

“Микрососудистая ишемия” миокарда: введение в метаболическую кардиологию

✎ Ан.А. Александров*, И.И. Чукаева**, И.И. Дедов*

* Эндокринологический научный центр РАМН

** Кафедра поликлинической терапии Московского факультета РГМУ

“Микрососудистая ишемия” миокарда, расценивавшаяся ранее как относительно редкая и клинически малозначимая патология, на наших глазах превращается в одну из фундаментальных проблем современной кардиологии.

Сосудистое русло обычно делят на три крупных составных части: большие (макро-) сосуды, средние (резистивные) сосуды и малые (микро-) сосуды. В то время как макрососуды осуществляют преимущественно транспортную функцию, сосуды сопротивления диаметром 100–500 мкм в основном вовлечены в регуляцию артериального давления, а микрососуды обеспечивают течение тканевого обмена веществ.

Микрососудистое (микроциркуляторное) русло (МСР) формируется из артериол, которые ветвятся, уменьшаясь в диаметре вплоть до 5 мкм, и капилляров. Последние организованы в блоки по 15–20 капилляров, связанных с одной конечной артериолой. МСР разительно отличается от макрососудистого русла по своему строению и физиологическим свойствам. Сосуды МСР состоят преимущественно из эндотелиальных клеток, расположенных на внутренней мембране, и очень небольшого количества гладкомышечных клеток. С уменьшением диаметра сосудов гладкомышечные клетки исчезают из их стенки, и на уровне капилляров стенка представляет собой монослой эндотелия, лежащего на базальной мембране. При этом эндотелиальные клетки МСР в различных тканях и даже в отдельных сегментах одной и той же микроциркуляторной цепи могут существенно отли-

чаться между собой. Физиология МСР также имеет определенные особенности. В зависимости от размеров артериол меняется их чувствительность к различным физиологическим стимулам. При снижении диаметра артериол их дилатационные свойства становятся менее зависимыми от оксида азота (NO), но в большей степени связанными с фактором гиперполяризации, продуцируемым эндотелием (EDHF) [1].

Впервые о возможности возникновения миокардиальной ишемии в результате первичной микрососудистой дисфункции заговорили в 1973 г. Тогда R. Argobogas и M.G. Bourassa описали больных, у которых при нагрузке развивалась типичная стенокардитическая боль в грудной клетке, несмотря на нормальные эпикардиальные коронарные артерии сердца по данным ангиографии. При этом у больных отмечалась выраженная депрессия сегмента ST на ЭКГ, а введение эрготамина не провоцировало развитие коронарного спазма. Кроме того, у них отсутствовали другие заболевания сердечно-сосудистой системы, которые могли бы вызвать появление вторичной стенокардии. Авторы назвали подобную клиническую ситуацию **кардиальным синдромом X** [2, 3].

Наличие **первичных нарушений кровотока в МСР 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 магнитно-резонансной томогра-

Обзоры

фии и радиоизотопных методов. 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. В результате некоторые авторы при описании больных с кардиальным синдромом Х стали использовать термин “микрососудистая стенокардия” [4]. Чем чаще стали проводить коронарографию больным с классической клиникой ишемической болезни сердца (ИБС), тем чаще врачи стали сталкиваться с наличием кардиального синдрома Х.

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 Х был значительно более благоприятным, чем у лиц с классическим поражением эпикардиальных коронарных артерий сердца. Было, правда, известно, что прогноз у больных с кардиальным синдромом Х 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. В настоящее время наиболее эффективным неинвазивным методом оценки регионального миокардиального кровотока является **позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)**. Оценивая одновременно с кровотоком состояние регионального метаболизма, ПЭТ позволяет сопоставить микроциркуляторные изменения с различными типами нарушения жизнеспособности миокарда. Именно ПЭТ способствовала формированию современных представлений о таких особых состояниях ишемизированного миокарда, как “оглушение” и “гибернация”.

К неинвазивным методам, сохраняющим свою значимость в оценке МСР, относятся рентгеноденситометрия, радиоизотопная сцинтиграфия, магнитно-резонансная томография и контрастная эхокардиография. Благодаря достаточной клинической доступности метод **контрастной эхокардиографии** имеет наибольший потенциал для оценки трансмурального миокардиального кровотока. Он основан на том, что маленькие (диаметром 4 мкм) пузырьки стабильного газа, обладающие такими же реологическими свойствами, как эритроциты, отражают ультразвук, и их движение в сосудистой сети может быть отслежено с помощью ультразвуковых методов. После внутривенного введения пузырьки газа проходят через кровеносную систему легких, попадают в левый желудочек сердца и затем в коронарные артерии. Это позволяет визуализировать миокардиальную перфузию и оценивать уровень капиллярного кровотока в миокарде.

К настоящему времени явные нарушения коронарного кровотока при ангиографически нормальных коронарных артериях сердца обнаружены не только у больных с кардиальным синдромом Х, но и при застойной сердечной недостаточности, гипертонической болезни, кардиомиопатиях. Интересно, что у больных ИБС значительные нарушения микроциркуляции обнаружены в зонах миокарда, снабжаемых ангиографически интактными коронарными артериями. Очевидно, что эти микроциркуляторные нарушения не вызваны наличием расположенной выше окклюзии, и их развитие связано с действием какого-то другого патофизиологического механизма. Особенно часто нарушения микроциркуляции при ангиографически нормальных коронарных сосудах отмечаются у женщин и пожилых больных.

Роль нарушений коронарной микроциркуляции в формировании прогноза у больных ИБС стала очевидной после публикации результатов **исследований DEBATE I, DEBATE II и DESTINI** [5–7]. Эти исследо-

вания посвящены оценке результатов чрескожной ангиопластики коронарных сосудов у больных ИБС. Уникальность данных исследований заключается в том, что одновременно с баллонной ангиопластикой или установкой стента производилось измерение скорости базального и стимулированного кровотока в зоне вмешательства. Их соотношение характеризует резерв коронарного кровообращения, т.е. способность сосудистого дерева изменять свое сопротивление. Эти изменения в основном происходят на уровне малых сосудов и служат важным механизмом приспособления коронарного кровотока к запросам миокарда.

Измерение базального и стимулированного кровотока в этих исследованиях проводилось в просвете коронарной артерии на 2 см дистальнее места ангиопластического вмешательства с помощью доплеровского излучателя, установленного на кончике коронарного проводника. Метод позволяет оценить **коронарный резерв** и таким образом судить о состоянии коронарной микроциркуляции. Адекватно выполненная пластика стенозированных коронарных сосудов уменьшает степень сужения, нормализует их сопротивление и в принципе должна восстановить резерв коронарного кровотока в зоне поражения.

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

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 коро-

нарный резерв. Больные, чей коронарный резерв после баллонной ангиопластики оставался сниженным ($<2,5$), по сравнению с пациентами с нормальным коронарным резервом ($>2,5$) достоверно чаще нуждались в повторных реваскуляризациях (35 против 22%) и к 30-му дню после операции достоверно чаще имели симптомы стенокардии (20 против 12%) и положительные результаты стресс-теста (19 против 8%).

В исследовании **DEBATE II** ангиопластика на фоне доплеровского исследования коронарного кровотока была проведена 523 больным ИБС. 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 448** больным была проведена имплантация стента. У лиц с коронарным резервом $<2,0$ частота повторных реваскуляризаций по поводу реокклюзии стентированных сосудов оказалась в 2 раза больше, чем у лиц с более высоким коронарным резервом (22 и 11%). Даже после учета ангиографических и клинических особенностей сравниваемых групп эта закономерность осталась статистически достоверной.

Таким образом, величина коронарного резерва оказалась независимым предиктором риска повторной реваскуляризации и развития серьезных кардиальных осложнений. Эти данные подчеркивают, что при адекватных ангиографических результатах пластики эпикардиальных сосудов степень сохраняющихся нарушений микроциркуляции остается ключевым звеном, определяющим в последующем клиническое состояние больных и долговременный прогноз.

Выраженные нарушения коронарного резерва сохраняются после адекватной ангиопластики у 21–31% больных ИБС. Это означает, что, к примеру, в США, где в течение года коронарная ангиопластика выполняется примерно у 1,5 млн. больных, у

350–500 тыс. пациентов она оказывается недостаточно эффективной из-за проблем с миокардиальной микроциркуляцией.

Возникает вопрос: почему у такого большого процента больных с удачно проведенной коронарной ангиопластикой имеются нарушения коронарного резерва? Ответ на этот вопрос во многом определит тактику их лечения.

Нарушения коронарного резерва, ухудшающие прогноз у больных **после ангиопластики**, могут быть результатом самого вмешательства или не иметь к нему отношения, возникнув по тем или иным причинам ранее, независимо от поражения эпикардиальных коронарных артерий.

Сама **процедура ангиопластики** может вызывать относительное снижение коронарного резерва, влияя на строение и функцию дистальнее расположенных сосудов. **Травматизация эпикардиальных артерий** во время пластики способствует развитию тромбоза и острому или подострому закрытию сосуда (эти осложнения почти ликвидированы адекватными методами развертывания стентов). Фактически каждая коронарная манипуляция, и особенно установка стента, связана с **микроэмболизацией** дистальных сосудов материалом атеросклеротической бляшки. Частая микроэмболизация при стентировании по данным анализа МВ-фракции креатинфосфокиназы отмечена в исследовании EPISTENT [8]. Это подтверждено и исследователями, использующими эмболизационные приспособления. Тромбоцитарные эмболы могут первично блокировать капилляры или возникать как реакция на микроскопические обломки атеросклеротических бляшек, застревающие в микрососудах. В результате возникновения обструкции развивается микронекроз и снижается коронарный резерв.

Кроме того, коронарная микроэмболизация вызывает выраженный **воспалительный ответ**. Усиление воспалительных реакций при чрескожной ангиопластике явля-

ется весьма характерным. Оно выражается в значительном увеличении концентрации в крови уровней С-реактивного белка и интерлейкина-6, аккумуляции вырабатываемых лейкоцитами цитокинов, пролиферации гладкомышечных клеток в сосудистой стенке. Все эти факторы нарушают баланс между вазоконстрикторными и вазодилатирующими веществами, вырабатываемыми в эндотелии капилляров. Не случайно степень снижения уровня оксида азота, выраженность воспаления 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 абиксимабом (блокатор рецепторов P_{IIb}/P_{IIIa}) снижает активацию молекул адгезии, уменьшает уровни С-реактивного белка и интерлейкина-6 и улучшает исход ангиопластики [9].

Логично предположить, что нарушения коронарного резерва после ангиопластики значительно более выражены у лиц с уже имевшимися до этого **первичными нарушениями коронарного резерва**. В настоящее время к таким больным относят не только лиц с явной сердечно-сосудистой патологией (кардиальный синдром Х, дилатационная кардиопатия, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия), но и пациентов без клинической кардиальной симптоматики — в первую очередь, больных сахарным диабетом (СД) [10].

Снижение коронарного резерва отмечается при различной **морфологической картине МСР**. У больных с дилатационной кардиопатией и синдромом Х не найдено специфических изменений МСР. У гипертоников эндомиокардиальная биопсия выявляет повышенное отношение толщины стенки сосуда к его просвету и наличие периваскулярного фиброза. При атеросклеротической окклюзии эпикардиальных сосудов обнаруживается сеть дилатированных малых артерий, артериол и капилляро-

подобных сосудов, идущих параллельно миофибриллам на фоне местного фиброза, а также наличие радиальных дилатированных ветвящихся артерий, создающих сплетения. Диабетическая микроангиопатия структурно манифестирует нарастанием в сосудистой стенке гликокаликса, пролиферацией гладкомышечных клеток и появлением белковых депозитов, связанных с конечными продуктами гликирования [11].

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

Особенно хорошо это видно на примере больных **сахарным диабетом**, для которых характерно наличие диффузной генерализованной дисфункции сосудистого эндотелия. Относительная или абсолютная инсулиновая недостаточность приводит к нарушению синтеза оксида азота, формированию большого количества легко окисляемых липопротеидов низкой плотности (ЛНП), появлению “активных” макрофагов. Это провоцирует воспалительные реакции, усугубляет окислительный стресс, распад атеросклеротических бляшек и стимулирует тромбообразование [12].

Активизация при СД процессов, запускающих нарушения эндотелиальной функции, вызывает выраженное снижение коронарного резерва [13]. По данным ПЭТ у больных СД II типа даже при отсутствии атеросклеротического поражения основных коронарных артерий коронарный резерв на 37% ниже, чем у здоровых лиц того же возраста. При этом степень снижения коронарного резерва достоверно связана с уровнем глюкозы натощак и концентрацией в крови гликированного гемоглобина и не зависит от липидного профиля крови. Коронарный резерв у больных СД снижен тем сильнее, чем более выражены у них другие проявления микроангиопатии, в частности ретинопатия.

Изолированное поражение МСР миокарда у больных СД II типа встречается достаточно часто. По данным кардиологического отделения ЭНЦ РАМН, среди больных СД II типа, у которых при нагрузке имелись нарушения сегментарной сократимости левого желудочка по данным стресс-эхокардиографии, у 31% эти нарушения возникли на фоне отсутствия гемодинамически значимых поражений эпикардиальных коронарных артерий по данным ангиографии. Чреспищеводная доплерографическая оценка коронарного резерва с дипиридамолом свидетельствовала, что у большинства из этих больных коронарный резерв значительно снижен.

Клинические и экспериментальные исследования последних 10 лет показали, что выраженные функциональные нарушения МСР в виде снижения коронарного резерва отмечаются уже **на ранних стадиях СД**, задолго до появления гипергликемии натощак. Более того, впервые в работах Tooke et al. показано, 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. С другой стороны, раннее появление утолщения базальной мембраны капилляров ограничивает их вазореактивные способности, препятствуя развитию адекватной функциональной гиперемии. Уже сейчас функциональная микроангиопатия некоторыми авторами рассматривается как составная часть метаболического синдрома.

Последние работы показали, что присоединение гипергликемии утяжеляет расст-

ройства микроциркуляции, переводя их с функционального на морфологический уровень. В настоящее время всё более утверждается точка зрения, что микроциркуляторная дисфункция появляется одновременно с развитием инсулинорезистентности. При трансформации инсулинорезистентности в явный СД функциональные микроциркуляторные нарушения переходят в структурные изменения, делая их практически необратимыми.

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 ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Представляется, что особый 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 стеноза больших коронарных сосудов резко ухудшает прогноз у больных с “микрососудистой ишемией”.

Во-вторых, статины препятствуют распаду “взрывающихся” атеросклеротических бляшек в крупных эпикардиальных сосудах, предупреждая эмболическое выключение микроциркуляторной цепи.

Кроме того, снижая количество холестерина ЛНП, они прямо воздействуют на баланс вазодилатирующих и вазоспастических субстанций. Известно, что эндотелий-зависимая дилатация коронарных артерий прямо зависит от количества окисленных ЛНП. Через воздействие на специфические рецепторы LOX-1 эти липопротеиды уменьшают синтез оксида азота, подавляя экспрессию эндотелиальной NO-синтазы. Статины снижают чувствительность липидов к окислению и уменьшают экспрессию

рецепторов LOX-1, препятствуя таким образом нарушениям синтеза NO — основного эндотелиального вазодилататора. К тому же окисленные ЛНП увеличивают экспрессию и высвобождение из эндотелия и воспалительных клеток эндотелина, обладающего выраженным вазоконстрикторным действием. Статины же снижают экспрессию мРНК эндотелина в эндотелии сосудов и препятствуют его вазоконстрикторному эффекту.

Окислительный стресс и воспаление драматически увеличивают повреждение эндотелиальных клеток, а статины препятствуют развитию этих процессов. Снижение под влиянием статинов уровня супероксид-радикалов мало связано с их влиянием на ЛНП. Показано, что статины снижают ангиотензин II-зависимую генерацию свободных радикалов сосудистыми гладкомышечными клетками и полиморфнонуклеарными клетками, подавляя NADPH-оксидазу. Уменьшению окислительного стресса способствует и свойство статинов увеличивать активность антиоксиданта параоксаназы, ассоциированного с липопротеидами высокой плотности.

Кроме того, снижая экспрессию рецепторов LOX-1, статины уменьшают стимуляцию окисленными ЛНП выделения ядерного фактора κB — главного регулятора воспалительного ответа клеток.

Холестерин-независимые эффекты статинов связаны с угнетением Rho-киназы, которая играет важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и гиперспазмирования сосудистых гладкомышечных клеток, подавляя экспрессию и активность эндотелиальной NO-синтазы. Внутрикoronарное введение ингибитора Rho-киназы больным с “микрососудистой стенокардией” ликвидирует стенокардитические приступы, депрессию сегмента ST на ЭКГ и продукцию лактата при инфузии ацетилхолина. Необходимым этапом активации Rho-киназы служит посттрансляционное присоединение геранилгеранола. Статины

же подавляют образование промежуточных изопреноидных продуктов холестеринового биосинтеза, каким является геранилгеранол, и таким образом подавляют активность Rho-киназы и способствуют ликвидации сосудистого спазма. В результате холестерин-независимый эффект статинов может оказаться полезным для лечения микрососудистых расстройств [3].

Клиническое подтверждение благоприятного **воздействия статинов на показатели микроциркуляции** было недавно получено при исследовании 40 больных с **кардиальным синдромом Х** [14]. Больные были тщательно отобраны: у всех был подтвержден кардиальный синдром Х, причем были исключены артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, СД; ни у кого из включенных больных не было повышенного уровня холестерина и коронарного атеросклероза по данным ангиографии. Группа состояла преимущественно из женщин средних лет, которые не нуждались в проведении холестерин-снижающей терапии по критериям экспертных рекомендаций. Больные были рандомизированы для терапии правастатином (40 мг/сут) или плацебо. Через 3 мес лечения в группе правастатина произошло снижение концентрации холестерина ЛНП на 16%, других изменений липидного профиля отмечено не было. Терапия правастатином привела к значительному улучшению кровотока-обусловленной вазодилатации, увеличению длительности нагрузочного теста и времени до депрессии сегмента ST. У 26% больных, леченных статином, 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 обнаружен в исследовании [15]. Применение симвастатина эффективно улучшало эндотелий-зависимую вазодилатацию и ликвидировало стенокардию напряжения.

Особенно интересны результаты применения статинов у больных, подвергшихся **ангиопластике коронарных артерий по поводу ИБС**. В исследовании LIPS 1677 пациентам, перенесшим успешную чрескожную ангиопластику коронарных сосудов по поводу стабильной или нестабильной стенокардии, назначался флувастатин в дозе 80 мг/сут. Терапия флувастатином привела к существенному (на 22%) снижению риска осложнений, таких как коронарная смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия [16]. Снижение частоты осложнений после стентирования при применении статинов связывают с уменьшением под их воздействием проявлений воспалительного процесса [17]. Интересно, что применение флувастатина после ангиопластики у больных с СД II типа снижало риск осложнений на 47%. В сопоставимой по тяжести коронарного поражения группе лиц без СД это улучшение было также значительным, но не превышало 33% [16]. Хотя в данной работе не проводились специальные исследования коронарного резерва, полученные результаты могут рассматриваться как еще одно косвенное подтверждение благоприятного воздействия статинов на функцию коронарного МСР.

Нет сомнения в том, что изучение взаимодействия статинов и МСР особенно актуально у **больных СД**. Сахарным диабетом страдает 25–30% больных ИБС, в том числе и подвергающихся оперативному лечению. Учитывая рост заболеваемости СД, вряд ли можно ожидать уменьшения распространенности подобного сочетания болезней. Наоборот, по экспертным оценкам в ближайшем будущем количество таких больных резко возрастет. И уже сейчас надо готовиться к ответам на вопросы о возможности и эффективности раннего применения статинов для профилактики поражения МСР при СД I типа у молодых людей. Известно, что пока применение у детей этой группы лекарственных средств не рекомендовано. У больных СД II типа реко-

мендация приема статинов хорошо известна. В то же время, судя по приведенным данным, можно ожидать расширения их применения для сохранения микроциркуляторного резерва у больных СД II типа без гиперхолестеринемии.

Особый контингент для раннего применения статинов в целях профилактики поражения МСР могут составить пациенты с ожирением, артериальной гипертонией, низким весом при рождении, женщины с поликистозом яичников. Всем им грозит развитие СД, у всех высок риск развития нарушений коронарной микроциркуляции еще на стадии нормогликемической гиперинсулинемии. Одинаков 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.

Список литературы

1. Pohl U., de Wit C. A unique role of NO in the control of blood flow // *News Physiol. Sci.* 1999. V. 14. P. 74–80.
2. Kemp H.K.J. Syndrome-X revisited // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1991. V. 17. P. 507–508.
3. Rosenson R.S. Statin therapy: new therapy for cardiac microvascular dysfunction // *Eur. Heart J.* 2003. V. 24. P. 1993–1994.
4. Cannon R.O., Epstein S.E. “Microvascular angina” as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries // *Amer. J. Cardiol.* 1988. V. 61. P. 1338–1343.
5. Di Mario C., Moses J.W., Anderson T.J. et al. Randomize comparison of elective stent implantation and coronary balloon angioplasty guided by online quantitative angiograph and intracoronary Doppler // *J. Circulation.* 2000. V. 102. P. 2930–2937.
6. 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.* 2002. V. 23. P. 133–138.
7. Nishida T., Di Mario C., Kern M.J. et al. Impact of final coronary flow velocity reserve on late outcome following stent implantation // *J. Eur. Heart.* 2002. V. 23. P. 331–340.
8. Topol E., Mark D.B., Lincoff A.M. et al. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomized trial EPISTENT: Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting // *Lancet.* 1999. V. 354. P. 2019–2024.
9. Neumann F.I., Zohlnhofer D., Fakhoury L. et al. 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. Amer. Coll. Cardiol.* 1999. V. 34. P. 1420–1426.
10. Meyer C., Schwaiger M. Myocardial blood flow and glucose metabolism in diabetes mellitus // *Amer. J. Cardiol.* 1997. V. 80. P. 94–101.
11. Kollros P.R., Konkle B.A. Microvascular disease in diabetes mellitus // *J. Cardiovasc. Risk.* 1997. V. 4. P. 70–75.
12. Ceriello A., Giacomello R., Stel G. et al. Hyperglycemia-induced thrombin formation in diabetes // *Diabetes.* 1995. V. 44. P. 924–928.
13. Wiernsperger N.F., Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication // *Diabetes Metab.* 2003. V. 29. P. 677–687.
14. Kayikcioglu M., Payzin S., Yavuzgil O. et al. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X // *Eur. Heart J.* 2003. V. 24. P. 1999–2005.
15. Fabian E., Varga A. Effect of simvastatin therapy on endothelial function of hypercholesteremic patients with syndrome-X // *Orv. Hetil.* 2002. V. 143. P. 2067–2071.
16. Lee C.H., de Feyter P., Serruys P.W. 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. V. 90. P. 1156–1161.
17. Walter D.H., Fichtlscherer S., Britten M.B. et al. Benefits of immediate initiation of statin therapy following successful coronary stent implantation in patients with stable and unstable angina pectoris and Q-wave acute myocardial infarction // *Amer. J. Cardiol.* 2002. V. 89. P. 1–6.