disease (CHD) patients with normal fasting levels of glucose and glycated hemoglobin. In CHD and MS patients, new, antiproliferative drug-coated stent use could be recommended.

Key words: Coronary stenting, metabolic syndrome, coated stents, risk factors, restenosis.

Рестеноз, по-прежнему, остается основной проблемой, сопровождающей имплантацию коронарных стентов, однако, патогенез формирования рестеноза до сих пор полностью не изучен. В последнее время появились достаточно убедительные данные, указывающие на то, что такие факторы, как пониженное высвобождение оксида азота (NO) во время проведения перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ), повышенный уровень лепти-

на, гиперинсулинемия (ГИ) и инсулинорезистентность (ИР) являются важными предикторами развития рестеноза после коронарного стентирования (КС) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с нормальными уровнями глюкозы натощак и гликированного гемоглобина. Известно, что эти факторы являются основополагающими в структуре формирования метаболического синдрома (МС).

Влияние концентрации NO на формирование рестеноза внутри стента

Еще в 1996г были получены данные о том, что снижение высвобождения NO поврежденным эндотелием сосудов сопровождается формированием интракоронарного рестеноза [1]. Позже, в 2000г были опубликованы результаты исследования [2], продемонстрировавшего снижение NO-зависимой вазодилатации у больных с рестенозом коронарных артерий (КА), сформировавшимся через 6 месяцев после КС. Точного обоснования понижения содержания NO у части больных во время ПТТГ пока нет, однако существует ряд гипотез. Возможно, у больных с рестенозом КА в периферической крови повышается концентрация вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1, поскольку известно, что именно это вещество ингибирует высвобождение NO гладкомышечными клетками сосудов после их стимуляции [3]. Согласно недавно проведенным экспериментам, снижение концентрации эндотелина-1, индуцированное инфузией L-аргинина, приводило к возобновлению инсулин-индуцированного высвобождения NO у больных с МС [4].

Результаты недавно проведенного исследования [5], демонстрируют отрицательную зависимость между уровнем лептина и площадью под кривой (AUC) высвобождения NO, что подтверждается предыдущими данными [6], которые свидетельствуют, что отдаленными последствиями гиперлептинемии является снижение синтеза NO эндотелиальными клетками на фоне окислительного стресса. Тем не менее, понимание молекулярных механизмов, приводящих к снижению выработки NO у больных с рестенозом КА, по-прежнему носит спекулятивный характер и нуждается в дополнительном изучении.

Одним из возможных факторов, приводящих к неправильной трактовке результатов части исследований, является то, что концентрация NO иногда измеряется исследователями в артериальной крови, в то время как этот показатель не всегда точно отображает общую ситуацию с синтезом NO по причине несоответствия кислотно-щелочного баланса в артериальной и венозной крови [7]. Тем не менее, существуют данные об очень низкой вариабельности концентрации CO_2 между пробами артериальной и артериальной крови ($2,0 \pm 0,3\%$) [8]. Таким образом, можно с определенной долей уверенности утверждать, что у больных с рестенозом КА действительно имеет место дефект высвобождения NO во время проведения ПТТГ.

Влияние повышенного уровня лептина и СРБ на формирование рестеноза внутри стента

Очень интересным является тот факт, что у больных с рестенозом КА по сравнению с больными без рестеноза и с контрольной группой наблюдается повышенный уровень лептина [5]. Учитывая его роль, как одного из маркеров хронического воспаления, в

частности индуцирующего выработку супероксида, непосредственно участвующего в процессе атерогенеза [9], можно предположить, что избыточная концентрация лептина вносит определенный вклад в формирование рестеноза внутри стента. После первой демонстрации в исследовании WOSCOP (West Of Scotland Coronary Prevention Study) [10] роли лептина как независимого фактора риска (ФР) ИБС, недавние исследования подтвердили роль лептина в развитии сердечно-сосудистых и церебро-васкулярных заболеваний [11,12]. Хорошо известно, что содержание С-реактивного белка (СРБ) также служит предиктором рестенозов. Недавно проведенное исследование IMPRESS (IntraMural infusion of low molecular weight heparin to Prevent REStenosis after Stent implantation) [13] продемонстрировало, что высокий уровень СРБ через 72 часа после успешного КС является предиктором дополнительной активации воспалительного процесса в самой бляшке, а также ответом на повреждение в процессе КС. Уровень СРБ через 48 часов после имплантации стента в сонные артерии ассоциируется со значимо более высокой частотой рестенозов через 6 месяцев [14].

Влияние ИР на формирование рестенозов после КС

Другим важным моментом является то, что больные ИБС с рестенозами имеют наивысшую степень ИР по сравнению с больными ИБС без рестенозов и лицами из группы контроля [5]. ИР — состояние, при котором периферические ткани имеют пониженную чувствительность к инсулину, приводящую к повышению уровня циркулирующего инсулина с целью поддержания нормогликемии. Чаще всего используются два различных метода для оценки чувствительности к инсулину. Один основан на исходных данных глюкозы и инсулина, а другой на динамике глюкозы и инсулина во время ПТТГ. Используются значения глюкозы и инсулина натощак для подсчета гомеостатического индекса оценки ИР (НОМА-ИР) по формуле: $\text{НОМА-ИР} = [\text{исходная концентрация инсулина (мкЕд/мл)} \cdot \text{исходная концентрация глюкозы (ммоль/л)}] / 22,5$ [15]. Другой метод предусматривает определение глюкозы и инсулина во время ПТТГ для подсчета индекса чувствительности к инсулину — SI (оральный) в $10^{-4} \text{дл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1} / \text{мкЕд} \cdot \text{мл}^{-1}$. Подсчет SI (оральный) основан на интуитивном представлении, что изменение в содержании глюкозы и инсулина во время ПТТГ отображает степень ИР у пациента. Например, значительное отклонение (изменение, колебание) концентрации глюкозы, сопровождаемое значительным отклонением (колебанием) содержания инсулина, отражает наличие ИР. Такое представление получило прочную теоретическую основу с использованием математической модели, так называемой минимальной модели [16]. Эта модель позволяет получить формулу чувствительности к инсулину, основанную на AUC глюкозы и концентрации инсулина во время ПТТГ.

В качестве подтверждения связи между ГИ и коронарным рестенозом после КС было показано, что неоинтимальный индекс, измеряемый через 6 месяцев после КС, коррелирует с уровнем инсулина натощак и после нагрузки глюкозой [17]. Была продемонстрирована концепция, что ИР, даже на миокардиальном уровне, может на много лет опережать начало сахарного диабета (СД) [18]. Авторы этого элегантного исследования показали, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сопровождаются генерализованной ИР с вовлечением в патологический процесс нормально сокращающегося миокарда. Была обнаружена выраженная миокардиальная ИР у пациентов с СД 2 типа (СД-2) и без ССЗ, т.к. инсулин-опосредованный захват глюкозы был снижен на 41% и выявлена значимая корреляция ($r=0,38$; $p<0,02$) между миокардиальным захватом глюкозы и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Более того, было высказано предположение, что ИР на уровне миокарда может опережать по времени и возможно вызывать развитие ССЗ.

Резюмируя литературные данные, продемонстрировано, что секреция инсулина тесно связана с чувствительностью к нему, и эти параметры должны рассматриваться в тандеме [19]. Связь между чувствительностью к инсулину и его секрецией у людей с нормальной толерантностью к глюкозе выражается в форме гиперболы. Природой этой связи является то, что любое изменение чувствительности к инсулину отражается в реципрокном увеличении инсулинового ответа. В сравнении с пациентами без рестеноза, у больных с рестенозами имеется малое снижение чувствительности к инсулину, но высокое компенсаторное повышение инсулинового ответа во время ПТТГ, что, вероятно, отражает невозможность эффективно усваивать инсулин. Таким образом, можно сделать вывод, что толерантность к глюкозе остается неизменной у этих пациентов, потому что чувствительности к инсулину соответствуют реципрокные изменения секреции инсулина. Вследствие описанной гиперболической связи инсулин-чувствительности и секреции инсулина в качестве потенциально нового предиктора высокого риска развития СД [20], гипотеза о том, что улучшение чувствительности к инсулину может снижать частоту рестенозов, должна быть доказана в проспективном исследовании.

Клиническое применение обсужденных данных

Результаты исследования проведенного в 2003г [5] показали, что у > 50% пациентов, подвергшихся КС, имеется высокий уровень глюкозы во время ПТТГ. Предыдущие исследования продемонстрировали, что нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) не только является ФР развития СД и связанных с ним микрососудистых осложнений, но также определяет повышенный риск ССЗ и смертности [21]. Поэтому раннее выявление НТГ позволит начать меры вторичной профилактики сердечно-сосу-

дистых осложнений (ССО) у таких больных. Опубликованные результаты исследований, в соответствии с недавними данными, по инфаркту миокарда (ИМ) [22], предполагают выгодным проведение ПТТГ как быстрого, недорогого и легкого теста для обнаружения лиц с высоким риском среди пациентов, госпитализированных для КС при ИБС.

Выраженность неоинтимальной гиперплазии, являющейся причиной формирования рестенозов внутри стента, в значительной степени уменьшается на фоне местного применения антипролиферативных препаратов. Возможность обеспечить длительное высвобождение антипролиферативного вещества появилась после внедрения в практику нового поколения сиролимус-покрытых стентов. Результаты мультицентрового, рандомизированного, проспективного, двойного слепого исследования RAVEL (Randomised study with sirolimus-eluting DxVELOCITY stents in the treatment of de novo native coronary artery lesions) продемонстрировали практически полное отсутствие признаков неоинтимальной гиперплазии внутри стентов и значительное уменьшение частоты послеоперационных осложнений через 6 месяцев после имплантации стентов с лекарственным покрытием [23].

Ограниченная доступность стентов с антипролиферативным покрытием, эффективных с точки зрения профилактики рестенозов, предполагает, что эти дорогостоящие стенты должны в первую очередь применяться у пациентов высокого риска. Эта концепция была подтверждена результатами недавно проведенного рандомизированного исследования BASKET (Basel Stent Kosten Effektivitats Trial) [24], которое показало, что с экономической точки зрения и с точки зрения отдаленного прогноза применение стентов с лекарственным покрытием неоправданно у всех пациентов, а напротив имеет смысл у больных с повышенными ФР развития ССО. В этих случаях использование стентов нового поколения безусловно показано в частности для больных ИБС в сочетании с МС.

Заключение

Настоящий обзор предполагает, что ИР и эндотелиальная дисфункция являются независимыми предикторами рестенозов после КС с использованием металлических стентов без лекарственного покрытия. Оценка толерантности к глюкозе, секреции инсулина и высвобождения NO во время стандартного ПТТГ является важным инструментом в попытке выявить пациентов с высоким риском раннего рестеноза среди больных с МС, подвергающихся эндоваскулярным вмешательствам. Изолированное определение ИР и постнагрузочной ГИ, хотя и служит важным ФР ИБС, является слабым предиктором рестенозов после КС, но становится высоко прогностически значимым при повышенной концентрации лептина и сниженном уровне высвобождения NO во время ПТТГ.

Литература

1. Myers PR, Weibel R, Thondapu V, et al. Restenosis is associated with decreased coronary artery nitric oxide synthase. *Int J Cardiol* 1996; 55: 183-91.
2. Wu TC, Chen YH, Chen JW, et al. Impaired forearm reactive hyperemia is related to late restenosis after coronary stenting. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1071-6.
3. Ikeda U, Yamamoto K, Maeda Y, et al. Endothelin-1 inhibits nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1997; 29: 65-9.
4. Piatti PM, Fragasso G, Monti LD, et al. Acute intravenous L-arginine infusion decreases endothelin-1 levels and improves endothelial function in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: correlation with asymmetric dimethylarginine levels. *Circulation* 2003; 107: 429-36.
5. Piatti PM, Colombo A, Carlo DM, et al. Association of Insulin Resistance, Hyperleptinemia, and Impaired Nitric Oxide Release With In-Stent Restenosis in Patients Undergoing Coronary Stenting. *Circulation* 2003; 108: 2074-81.
6. Cooke JP, Oka RK. Does leptin cause vascular disease? *Circulation* 2002; 106: 1904-5.
7. Recchia FA, Vogel TR, Hintze TH. NO metabolites accumulate in erythrocyte in proportion to carbon dioxide and bicarbonate concentration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H852-6.
8. Piatti P, Fragasso G, Monti LD, et al. Endothelial and metabolic characteristics of patients with angina and angiographically normal coronary arteries: comparison with subjects with insulin resistance syndrome and normal controls. *JACC* 1999; 34: 1452-60.
9. Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, et al. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase. *A J Biol Chem* 2001; 276: 25096-100.
10. Wallace AM, Mc Mahon AD, Packard CJ, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104: 3052-6.
11. Doehner W, Rauchhaus M, Godslan IF, et al. Insulin resistance in moderate chronic heart failure is related to hyperleptinemia, but not to norepinephrine or TNF-alpha. *Int J Cardiol* 2002; 83: 73-81.
12. Soderberg S, Stegmayr B, Ahlbeck-Glaber C, et al. High leptin levels are associated with stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 63-9.
13. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, et al. Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation (IMPRESS Study). *JACC* 2002; 40: 1935-42.
14. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Acute-phase response after stent implantation in the carotid artery: association with 6-month in-stent restenosis. *Radiology* 2003; 227: 516-21.
15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
16. Bergman RN. Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance: minimal-model approach. *Diabetes* 1989; 38: 1512-27.
17. Takagi T, Yoshida K, Akasaka T, et al. Hyperinsulinemia during oral glucose tolerance test is associated with increased neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in non diabetic patients: a serial intravascular ultrasound study. *JACC* 2000; 36: 731-8.
18. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Dutka D, et al. Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance. *Diabetes* 2002; 51: 3020-4.
19. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 3-19.
20. Bergman RN, Finegood DT, Kahn SE. The evolution of beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2002; 32(Suppl 3): 35-45.
21. The Decode Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-21.
22. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 2140-4.
23. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularisation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-80.
24. Kaiser C, Brunner-La Rocca H, Buser P, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trail (BASKET). *Lancet* 2005; 366: 921-9.

Поступила 10/02-2006

Принята к печати 13/04-2006