

Вазоспастическая стенокардия: патофизиологические детерминанты и клиническое значение

Гельцер Б.И.¹, Циванюк М.М.^{1,2}, Котельников В.Н.¹, Карпов Р.С.³

¹ФГАОУ ВО “Дальневосточный федеральный университет”. Владивосток; ²КГБУЗ “Владивостокская клиническая больница № 1”. Владивосток; ³ФГБНУ “Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук”. Томск, Россия

В обзоре представлен анализ научной литературы по различным аспектам патогенеза — диагностики и лечения вазоспастической стенокардии (ВС). Приведены данные о распространённости спазма коронарных артерий (СКА) в различных популяциях, а также факторах риска и провоцирующих триггерах. Рассмотрены патофизиологические механизмы СКА, включающие гиперреактивность гладкомышечных клеток коронарных артерий, эндотелиальную дисфункцию, неспецифическое воспаление, окислительный стресс, дефицит магния, вегетативный дисбаланс и др. Подчеркнута взаимосвязь СКА с коронарным тромбозом и атеросклерозом коронарных артерий. Представлены современные алгоритмы диагностики и лечения ВС. Инвазивную верификацию СКА осуществляют путём проведения провокационных фармакологических тестов, которые имеют противопоказания. Ключевая роль в терапии ВС принадлежит антагонистам кальция и их комбинации с пролонгированными нитратами. К препаратам, имеющим перспективу применения при ВС, относят ингибиторы Rho-киназы, активаторы аденоциклического фосфата-чувствительных K⁺-каналов, антагонисты альфа-1-адренорецепторов. Обсуждаются особенности ведения больных с рефрактерной ВС

и перспективы эндоваскулярного лечения. Отмечено, что больные ВС с многососудистым спазмом имеют более высокую вероятность развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти.

Ключевые слова: вазоспастическая стенокардия, патофизиологические механизмы, алгоритмы диагностики и лечения.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 18-29-03131, № 19-29-01077.

Поступила 29/10/2019

Рецензия получена 07/11/2019

Принята к публикации 11/11/2019



Для цитирования: Гельцер Б.И., Циванюк М.М., Котельников В.Н., Карпов Р.С. Вазоспастическая стенокардия: патофизиологические детерминанты и клиническое значение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):2391. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2391

Vasospastic angina: pathophysiology and clinical significance

Geltser B.I.¹, Tsivanyuk M.M.^{1,2}, Kotelnikov V.N.¹, Karpov R.S.³

¹Far Eastern Federal University. Vladivostok; ²Vladivostok Clinical Hospital № 1. Vladivostok; ³Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

The review discusses an analysis of the literature on various aspects of the pathogenesis, diagnosis and treatment of vasospastic angina (VA). Data on the prevalence of coronary artery spasm (CAS) in various populations, as well as risk factors and triggers, are presented. We considered pathophysiological mechanisms of CAS, including hyperreactivity of coronary smooth muscle cells, endothelial dysfunction, nonspecific inflammation, oxidative stress, magnesium deficiency, autonomic imbalance, etc. The relationship of CAS with coronary atherosclerosis and thrombosis is emphasized. Modern recommendations for the diagnosis and treatment of VA are presented. Invasive verification of CAS is performed by pharmacological provocation tests with certain contraindications. Calcium antagonists and their combination with long-acting nitrates play a key role in the treatment of VA. Medications with a prospect for use in VA are Rho-kinase inhibitors, ATP-sensitive potassium channel activators, alpha-1 blockers. The management of patients with refractory VA and the prospects for endovascular treatment are discussed. It was noted that patients with multi-vessel VA are more likely to develop life-threatening arrhythmias and sudden death.

Key words: vasospastic angina, pathophysiological mechanisms, diagnostic and treatment algorithms.

Relationships and Activities. This study was conducted under the grants of the Russian Foundation for Basic Research № 18-29-03131, № 19-29-01077.

Geltser B.I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Tsivanyuk M.M.* ORCID: 0000-0003-3545-3862, Kotelnikov V.N. ORCID: 0000-0001-5830-1322, Karpov R.S. ORCID: 0000-0002-7011-4316.

*Corresponding author: m_tsivanyuk@list.ru

Received: 29/10/2019

Revision Received: 07/11/2019

Accepted: 11/11/2019

For citation: Geltser B.I., Tsivanyuk M.M., Kotelnikov V.N., Karpov R.S. Vasospastic angina: pathophysiology and clinical significance. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):2391. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2391. (In Russ.)

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: m_tsivanyuk@list.ru

Тел.: +7 (914) 791-60-63

[Гельцер Б.И. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор департамента клинической медицины школы биомедицины, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Циванюк М.М.* — аспирант школы биомедицины, 2^{врач} отделения рентгеноконтурных методов диагностики и лечения, кардиолог, ORCID: 0000-0003-3545-3862, Котельников В.Н. — д.м.н., профессор департамента клинической медицины школы биомедицины, ORCID: 0000-0001-5830-1322, Карпов Р.С. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-7011-4316].

АХ — ацетилхолин, БКК — блокатор кальциевых каналов, ВС — вазоспастическая стенокардия, ГМК — гладкомышечная клетка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, ЛЦМ — легкая цепь миозина, ОКС — острый коронарный синдром, СКА — спазм коронарной артерии, ФЛЦМ — фосфатаза легкой цепи миозина, ФР — факторы риска, ЗД — эндотелиальная дисфункция, ЭКГ — электрокардиограмма, ALDH2 — альдегидегидрогеназа 2, L-NMMA — L-монометил-аргинин, NO — оксид азота, ROCK — Rho-киназа.

В 2019г исполнилось 60 лет с момента опубликования в журнале “The American Journal of Medicine” статьи американского кардиолога Myron Prinzmetal и его коллег “A variant form of angina pectoris”. Этот синдром характеризовался ангинозными приступами, возникающими в покое, и иллюстрировался подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) [1]. Поскольку эпизоды стенокардии не были связаны с физической активностью, увеличение потребления миокардом кислорода не могло в полной мере объяснить ее патогенез. Использование технологий амбулаторного ЭКГ-мониторирования и коронароангиографии (КАГ) показало, что такая форма стенокардии провоцируется спазмом коронарных артерий (СКА) [2]. В настоящее время СКА рассматривается как важный фактор патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС), а вазоспастическая стенокардия (ВС) относится к одному из ее клинических вариантов [3]. Пациенты с ВС чаще относятся к контингенту молодого или среднего возраста, мужского пола, без традиционных для ИБС факторов риска (ФР) и с отсутствием стенотического поражения коронарных артерий (КА) [4, 5]. Распространенность ВС среди населения зависит от особенностей изучаемых популяций с существенными различиями между восточными и западными странами. Так, в Японии СКА был задокументирован у 40,9% из 2251 пациентов со стенокардией, которым проводилась КАГ [2]. Кроме того, частота многососудистого спазма (не менее 2-х КА), индуцированного провокационным тестированием среди японского и тайваньского населения, была заметно выше, чем у аналогичной когорты в европейских странах (24,3% и 19,3% vs 7,5%) [6, 7]. По мнению большинства исследователей, СКА встречается гораздо чаще, чем можно было предположить, и все еще недостаточно изучен. В американском исследовании, распространенность эпикардиального и микрососудистого СКА у пациентов с ангинозными болями на фоне интактных КА составляла 62% [8]. В сравнительно недавнем итальянском исследовании у 37 (46,2%) пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) без обструктивного поражения КА была выявлена положительная реакция КА на инвазивный провокационный тест с ацетилхолином (АХ) и эргоновином [9]. В многоцентровом японском исследовании среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST положительный тест на АХ был зафиксирован у 175 (10,9%) обследованных [10]. В период 2003-2014гг пациентам корейского медицинского центра “Samsung” были проведены интракоронарные

тесты с эргоновином. В исследовании участвовали 3595 человек, у 33,3% из которых зафиксирован СКА, а у 27,4% диагностирована ВС на фоне интактных КА [11]. Достоверные статистические результаты по распространенности ВС в РФ до настоящего времени отсутствуют [12].

ФР и патофизиологические детерминанты ВС

Табачный дым является доказанным ФР ВС. Согласно американским источникам установлена достоверная связь СКА с употреблением марихуаны [13]. Предположение о том, что ВС является проявлением генерализованных вазомоторных расстройств подтверждается ее более высокой распространенностью среди больных с синдромом Рейно и мигренью [5]. Известно, что альдегидегидрогеназа-2 (ALDH2) нейтрализует ацетальдегид и другие токсичные альдегиды, защищая ткани и клетки от токсического действия активных форм кислорода, а ее неактивная форма ALDH2*2 широко распространена среди жителей Восточной Азии [14, 15]. В недавнем исследовании было показано, что ALDH2*2 повышает риск развития ВС. Комбинация этого фактора с курением табака синергически усиливает вероятность СКА [16, 17]. Роль немодифицируемых, в частности, генетических факторов в патогенезе ВС доказана на японской популяции, где был типирован ген NADPH-оксидазы, ответственный за спазм КА [2]. В исследовании Kitani Y, et al. (2019) была обнаружена высокая распространенность СКА среди пациентов с болезнью Фабри, что послужило основанием для рекомендаций проведения скрининга активности лизосомального фермента α -галактозидазы-А у лиц с подозрением на ВС [18]. В ретроспективном исследовании миокардиальный мышечный мостик КА был определен как независимый предиктор СКА [19]. Отмечено также частое сочетание ВС с синдромом Бругада, аспириновой бронхиальной астмой, гастроэзофагальной рефлюксной болезнью, аутоиммунными заболеваниями. К провоцирующим триггерам СКА относят физический и психоэмоциональный стресс, воздействие холода, задержку дыхания, пробу Вальсальвы, а также фармакологические и химические агенты. Последние представлены катехоламинами (адреналин, норэпинефрин, дофамин, добутамин), парасимпатомиметическими (АХ, метахолин, пилокарпин) и антихолинэстеразными (физостигмин, галантамин, прозерин) препаратами, а также эргоновином, серотонином, гистамином, бета-адреноблокаторами, триптаном, кокаином, этиловым спиртом. Употребление алкоголя провоцирует СКА, особенно часто у лиц с реакцией “прилива алкоголя” [20].

Ключевую роль в возникновении СКА играет локальная гиперреактивность гладкомышечных клеток (ГМК) крупных эпикардиальных артерий. Сокращение и расслабление ГМК регулируются киназой легкой цепи миозина (ЛЦМ) и фосфатазой ЛЦМ (ФЛЦМ) посредством ее фосфорилирования и дефосфорилирования. Классический путь, по которому контракционные стимулы индуцируют фосфорилирование ЛЦМ, состоит в увеличении концентрации свободного внутриклеточного Ca^{2+} . Комплекс Ca^{2+} и кальмодулина затем активирует киназу ЛЦМ, что приводит к увеличению фосфорилирования ЛЦМ. Следовательно, СКА можно рассматривать как гиперконтракцию ГМК КА, вызванную увеличением внутриклеточного Ca^{2+} [6]. Малая гуанозинтрифосфатаза RhoA и ее эффектор Rho-киназа (ROCK) участвуют в регуляции сократимости ГМК и могут играть решающую роль в патогенезе СКА. ROCK ингибиторами ЛЦМ, приводя к увеличению фосфорилирования ЛЦМ и сенсибилизации Ca^{2+} в ответ на стимулы вазоконстриктора. ROCK активируется в спастическом участке и играет ключевую роль в индукции гиперконтракции ГМК путем ингибирования ФЛЦМ. Путь RhoA/ROCK не только определяет гиперконтракцию ГМК с помощью ингибирования ФЛЦМ, но также способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний за счет усиления продукции активных форм кислорода. В исследовании [21] (2016) было отмечено, что активность ROCK увеличивалась в спазмированных гладких мышцах КА, а определенные ингибиторы ROCK подавляли СКА. Статины, которые блокируют путь RhoA/ROCK и увеличивают синтез эндотелиального оксида азота (NO), также ограничивают развитие вазоспазма. Таким образом, сенсибилизация к Ca^{2+} через повышенную активность RhoA/ROCK и увеличение его внутриклеточного содержания может играть ключевую роль в патогенезе СКА [22, 23]. К одному из факторов патогенеза ВС относят повышенную активность фосфолипазы C, которая, по мнению ряда авторов, усиливает сократимость ГМК сосудов [2].

Эндотелий играет важную роль в регуляции тонуса КА, главным образом, благодаря факторам, вызывающим релаксацию сосудов, таким как простагландини, NO и эндотелиальный гиперполиаризующий фактор. Ранее считалось, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) является основным патофизиологическим механизмом СКА. В дальнейшем было доказано, что вазодилатирующая функция эндотелия сохраняется в спазмированных артериях [5]. Тем не менее, ЭД в сочетании с гиперреактивностью ГМК КА являются наиболее значимыми патофизиологическими факторами СКА. NO синтезируется из L-аргинина NO-синтазой и специфически блокируется L-монометил-аргинином (L-NMMA)

и рядом других ингибиторов. Диаметр КА сокращается в ответ на внутристеночную инфузию L-NMMA в контрольной группе, в то время как у пациентов с СКА он существенно не изменяется. Эти наблюдения указывают на то, что активность NO недостаточна в КА у пациентов с ВС. Известно также, что NO подавляет выработку эндотелина-1 и ангиотензина II, которые являются мощными вазоконстрикторами и индукторами пролиферации ГМК сосудов, а дефицит NO усиливает их синтез [2, 24]. У молодых здоровых лиц внутристеночная инфузия АХ вызывает коронарную вазодилатацию, тогда как у пациентов с атеросклерозом КА она чаще всего приводит к вазоконстрикции [6]. СКА может быть индуцирован эргоновином или серотонином, которые также являются эндотелий-зависимыми вазодилататорами, стимулируя высвобождение NO. С другой стороны, нитраты относят к эндотелий-независимым вазодилататорам, а сверхчувствительность спазмированных артерий к нитроглицерину обусловлена дефицитом эндогенной активности NO. Доказано, что супероксидный радикал, взаимодействуя с NO, образует перокси-нитрит, который оказывает повреждающее действие на эндотелиальные клетки КА, вызывая ЭД, воспаление и гиперреактивность ГМК, что приводит к СКА [25, 26]. У пациентов с ВС уровень тиоредоксина, биомаркера окислительного стресса существенно повышен, а уровень антиоксидантов снижен. Интракоронарное введение антиоксидантов (витаминов С, Е, глутатиона) улучшает функцию эндотелия [2, 5]. У женщин с ВС в постменопаузе эстрогены усиливают антиоксидантный потенциал, активность эндотелиальной NO-синтазы и подавляют СКА [27]. ВС ассоциируется также с полиморфизмом генов, кодирующих синтез медиаторов, обладающих антиоксидантным действием, включая ALDH2, параоксоназу 1, стромелизин-1, интерлейкин-6 и фосфолипазу Сδ1 [2, 3, 20].

Дефицит магния был выявлен у значительной части больных ВС, что позволило обсуждать его роль в развитии СКА. Вазопротективные эффекты магния связаны с его блокирующим действием на кальциевые каналы, что может предотвращать избыточное сокращение ГМК сосудов [5, 28]. У больных ВС фиксируется повышение концентрации в крови маркеров неспецифического воспаления: С-реактивный белок, моноцитарный хемоатрактантный фактор-1, растворимая форма молекул межклеточной адгезии-1 и интерлейкин-6. Кроме того, в КА, вовлеченных в спазм, увеличивается содержание молекул адгезии, например, Р-селектина [29]. Исследования на животных продемонстрировали, что имплантация стента с лекарственным покрытием может усиливать воспаление адвенции КА и вызывать их констрикцию посредством активации ROCK [30]. Доказано, что при ВС эпи-

кардиальная и периваскулярная жировая ткань также вовлечены в патогенез неспецифического воспаления [31]. Дисфункция вегетативной нервной системы с преобладанием симпатических влияний вочные часы может являться одной из причин многососудистого СКА. Усиление симпатикотонии активирует альфа-адренорецепторы в крупных КА, провоцируя вазоспазм [2]. Роль симпато-вагального дисбаланса в патогенезе ночного СКА подтверждена рядом исследований [5].

Сравнительно недавно были опубликованы данные, указывающие на то, что СКА может предшествовать коронарному атеросклерозу или способствовать его прогрессированию [29, 32]. Это подтверждалось результатами КАГ, где вазоспазм определяли как в интактных, так и в атеросклеротически измененных КА. При этом спастические реакции могли диффузно охватывать все артериальное дерево или мигрировать с участка на участок [2]. Японскими исследователями было установлено, что чрескожное коронарное вмешательство при атеросклеротическом стенозе не влияет на рецидив СКА, т.к. вазоспазм часто возникает в дистальных сегментах стентированной КА [33-35]. В настоящее время известно, что коронарный тромбоз является одной из основных причин ОКС, включая острый ИМ, нестабильную стенокардию и внезапную сердечную смерть. СКА также может быть вовлечен в патогенез ОКС. Показано, что концентрация в плазме крови фибринопептида А, маркера генерации тромбина, после приступов ВС увеличивается, а уровни содержания в крови ингибитора-1 активатора плазминогена синхронизированы с приступами СКА. Тромбоциты активируются после СКА, но не после приступов “классической” стенокардии. Эти данные указывают на то, что СКА может провоцировать коронарный тромбоз и играть важную роль в патогенезе ОКС [2, 24]. Наличие коронарного тромбоза у больных ВС было подтверждено с помощью ангиоскопии КА [2].

Клинико-диагностические алгоритмы и фармакотерапия ВС

Клиническим проявлением ишемии миокарда в результате СКА является ангинозный приступ, который может быть схожим по характеру с “классической” стенокардией напряжения или выражаться как чувство дискомфорта в грудной клетке или в горле. Приступы чаще возникают ночью или в ранние утренние часы, но могут иметь индивидуальную суточную периодичность. Суточные вариации приступов ВС могут совпадать с ритмической активностью уровня различных гормонов: катехоламинов, кортизола, вазопрессина, мелатонина, инсулина, гормона роста, или провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-1 и др., что указывает на роль этих факто-

ров в патогенезе коронароспазма [2]. Бессимптомная ишемия миокарда, вызванная СКА, встречается в 2 раза чаще, чем при других вариантах ИБС [3, 5]. Изменения на ЭКГ при СКА включают подъем и/или депрессию сегмента ST, отрицательный зубец T, увеличение высоты и ширины зубца R с одновременным уменьшением величины или исчезновением зубца S. Отрицательная волна U может появляться в начале или в конце приступа и часто связана с изменениями сегмента ST в переднебоковых отведениях. Полная окклюзия или субтотальный стеноз одной из главных КА, вследствие спазма, приводит к подъему сегмента ST в соответствующих отведениях и реципрокными изменениями в противоположных отведениях. СКА способен провоцировать желудочковые и суправентрикулярные аритмии и атриовентрикулярную блокаду [3, 36].

Международная исследовательская группа по изучению коронарного вазоспазма COVADIS (Coronary Vasomotion Disorders International Study Group) в 2017г опубликовала стандартизованные диагностические критерии ВС, к которым относят:

- классические клинические проявления ВС;
- документированную ишемию миокарда во время приступа по данным ЭКГ;
- демонстрацию СКА по данным КАГ [36].

По степени доказательности ВС верифицируют на “окончательную” или “возможную”. К золотому стандарту диагностики ВС относят КАГ с проведением провокационных фармакологических инвазивных тестов с использованием АХ, эргоновина или метилэргоновина. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2019г), интракоронарные провокационные тесты можно использовать в тех случаях, когда у пациентов имеются клинические проявления ВС, а по данным КАГ коронарные артерии интактны или определяется необструктивный коронаросклероз (класс IIa) [37]. По рекомендациям Japanese Circulation Society (JCS, 2013г), интракоронарные провокационные тесты с АХ и эргоновином показаны больным, у которых ВС подозревают на основании симптомов, но не подтверждают неинвазивными методами диагностики, а также пациентам с ВС, доказанной неинвазивными методами исследования, но с резистентностью к медикаментозной терапии (класс I-IIa). Положительным провокационным тестом на СКА считается в тех случаях, когда фиксируется триада признаков: болевой синдром в грудной клетке, ишемические изменения на ЭКГ и вазоконстрикторный ответ на уровне >90% до полной окклюзии КА. Результат теста считается сомнительным, если провоцирующий стимул не иллюстрируется комбинацией перечисленных компонентов [3]. Для пациентов с отрицательными или сомнительными результатами этого исследования рекомендуется проведение провокационного теста с использованием

комбинации АХ и эргоновина [38]. Необходимо отметить, что СКА возникает преимущественно в точках ветвления КА и в участках, свободных от атеросклеротических бляшек, которые обычно локализованы в их проксимальных сегментах, имеющих прямой ход. По локализации коронаропатии лидирует правая КА, затем передняя межжелудочковая и огибающая ветви левой КА. Спазм может развиваться в двух или трех КА в разное время или одновременно (многососудистый спазм).

В европейской популяции чаще фиксируется однососудистый СКА, а в японской — многососудистый. Большинство пациентов с многососудистым спазмом имеют интактные КА и нередко резистентны к лечению. Кроме того, они нуждаются в большей дозировке блокаторов кальциевых каналов (БКК) для купирования СКА. После прекращения приема препаратов ангинозные приступы у этих больных часто рецидивируют. Они чаще подвержены жизнеугрожающим аритмиям и имеют более высокий риск внезапной смерти [2, 3, 5]. Интракоронарные фармакологические пробы противопоказаны при распространенном и многососудистом атеросклерозе или при тяжелом поражении левой КА, сниженной фракции выброса левого желудочка, артериальной гипертензии и аортальном стенозе высокой степени, недавно перенесенном ИМ, жизнеугрожающих нарушениях ритма и проводимости. Проба с эргоновином также противопоказана при беременности [3].

Отказ от курения является обязательным условием для успешной терапии ВС [3, 37]. Как правило, употребление алкоголя провоцирует приступы СКА не сразу, а через несколько часов, особенно часто у пациентов с высоким содержанием ALDH2*2 [39]. В ряде исследований доказана необходимость ограничения ФР ВС — психоэмоциональный стресс, гипервентиляция, низкие температуры, и исключение провоцирующих факторов (кокаин, марихуана) для профилактики этого синдрома [5, 13]. Симпатомиметические агенты (адреналин, норадреналин), бета-адреноблокаторы, парасимпатомиметические агенты и алкалоиды спорыни имеют важное значение в развитии ВС. Резкие нагрузки могут провоцировать приступы ВС ранним утром. Тем не менее, аэробные упражнения легкой и умеренной интенсивности во второй половине дня предупреждают СКА за счет увеличения синтеза эндотелиального NO [40]. У женщин в постменопаузе с рефрактерной ВС заместительная терапия эстрогенами существенно повышает эффективность лечения [3]. В ферментозаместительной терапии нуждаются и пациенты с болезнью Фабри, ассоциированной с ВС [18].

БКК, ингибируя потенциал-зависимый кальциевый канал L-типа, являются дилататорами гладких мышц, и обладают отрицательным инотропным

и хронотропным эффектами. Они рекомендуются в качестве препаратов первой линии при впервые диагностированной ВС [41]. Необходимо применять следующие дозировки БКК: нифедипин — до 120 мг/сут., амлодипин — до 20 мг/сут., дилтиазем — до 360 мг/сут., верапамил — до 480 мг/сут. [42]. В случае неэффективной монотерапии может потребоваться комбинация из двух БКК различных подгрупп (дигидропиридиновых и недигидропиридиновых). БКК не следует отменять при многососудистом СКА, поскольку у этих пациентов часто возникает бессимптомная ишемия миокарда и существует риск возникновения жизнеугрожающих аритмий [2, 5]. Нитраты способны купировать симптомы ВС, расширяя сосудистую сеть коронарного русла, а также снижать давление наполнения желудочек, что уменьшает потребность миокарда в кислороде. Приступы ВС могут быть купированы сублингвальным приемом или пероральным распылением нитроглицерина. При рефрактерном СКА может потребоваться внутривенная или внутрикоронарная инфузия препарата. Нитраты являются донаторами NO, а их введение можно рассматривать как заместительную терапию при дефиците этого фактора у пациентов с ВС. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов при отсутствии эффекта от монотерапии, БКК следует комбинировать с нитратами длительного действия [41]. Использование аспирина при ВС в настоящее время обсуждается. Применение его высоких доз (>325 мг/сут.) блокирует выработку простатицилина — эндогенного вазодилататора, что может усугубить СКА. Назначение низких доз аспирина (<100 мг/сут.) также остается спорным. В 2013 г было обнаружено, что применение низких доз аспирина было связано с более частым СКА [43].

В ряде исследований показано, что статины эффективны в предотвращении СКА за счет увеличения синтеза эндотелиального NO и нейтрализации активных форм кислорода [2, 21, 23]. Использование комбинации флувастина и БКК в течение 6 мес. значительно ограничивало СКА, индуцированного АХ, у пациентов с ВС без обструктивного поражения КА [22]. В более позднем ретроспективном исследовании подтверждалось, что прием статинов подавляет СКА и улучшает прогноз ВС [44]. В настоящее время известно недостаточно данных, характеризующих эффективность антагонистов альфа-1-адренергических рецепторов для лечения ВС. Исследования, в которых тестировались эти препараты, включали небольшое количество пациентов и дали противоречивые результаты [5]. Ингибиторы ROCK ограничивают гиперреактивность ГМК артерий, и могут представлять потенциальный интерес для терапии ВС. Было проведено исследование с участием 20 пациентов с ВС, которым интракоронарно вводили фасудил. При этом уста-

новлено, что этот препарат значительно сокращает СКА, вызванный АХ, и предотвращает возникновение ангинозных болей и ишемические изменения на ЭКГ [5]. Тем не менее, до настоящего времени ни один ингибитор ROCK не был одобрен для лечения ВС, т.к. существует потребность в дополнительных исследованиях их эффективности. Никорандил обладает нитратоподобным эффектом, активируя аденоцистрифосфат-зависимые калиевые каналы. Его эффективность для лечения ВС была оценена в нескольких исследованиях, где его использовали как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами [45, 46]. Были получены результаты, демонстрирующие эффективность никорандила в лечении ВС, но его применение в качестве терапии первой линии пока не рекомендовано [41]. Международные рекомендации не комментируют ситуацию относительно пациентов с рефрактерной ВС [3]. Применение чрескожного коронарного вмешательства может представлять интерес при спонтанном, очаговом, субтотальном или окклюзирующем СКА, устойчивой к медикаментозной терапии. Результативность имплантации стента для лечения рефрактерной ВС была оценена на небольших группах пациентов, что не позволяет объективно оценить эффективность этого метода. Тем не менее, было показано, что лечение БКК и нитратами следует продолжать даже после ангиопластики, т.к. спазм может возникнуть на других участках КА [5].

Вероятность развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий при некоторых вариантах ВС позволяет рассмотреть возможность имплантации кардиовертера-дефибриллятора для вторичной профилактики внезапной сердечной смерти. Вместе с тем, отсутствие в настоящее время согласованных рекомендаций по этому вопросу должно учитывать индивидуальные особенности пациентов, связанные с наличием рези-

стентной ВС и немодифицируемых ФР, например, генетических [47].

В настоящее время не существует рекомендаций по оценке тяжести рефрактерной ВС. Тем не менее, провокационные тесты, проводимые на фоне медикаментозной терапии, могут быть полезны для оценки ее эффективности и определения дальнейшей тактики лечения [48]. В случае исчезновения СКА во время лечения следует продолжать прием назначенной терапии. Пациентам, с сохраняющимися ангинозными приступами дозы вазоактивных препаратов необходимо увеличивать [2]. Долгосрочный прогноз у пациентов с ВС без обструктивного поражения КА благоприятный, в тех случаях, когда они получают терапию БКК, воздерживаются от табакокурения и исключают другие провоцирующие факторы. Предикторами прогноза ВС являются количество КА с гемодинамически значимыми органическими стенозами и наличие многососудистого спазма [3]. При наличии последнего необходима постоянная терапия БКК, поскольку эти больные имеют высокий риск внезапной сердечной смерти, особенно в случаях бессимптомной ишемии миокарда [49, 50].

Таким образом, интерес к проблеме ВС и изучению роли СКА в патогенезе ОКС постоянно возрастает, что определяется новыми данными о широкой распространенности коронарного вазоспазма среди больных ИБС. Дальнейшее совершенствование методов персонализированной профилактики и терапии этих состояний возможно только в рамках междисциплинарной кооперации на основе достижений фундаментальной и клинической медицины.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 18-29-03131, № 19-29-01077.

Литература/References

- Prinzmetal M, Kennamer R, Merlis R, et al. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris. Am J Med. 1959;27:375-88. doi:10.1016/0002-9343(59)90003-8.
- Yasue H, Mizuno Y, Harada E. Coronary artery spasm — Clinical features, pathogenesis, and treatment. Proc Jpn Acad. 2019;Ser.B95:53-66. doi:10.2183/pjab.95.005.
- JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). Circ. J. 2014;78:2779-801. doi:10.1253/circj.CJ-66-0098.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/eht296.
- Picard F, Sayah N, Spagnoli V, et al. Vasospastic angina: A literature review of current evidence. Archives of cardiovascular disease. 2019;112:44-55. doi:10.1016/j.acvd.2018.08.002.
- Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. Circulation. 2011;124(16):1774-82. doi:10.1161/circulationaha.111.037283.
- Hung MY, Hsu KH, Hung MJ, et al. Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm. Eur J Clin Invest. 2010;40(12):1094-103. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02360.x.
- Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal Coronary Vasomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). JACC. 2012;59:655-62. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.015.
- Montone R.A, Niccoli G, Fracassi F, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. Eur Heart J. 2018;39:91-8. doi:10.1093/eurheartj/ehx667.
- Nakayama N, Kaikita K, Fukunaga T, et al. Clinical features and prognosis of patients with coronary spasm-induced non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. J Am Heart Assoc. 2014;3:e000795. doi:10.1161/jaha.114.000795.
- Cho SW, Park TK, Gwag HB, et al. Clinical Outcomes of Vasospastic Angina Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome. J Am Heart Assoc. 2016;5:e004336. doi:10.1161/jaha.116.004336.
- Ulbasheva EA, Namitkov AM, Kandinsky MV, et al. Clinical patterns of vasospastic angina. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018;7(4):121-7. (In Russ.) Ульбашева Е.А., Намитков А.М., Кандинский М.В. и др. Варианты клинического течения вазоспастической стенокардии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(4):121-7. doi:10.17802/2306-1278-2018-74-121-127.
- Patel RS, Kamil SH, Bachu R, et al. Marijuana use and acute myocardial infarction: A systematic review of published cases in the literature. Trends Cardiovasc Med. 2019; pii: S1050-1738(19)30112-4. doi:10.1016/j.tcm.2019.08.003.
- Singh S, Brocker C, Koppaka V, et al. Aldehyde dehydrogenases in cellular responses to oxidative / electrophilic stress. Free Radic Biol Med. 2013;56:89-101. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.010.

15. Chen CH, Ferreira JC, Gross ER, et al. Targeting aldehyde dehydrogenase 2: New therapeutic opportunities. *Physiol Rev.* 2014;94:1-34. doi:10.1152/physrev.00017.2013.
16. Mizuno Y, Hokimoto S, Harada E, et al. Variant aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2*2) is a risk factor for coronary spasm and ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003247. doi:10.1161/jaha.116.003247.
17. Mizuno Y, Hokimoto S, Harada E, et al. Variant aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2*2) in east Asians interactively exacerbates tobacco smoking risk for coronary spasm — Possible role of reactive aldehydes. *Circ. J.* 2016;81:96-102. doi:10.1253/circj.cj-16-0969.
18. Kitani Y, Nakagawa N, Sakamoto N, et al. Unexpectedly High Prevalence of Coronary Spastic Angina in Patients With Anderson-Fabry Disease. *Circ J.* 2019;83:481-4. doi:10.1253/circj.cj-18-0734.
19. Arai R, Kano H, Suzuki S, et al. Myocardial bridging is an independent predictor of positive spasm provocation testing by intracoronary ergonovine injections: a retrospective observational study. *Heart Vessels.* 2019 Sep 27. doi:10.1007/s00380-019-01518-7.
20. Mizuno Y, Harada E, Morita S, et al. East Asian variant of aldehyde dehydrogenase 2 is associated with coronary spastic angina: Possible roles of reactive aldehydes and implications of alcohol flushing syndrome. *Circulation.* 2015;131:1665-73. doi:10.1161/circulationaha.114.013120.
21. Shimokawa H, Sunamura S, Satoh K. RhoA/Rho-Kinase in the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2016;118:352-66. doi:10.1161/circresaha.115.306532.
22. Yasue H, Mizuno Y, Harada E, et al. Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, fluvastatin, on coronary spasm after withdrawal of calcium-channel blockers. *JACC.* 2008;51:1742-8. doi:10.1016/j.jacc.2007.12.049.
23. Büssemaker E, Pistrosch F, Förster S, et al. Rho kinase contributes to basal vascular tone in humans: Role of endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293:541-7. doi:10.1152/ajpheart.00770.2006.
24. Maslov LN, Voronkov NS, Sementsov AS, et al. Reperfusion injury of the heart. The main links of pathogenesis. *Russian Journal of Physiology.* 2018;104(8):881-903. (In Russ.) Маслов Л.Н., Воронков Н.С., Сементцов Н.С. и др. Реперфузионное повреждение сердца. Основные звенья патогенеза. Росс физиол журн. 2018;104(8):881-903. doi:10.7868/S0869813918070018.
25. Rodrigo R, González J, Paletto F. The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension. *Hypertens Res.* 2011;34:431-40. doi:10.1038/hr.2010.264.
26. Krylatov AV, Maslov LN, Voronkov NS, et al. Reactive oxygen species as intracellular signaling molecules in the cardiovascular system. *Curr Cardiol Rev.* 2018;14(4):290-300. doi:10.2174/1573403X14666180702152436.
27. Kiani AA, Nazarabad VH, Ahmadi K, et al. Polymorphisms of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha Genes Play a Role in Susceptibility to Coronary Artery Disease. *Biomedical Research and Therapy.* 2018; 5(9):2688-96. doi:10.15419/bmrat.v5i9.480.
28. Maylian DE, Kolomiets VV. Magnesium deficiency in pathogenesis of cardiovascular diseases: recent developments. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(6):167-72. (In Russ.) Майлиян Д.Э., Коломиец В.В. Роль дефицита магния в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние проблемы. Российский кардиологический журнал. 2017;(6):167-72. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-167-172.
29. Morita S, Mizuno Y, Harada E, et al. Differences and interactions between risk factors for coronary spasm and atherosclerosis — Smoking, aging, inflammation, and blood pressure. *Intern. Med.* 2014;53:2663-70. doi:10.2169/internalmedicine.53.2705.
30. Nishimiya K, Matsumoto Y, Shindo T, et al. Association of adventitial vasa vasorum and inflammation with coronary hyperconstriction after drug-eluting stent implantation in pigs *in vivo*. *Circ J.* 2015;79:1787-98. doi:10.1253/circj.cj-15-0149.
31. Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, et al. Coronary adventitial and perivascular adipose tissue inflammation in patients with vasospastic angina. *JACC.* 2018;71:414-25. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.046.
32. Libby P, Bornfeldt KE, Tall AR. Atherosclerosis: Successes, surprises, and future challenges. *Circ Res.* 2016;118:531-4. doi:10.1161/circresaha.116.308334.
33. Katoh D, Mizuno Y, Harada E, et al. High incidence of provoked coronary spasm in the presence of a stent after myocardial infarction: Therapeutic and prognostic implications. *Coron Artery Dis.* 2012;23:141-5. doi:10.1097/mca.0b013e32835115ee.
34. Hokimoto S, Mizuno Y, Sueta D, et al. High incidence of CAS after percutaneous coronary interventions: Comparison between new generation drug-eluting stent and bare-metal stent. *Int J Cardiol.* 2015;182:171-3. doi:10.1016/j.ijcard.2014.12.151.
35. Hata R, Oka N, Kubo S, et al. Impact of stent type and presence of vasospastic angina on long-term prognosis. *Circ J.* 2018;82:469-76. doi:10.1253/circ.CJ-17-0298.
36. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2017;38:2565-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv351.
37. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019. pii: ehz425:42. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
38. Matsumura M, Oshita C, Fujii Y, et al. Vasospastic Angina Diagnosed by the Spasm Provocation Test with the Combined Use of the Acetylcholine and Ergonovine Provocation Tests. *Intern. Med.* 2019;58(16):2377-81. doi:10.2169/internalmedicine.2710-19.
39. Yasue H, Mizuno Y, Harada E. Association of East Asian Variant Aldehyde Dehydrogenase 2 Genotype (ALDH2*2*) with Coronary Spasm and Acute Myocardial Infarction. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1193:121-34. doi:10.1007/978-981-13-6260-6_7.
40. Morikawa Y, Mizuno Y, Harada E, et al. Aerobic interval exercise training in the afternoon reduces attacks of coronary spastic angina in conjunction with improvement in endothelial function, oxidative stress, and inflammation. *Coron Artery Dis.* 2013;24:177-82. doi:10.1097/MCA.0b013e32835bef5.
41. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:287-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
42. Hung MJ, Hu P, Hung MY. Coronary Artery Spasm: Review and Update. *Int J Med Sci.* 2014;11(11):1161-71. doi:10.7150/ijms.9623.
43. Kim MC, Ahn Y, Park KH, et al. Clinical outcomes of low-dose aspirin administration in patients with variant angina pectoris. *Int J Cardiol.* 2013;167:2333-4. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.195.
44. Ishii M, Kaikita K, Sato K, et al. Impact of statin therapy on clinical outcome in patients with coronary spasm. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003426. doi:10.1161/jaha.116.003426.
45. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Circ J.* 2010;74(3):503-9. doi:10.1253/circj.cj-09-0649.
46. Sakata Y, Nakatani D, Shimizu M, et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction. *J Cardiol.* 2012;59(1):14-21. doi:10.1016/j.jcc.2011.08.001.
47. Eschalié R, Souteyrand G, Jean F, et al. Should an implanted defibrillator be considered in patients with vasospastic angina? *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107:42-7. doi:10.1016/j.acvd.2013.10.006.
48. Sueda S, Kohno H, Miyoshi T, et al. Spasm provocation tests performed under medical therapy: a new approach for treating patients with refractory coronary spastic angina on emergency admission. *Intern. Med.* 2014;53:1739-47. doi:10.2169/internalmedicine.53.2429.
49. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of vasospastic angina patients who survived out-of-hospital cardiac arrest: Multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;295-302. doi:10.1161/circep.110.959809.
50. Ahn JM, Lee KH, Yoo SY, et al. Prognosis of variant angina manifesting as aborted sudden cardiac death. *JACC.* 2016;68:137-45. doi:10.1016/j.jacc.2016.04.050.