

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1742>

СТЕНОКАРДИЯ БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ (Часть 3). ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

С.П. Соловей

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

УДК 616.12-009.72-085

Ключевые слова: *необструктивное поражение, микрососудистая дисфункция, эпикардальный вазоспазм, микрососудистая стенокардия, вазоспастическая стенокардия.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. С.П. Соловей. Стенокардия без обструктивного поражения коронарных артерий (Часть 3). Лечебная тактика на современном этапе. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1742–1757.

Основной причиной стенокардии у пациентов без обструктивного поражения коронарных артерий (КА) является вазомоторная дисфункция, включающая различные патофизиологические эндотипы: макро- или микрососудистый вазоспазм, сниженную микрососудистую вазодилатацию или повышенное сопротивление, а также их сочетания. Такие пациенты имеют не только персистирующие симптомы стенокардии, что приводит к частым госпитализациям и повторным диагностическим обследованиям с целью выявления обструктивной ишемической болезни сердца (ИБС), но и повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Стандартная антиангинальная терапия при этом оказывается менее эффективной, а разработка новых, специфических для данного варианта ИБС фармакологических средств все

еще остается неудовлетворенной потребностью. В то же время показано, что соблюдение соответствующего конкретному эндотипу заболевания лечебного протокола улучшает контроль симптомов и качество жизни.

Лечение пациентов включает мероприятия по модификации образа жизни с контролем кардиоваскулярных факторов риска и антиангинальную терапию, для таргетного назначения которой необходима точная, в большинстве случаев инвазивная, диагностика патофизиологического эндотипа. Важной составляющей терапии является немедикаментозное воздействие, особенно у пациентов с рефрактерной стенокардией. В статье рассмотрены различные, в том числе экспериментальные, варианты лечения и их обоснование у пациентов со стенокардией без обструктивного поражения КА.

ANGINA WITHOUT OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERY DISEASE (Part 3). MODERN TREATMENT STRATEGIES

S. Solovey

Scientific and Practical Centre "Cardiology" Minsk, Republic of Belarus

Key words: *non-obstructive lesion, microvascular dysfunction, epicardial vasospasm, microvascular angina, vasospastic angina.*

FOR REFERENCES. S.P. Solovey. Angina without obstructive coronary artery disease (Part 3). Modern treatment strategies. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1742–1757.

The main cause of angina in patients without obstructive coronary artery (CA) disease is vasomotor dysfunction, including various pathophysiological endotypes: macro- or microvascular vasospasm, reduced microvascular vasodilation or increased resistance, as well as their combinations. Such patients not only have persistent angina symptoms, leading to frequent hospitalizations and repeated diagnostic tests for obstructive coronary heart disease (CHD), but also an increased risk of adverse cardiovascular events. In such cases, standard antianginal therapy turns out to be less effective, and the development of new pharmacological agents specific for this variant of CHD still remains an unsatisfied need. At the same

time, it has been shown that compliance with the treatment protocol corresponding to a specific disease endotype improves symptom control and quality of life.

Treatment of patients includes lifestyle modification measures with control of cardiovascular risk factors, and antianginal therapy, the targeting of which requires accurate, in most cases invasive, diagnosis of pathophysiological endotype. An important component of the treatment process is a non-drug effect, especially in patients with refractory angina pectoris. The article discusses various treatment options (including experimental) and their rationale in patients with angina pectoris without obstructive lesions of the CA.

Все большее внимание исследователей привлекают пациенты с симптомами стенокардии и / или ишемией миокарда, выявляемой при проведении функционального тестирования, но с отсутствием стенозирующего ($\geq 50\%$ просвета эпикардиальных артерий) коронарного атеросклероза в качестве причины этих состояний. Как уже было обозначено в предыдущей части статьи, подобным клиническим паттернам даны определения ANOCA / INOCA (Angina / Ischaemia with No Obstructive Coronary Artery Disease) – стенокардия / ишемия без обструктивного поражения коронарных артерий (КА), основу которых составляют вазомоторные нарушения, или дисфункция. Формирование патофизиологических эндотипов данной патологии в виде нарушения микрососудистой вазодилатации (нарушение вазодилаторной способности, повышение микрососудистого сопротивления) или эпикардиального / микрососудистого вазоспазма обуславливает клинику **микрососудистой стенокардии (МСС) или вазоспастической стенокардии (ВСС)** соответственно [1]. Коронарная вазомоторная дисфункция является широко распространенной причиной стенокардии и встречается по данным наиболее крупных исследований приблизительно у 47% женщин (от 34% до 65%) и 30% мужчин (от 14% до 36%) с равным соотношением по полу в абсолютном выражении [2]. Так, в проспективном регистре ACC-NCDR пациентов со стенокардией, которым проводилась инвазивная коронароангиография (КАГ), частота необструктивной ишемической болезни сердца (ИБС) составила 51% у женщин и 32% у мужчин [3]. Тем не менее, несмотря на такую распространенность, на практике диагностика вариантов INOCA происходит достаточно редко, так как стандартные протоколы стресс-тестирования и КАГ не предназначены для верификации вазомоторных нарушений, а нацелены на обнаружение с определенной чувствительностью и специфичностью стенозирующего поражения КА. В отсутствии последнего, продолжения исследования альтернативных причин заболевания вероятнее всего в дальнейшем не будет и поэтому часто пациенты лишаются патогенетической терапии. Лишь половина из них получает такие базовые сердечно-сосудистые средства, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), β -адреноблокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов (БМКК), статины [4]. К тому же неизвестна и интенсивность лечения – как часто назначаются максимально переносимые дозы ИАПФ/АРА II и статинов. В то же время адекватное лечение является крайне необходимым для уменьшения симптомов стенокардии, повышения качества жизни, а также улучшения сердеч-

но-сосудистого прогноза заболевания, который в этой когорте не является столь благоприятным в отношении риска развития инфаркта миокарда (ИМ), сердечно-сосудистой смерти и сердечной недостаточности, как было принято считать ранее. Например, в ретроспективном регистре Восточной Дании, включавшем 11 223 пациентов со стабильной стенокардией, установлено 1,52-кратное и 1,85-кратное увеличение риска неблагоприятных событий среди лиц с ангиографически неизменными КА или стенозированными до 50%, соответственно, в сравнении со здоровыми [4]. Замечено, что женщины чаще имеют необъяснимо более высокий показатель смертности после перенесенного ИМ с подъемом сегмента ST, что может быть связано как с анатомическими особенностями сосудистого русла (меньший диаметр сосудов, менее выражен коллатеральный кровоток), так и с наличием коронарной микрососудистой дисфункции (МСД). Из 917 пациенток со стенокардией развитие ИМ или сердечно-сосудистой смерти через 10 лет наблюдения отмечалось у 6,7% женщин без ИБС, у 12,8% – с необструктивной ИБС и у 25,9% – с обструктивной ИБС соответственно [5]. В 2018 году были опубликованы данные проведенного метаанализа, включавшего более, чем 35 000 пациентов с ANOCA, которые подтвердили худший прогноз развития ИМ и смерти у пациентов с необструктивным поражением по сравнению с неизменными КА [6].

Неудовлетворительным выглядит и качество жизни из-за хронических, рецидивирующих болевых приступов, плохо поддающихся профилактике традиционными антиангинальными лекарственными средствами, применяемыми при стенокардии, а также частых повторных госпитализаций, инвазивных КАГ с развитием на фоне этого у пациентов тревоги и депрессии. Интенсивность или частота симптомов могут быть настолько серьезными, что происходит ограничение повседневной, без физических перегрузок, деятельности. В связи с этим ANOCA сегодня представляет собой актуальную тему как клинического, так и научного интереса.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ СТЕНОКАРДИИ БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Отражением актуальности проблемы является включение в рекомендации Европейского общества кардиологов ESC (European Society of Cardiology) 2019 года по хроническим коронарным синдромам специального раздела, посвященного стенокардии в отсутствии ограничивающего кровоток об-

структивного поражения КА, с описанием двух наиболее частых форм – микрососудистой и вазоспастической и предлагаемой схемы лечения [7]. Еще одним международным согласованным документом, в котором также изложены варианты терапии, является консенсус мнений экспертов Европейской ассоциации чрескожных сердечно-сосудистых вмешательств EAPCI (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions) в сотрудничестве с Рабочей группой ESC по коронарной патофизиологии и микроциркуляции, одобренный Международной исследовательской группой по коронарным вазомоторным расстройствам COVADIS (Coronary Vasomotor Disorders International Study) [8]. Общим и принципиально важным в представленных рекомендациях является констатация необходимости соблюдения при данных формах стенокардии пациентоцентрического подхода, подразумевающего назначение стратифицированной, в зависимости от патофизиологического эндотипа заболевания, антиангинальной терапии. Такая тактика имеет доказанный позитивный клинический результат, обеспечивает снижение симптоматики и относительно устойчивое улучшение качества жизни, о чем будет сказано ниже. Однако, поскольку на практике точный механизм у конкретного пациента обычно не определяется, то и строгие различия в назначении лекарственных средств не соблюдаются, а выбор происходит с долей эмпиричности. Тем не менее, даже в случае подозрения на наличие вазомоторной дисфункции, когда установленные стандартизованные диагностические критерии соответствуют лишь вероятной МСС или ВСС, лечение необходимо начинать и в последующем корректировать, учитывая параметры гемодинамики (величину пульса, артериального давления), реакцию на терапию и побочные эффекты.

Одним из правил лечебной тактики пациентов с МСС является регулярная переоценка симптомов заболевания. Наиболее оптимальная частота проведения повторных осмотров – 1 раз в месяц, во время которых осуществляется коррекция доз или добавление других лекарственных средств, а также контроль нежелательных явлений. Такой подход продиктован симптоматикой, отличающейся большой вариабельностью по характеру и интенсивности проявлений, и сложностью индивидуального подбора эффективной терапии.

Помимо медикаментозного лечения необходимо включать немедикаментозные методы коррекции кардиоваскулярного риска, мотивируя пациента на совместное участие в лечебном процессе.

МОДИФИКАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Традиционные факторы риска (ФР) ИБС не всегда могут объяснить возникновение МСС или ВСС. В частности, наличие коронарной МСД с ними ассоциируется лишь частично (приблизительно в 20% случаев), что было продемонстрировано в исследовании WISE [9], где обнаружить эти факторы удавалось не у всех. Сделан вывод о том, что новые маркеры риска, например, воспалительные, могут быть также задействованы в патогенезе заболевания. Известно, что уровень высокочувствительного С-реактивного белка (маркера воспаления) повышен у лиц с МСС и коррелирует с количеством эпизодов ишемии миокарда. В этой связи к специфическим ФР развития МСД, например, относят ревматические заболевания, воспалительные заболевания кишечника. Кроме того, выделяют и гендерспецифические ФР, такие как преэклампсия, гестационная гипертензия и сахарный диабет, повторные спонтанные аборт, статус менопаузы, которые также могут играть роль в развитии МСС. Поэтому важно при опросе пациента тщательно собирать анамнез жизни с уточнением этих и других отягощающих компонентов.

В отношении ВСС считается, что классические ФР плохо коррелируют с развитием заболевания, за исключением курения, обуславливающего нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации КА. Также спровоцировать приступы стенокардии могут прием или, наоборот, резкий отказ от алкоголя, умственное перенапряжение/стресс, гипервентиляция или переохлаждение, ряд лекарственных стимуляторов, химиотерапия. Тем не менее доказано, что традиционные сердечно-сосудистые ФР, такие как артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергликемия, курение, гиподинамия, ожирение участвуют не только в формировании стенозирующего атеросклероза эпикардальных артерий, но и способствуют функциональным вазомоторным нарушениям и структурному ремоделированию микроциркуляторного русла. В этой связи рекомендации по изменению образа жизни и управлению имеющихся факторов с помощью **статинов, антигипертензивных и гипогликемических** лекарственных средств следует считать неотъемлемыми компонентами любого выбранного терапевтического подхода, независимо от того, выявлены ангиографически интактные или атеросклеротически измененные, нестенозированные КА у лиц с ANOCA [7].

Модификация образа жизни должна проводиться согласно общепринятым правилам кардиоваскулярной профилактики, включая рекомендации по нормализации веса,

диете с высоким содержанием клетчатки, фруктов и овощей, прекращению курения, соблюдению регулярной физической активности. Особо следует подчеркнуть, что при подозрении на спазм эпикардиальных КА, как причины ВСС, пациенту должно быть настоятельно предложено отказаться от курения, которое, как уже было сказано выше, является и доказанным ФР, и триггером вазоспазма. Необходимо научить пациентов справляться со стрессом/внешними раздражителями, подключая консультативную помощь психолога.

Контроль сердечно-сосудистых ФР, проявляя аддитивный эффект, очень часто позволяет добиться лучшего клинического результата антиангинальной терапии в лечении микрососудистой и вазоспастической стенокардии.

Коррекция артериального давления у пациентов с INOCA выполняет задачу не только снижения сердечно-сосудистых осложнений как таковых, но и замедления прогрессирования патологических изменений микрососудистого звена коронарного кровотока, определяющих клиническую картину заболевания, а соответственно – способствует снижению частоты и выраженности ангинозных симптомов. Однако для достижения последнего необходим жесткий контроль давления с удержанием целевого в пределах 120/70 мм рт. ст. Считается, что именно такая регуляция уровня давления, не допуская при этом избыточного снижения, обеспечивает в ряде случаев уменьшение или предотвращение приступов стенокардии.

В вопросе выбора гипотензивных лекарственных средств необходимо соблюдать упомянутый выше принцип стратифицированной терапии, в соответствии с которым оптимальный вариант будет определяться в первую очередь преобладающим патогенетическим механизмом симптомов заболевания. Вазоспастический характер боли подразумевает приоритет БКК. Назначение ИАПФ при наличии признаков дисфункции микрососудов может повысить резерв коронарного кровотока (РКК), что было установлено, например, при назначении квинаприла в дозе 80 мг/день в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании женщин с INOCA и величиной резерва < 3,0 [10]. В отношении функционального состояния эпикардиальных КА также продемонстрировано позитивное влияние ИАПФ/АРА II, заключающееся в подавлении вазоспастической реакции, вызванной ангиотензином II [11]. Обе группы лекарственных средств, если имеется необходимость, можно комбинировать.

Положительный вазопротекторный эффект ИАПФ/АРА II проявляется улучшением функционального состояния сосудистого эндотелия, нарушение которого выступает

ключевым звеном развития INOCA. Этим же плейотропным эффектом, дополнительным к гиполипидемическому, обладают статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы), широко применяемые в программах лечения и профилактики ИБС. Опосредованная воспалением активация эндотелиальных клеток сопровождается потерей барьерной функции макро- и микрососудистого эндотелия с повышенной продукцией активных форм кислорода, молекул межклеточной адгезии, формированием протромботического состояния с активацией и образованием конгломератов тромбоцитов, лейкоцитов и развитием в дальнейшем вазомоторных нарушений. Доказано, что противовоспалительное действие статинов, как один из механизмов коррекции эндотелиальной дисфункции, положительно сказывается на эффективности терапии при назначении и пациентам со сниженным РКК, и с явлениями вазоспазма [12]. Ряд опубликованных исследований показал возможность частично предотвращать коронарный вазоспазм у лиц с ВСС на фоне приема статинов и снижать частоту приступов стенокардии [13].

Способность активировать фермент эндотелиальную синтазу оксида азота (NO) и тем самым повышать биодоступность молекулы NO является еще одним из свойств статинов. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с неизменными КА и признаками ишемии во время нагрузочных проб было продемонстрировано позитивное влияние статинов на переносимость физической нагрузки и уменьшение зоны дефекта перфузии при проведении стресс-теста, как отражение данного эффекта. Подобные изменения сопровождались улучшением качества жизни обследуемых [14].

Влияние статинов на выживаемость пациентов с INOCA отчетливо прослеживается при осуществлении анализа течения и исходов ИМ у лиц с необструктивным поражением КА. Так, объединенные результаты нескольких исследований показали более низкий уровень смертности и развития повторного инфаркта спустя 30 суток при лечении статинами пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на фоне необструктивной ИБС [15]. Данные длительного наблюдения 9136 выживших с ИМ и необструктивным коронарным атеросклерозом в исследовании SWEDEHEART также подтвердили благотворное влияние статинов на частоту основных сердечно-сосудистых событий (смертность, ИМ, ишемический инсульт, сердечная недостаточность). Поэтому данная группа лекарственных средств является важной составляющей улучшения прогноза жизни и должна быть включена в лечение.

Одним из ФР микрососудистой дисфункции является гиперхолестеринемия, нали-

чие которой ассоциировано со сниженным РКК еще на ранних стадиях атеросклеротического поражения КА, до видимых ангиографических изменений. Более того, уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности обратно пропорциональны величине коронарного резерва, независимо от тяжести атеросклероза или количества пораженных артерий. В исследовании показано, что наличие выраженной гиперхолестеринемии ведет к расстройству микрососудистой функции у пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST, что в первую очередь связано с развитием на фоне повышенного перекисного окисления липидов и образования активных форм кислорода нарушений эндотелий-зависимой вазодилатации артериол [16]. Причем влияние гидроперекисей происходит через снижение выработки и функциональной активности фермента эндотелиальной NO-синтазы, а также низкую в этих условиях биодоступность NO. Исходя из выше перечисленного, назначать статины следует в дозах, обеспечивающих достижение целевых уровней липидов крови.

Несмотря на то, что МСС и ВСС являются формами ИБС, что предполагает применение антитромботических лекарственных средств, тем не менее, в обновленных в 2019 году рекомендациях ESC по хроническим коронарным синдромам указывается, что аспирин в дозе 75–100 мг ежедневно *может быть* рассмотрен у пациентов без ИМ или реваскуляризации в анамнезе, но при наличии подтвержденного визуализацией диагноза ИБС (класс и уровень доказательства Ib C). Другими словами, у пациентов без перенесенных сердечно-сосудистых событий назначение аспирина происходит по усмотрению врача, так как польза применения в этом случае является недостаточно подтвержденной научными исследованиями [17]. В этих же рекомендациях указывается, что «эффективность и безопасность аспирина или альтернативной антитромботической терапии у пациентов с умеренной степенью проявления атеросклероза, например, обнаруженной при мультиспиральной компьютерной КАГ (МСКТ-КАГ), требует дальнейшей оценки, включая влияние на частоту возникновения злокачественных новообразований, а также сердечно-сосудистые события». Поэтому у пациентов с ИБС без обструктивного поражения КА показаны к антитромботическим препаратам обсуждаются и нередко при ВСС игнорируется, за исключением случаев выраженного неструктивного атеросклероза, высокого коронарного кальциевого индекса или же обнаружения некальцифицированных атеросклеротических бляшек (АСБ) по данным МСКТ-КАГ, а также положительных диагностических стресс-тестов. Однако следует

отметить, что практически все пациенты с ANOCA имеют те или иные признаки коронарного атеросклероза. Например, в одном из исследований женщин со стенокардией без обструктивного поражения, у которых в 69,6% случаев по данным КАГ артерии были интактны, проведение внутрисосудистого ультразвукового исследования выявило отсутствие атеросклеротических изменений (толщина комплекса интима-медия < 0,5 мм) лишь у 21% из них, что говорит о высокой распространенности положительного ремоделирования КА, но при этом с сохраненным размером просвета сосуда ангиографически [18]. Поэтому развитие, например, очагового спазма в месте расположения АСБ является убедительной демонстрацией того, что назначенная пациенту превентивная антитромботическая терапия будет более чем оправдана.

Следует учитывать также тот факт, что сосуществование коронарной МСД и неструктивного атеросклероза – наиболее частый анатомический вариант патологии. А поскольку разрыв и тромбоз АСБ обычно происходят при гемодинамически незначимых стенозах, то такое сочетание является более угрожающим, чем МСД на фоне неизменных КА, так как имеется обширный субстрат для эрозии или разрыва АСБ, что также подчеркивает необходимость в антитромботической защите пациентов с ANOCA. Кроме того, в экспериментальных работах установлено, что адгезия тромбоцитов в интактных воспаленных микрососудах происходит без необходимости обнажения внеклеточного матрикса, то есть субэндотелия. Несмотря на то, что ряд вопросов патогенеза микрососудистого тромбоза и риска его развития еще не раскрыт, известно, что окислительный стресс с привлечением лейкоцитов к эндотелию на фоне активации эндотелиальных клеток являются общими механизмами последующей адгезии тромбоцитов в микрососудистом русле,

Таким образом, статины, ИАПФ (при переносимости – АРА II) в максимально переносимых дозах и аспирин, влияющие на описанные выше механизмы патогенеза INOCA (окислительный стресс, воспаление, эндотелиальная дисфункция, протромботическая активация, гормональная дисрегуляция), улучшают функцию коронарного, в том числе микрососудистого, эндотелия, состояние миокардиальной перфузии, а поэтому и симптоматику заболевания, одновременно имея возможность снижать риск неблагоприятных событий (рисунок 1) [8]. Однако, несмотря на приведенные факты, в полной мере говорить об этой терапии как о прогноз-модифицирующей скорее преждевременно, поскольку доказательная база конкретно для категории пациентов INOCA не достаточна и представлена отдельными не-

большими работами. Данные крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) влияния терапии на клинические исходы отсутствуют. В настоящее время еще не закончена 3 фаза РКИ **WARRIOR** (NCT03417388; предполагаемая дата завершения: 30 декабря 2023 г.) – Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Nonobstructive Coronary Artery Disease, целью которого является изучение возможности снизить неблагоприятные сердечно-сосудистые события у женщин с наличием объективных признаков INOCA при назначении интенсивного лечения максимально переносимыми дозами ИАПФ совместно с высокоинтенсивными дозами статинов и аспирином в сравнении с обычной терапией [19].

СТРАТИФИЦИРОВАННАЯ АНТИАНГИНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Для того, чтобы у пациентов с ANOCA достичь эффекта от проводимого лечения необходимо максимально воздействовать на доминирующий механизм ишемии/стенокардии [7], которыми могут быть **микро-сосудистые** или **эпикардиальные спазмы КА**, **нарушение микрососудистой вазодилатации** или **повышенное микрососудистое сопротивление** в результате структурного ремоделирования, а также различные сочетанные вариации. Нередко измененные артериолы одновременно имеют и чрезмерную чувствительность к вазоконстрикторным стимулам. В таком случае картина заболевания может быть сложной для распознавания точного механизма, представляя собой смешанный вариант или с доминирующим вазоспастическим компонентом и клиникой ВСС. Так, стенокардия покоя часто возникает в дополнение к жалобам, связанным с физической нагрузкой, что чаще всего обусловлено вазоспазмом [20]. Все перечисленные патофизиологические механизмы ишемии необходимо рассматривать в качестве потенциальных мишеней терапии.

Субъективно, по наличию у пациента стенокардии напряжения, стенокардии покоя, подразумевающей коронарный вазоспазм, или же сочетания симптомов, можно предположить механизм ишемии и эмпирически назначить антиангинальную терапию. Однако, как было показано в британском РКИ CorMicA (Coronary Microvascular Angina), комплексный подход к диагностике микрососудистой или вазоспастической стенокардии с применением коронарного функционального тестирования (КФТ) и последующим лечением, соответствующим установленному патофизиологическому эндотипу заболевания, превосходит по эффективности обычный терапевтический алгоритм [21]. Все со-

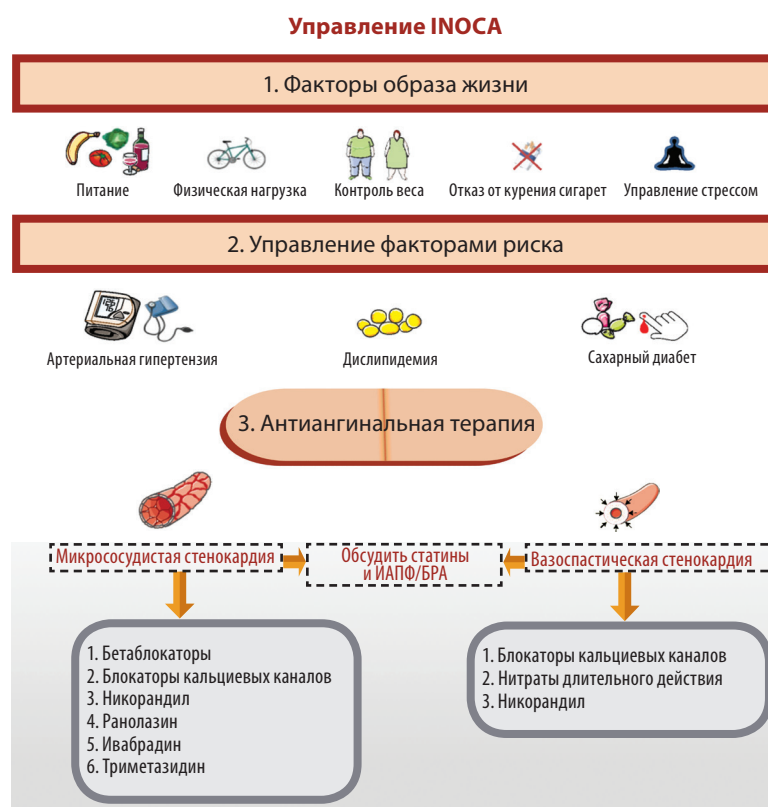
временные руководства для определения генеза стенокардии предлагают при наличии возможности лечебного учреждения проводить инвазивное тестирование коронарной реактивности (определение РКК, индекса микрососудистого сопротивления (ИМСС), ацетилхолин-провокационный тест) у пациентов со стенокардией и отсутствием обструкции эпикардиальных КА по данным КАГ [7, 8].

Микрососудистая стенокардия

В основе симптомов МСС лежит развитие МСД в отсутствии каких-либо других заболеваний сердца (первичная микрососудистая недостаточность) как следствие изменений структуры микрососудов (и соответствующего снижения коронарного резерва и/или повышения микрососудистого сопротивления) и/или в результате нарушения функции микрососудов.

• Структурные нарушения, или *структурный эндотип* заболевания, представляют собой ремоделирование микрососудистого русла, что и обуславливает клинику МСС. Например, изменение строения стенки ар-

Рис. 1.
Управление INOCA



Примечания:

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, INOCA – ишемия без обструктивного поражения КА.

Адаптировано из Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur. Heart J., 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503. [8].

териол с пролиферацией гладкомышечных сосудистых клеток и периваскулярным фиброзом или разрежение капилляров, развивающееся в результате длительно существующего низкого уровня или доступности NO [22, 23]. Возможна перестройка внеклеточного матрикса с развитием фиброза миокарда. Так, избыточное отложение в интерстиции фибронектина и коллагена ведет к увеличению расстояния от капилляра до рядом расположенных кардиомиоцитов, а в дальнейшем – к развитию гипоксии клеток во время осуществления физической нагрузки и появлению симптомов стенокардии.

О наличии структурного эндотипа МСС можно думать, если у пациента по данным коронарного функционального тестирования (КФТ) имеется недостаточная микрососудистая вазодилатация, о чем будет свидетельствовать низкий РКК (< 2) и/или повышенный ИМСС (≥ 25 ед.), но при этом результат теста на вазоспазм с ацетилхолином – отрицательный. В таком случае лечение должно быть направлено, во-первых, на противодействие структурным изменениям с помощью упомянутых выше **статинов, ИАПФ/АРА** и мероприятий по **модификации образа**

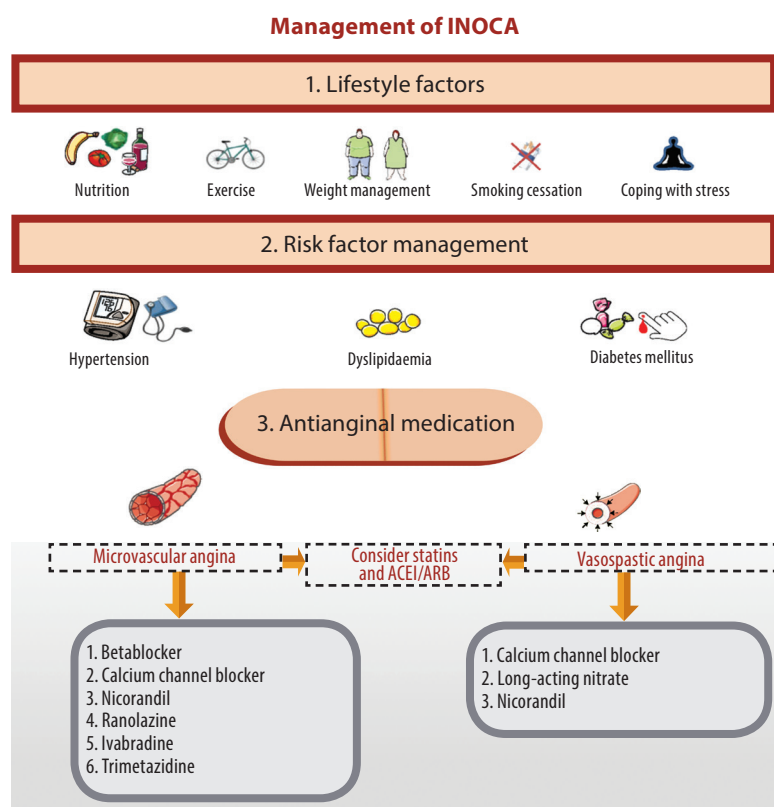
жизни (включающих обязательную коррекцию массы тела) для ремоделирования микрососудов и уменьшения резистентности. Во-вторых, на профилактику приступов стенокардии напряжения путем снижения потребности миокарда в кислороде в условиях ограниченной его доставки. Для этой цели показаны ББ, селективные (бисопролол, небиволол) или с дополнительной α -блокирующей активностью (карведилол).

При применении ББ уменьшение частоты сердечных сокращений и соответствующее снижение потребления кислорода миокардом с увеличением времени диастолического наполнения желудочков сердца способствует улучшению симптомов и признаков ишемии. Кроме того, наличие дополнительных свойств некоторых представителей этой группы лекарственных средств, помимо влияния на гемодинамические параметры, позволяет у пациентов с МСС получить больше преимуществ от лечения. Так, карведилол улучшает функцию эндотелия и увеличивает эндотелийзависимую вазодилатацию в ответ на физическую нагрузку, тем самым повышая ее переносимость. В настоящее время продолжается исследование NIRVANA (Study to Evaluate Effect of Nebivolol on Angina in Women With Microvascular Disease. NCT01665508.), в котором у женщин с верифицированной МСС изучается эффективность небиволола, высокоселективного β_1 -адреноблокатора с сосудорасширяющим действием за счет стимуляции продукции эндотелием NO. В ранее проведенных исследованиях показано, что внутрикоронарное введение небиволола увеличивает РКК как у здоровых лиц (за счет снижения коронарного кровотока в покое и, тем самым, повышения коронарного резерва), так и у пациентов с ИБС за счет повышения величины максимального кровотока на фоне индуцируемой гиперемии [24].

Таким образом, в качестве **терапии 1-й линии** при МСС, которая в подавляющем большинстве случаев является стенокардией напряжения, в отсутствии противопоказаний следует рассмотреть начальную терапию ББ. В последующем, при сохранении симптомов или наличии противопоказаний, применяются БКК, дигидропиридиновые и/или недигидропиридиновые.

Считается, что недигидропиридиновые БКК эффективны как при структурном эндотипе МСС, так и при коронарном вазоспазме, а поэтому можно использовать в качестве препаратов 1-й линии, если вазоспазм нельзя исключить клинически, а инструментальная диагностика, в том числе инвазивная, не выполнима. Известно, что симптомы ВСС обычно возникают в покое и, как правило, ночью или в ранние утренние часы. В то же время стенокардия на фоне физической нагрузки

Figure 1.
Management of INOCA



Notes:

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; INOCA, Ischaemia with No Obstructive Coronary Artery Disease.

Adapted from: Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur. Heart J, 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503. [8].

также может быть вызвана спазмом сосудов. Подобная симптоматика наблюдается и при смешанных формах заболевания. Если в этих случаях ориентироваться только на клинические проявления, то невозможно правильно различить, обусловлены ли они вазомоторной дисфункцией, или же обструктивным поражением КА. Данные первого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования дилтиазема у пациентов с ANOCA EDIT-CMD (Эффективность дилтиазема для улучшения коронарной микрососудистой дисфункции; NCT04777045) демонстрируют влияние препарата на механизмы коронарной вазомоторной дисфункции. Эффективность лечения оценивалась по динамике приступов стенокардии, качества жизни пациентов, а также инвазивно – по результатам КФТ, проведение которого позволило из 126 участников верифицировать 99 пациентов с ANOCA. Из них, в свою очередь, 85 человек были рандомизированы для получения дилтиазема (до 360 мг/сут.) или плацебо. Спустя 6 недель улучшение результатов КФТ не отличалось между группами (21% против 29% соответственно, $P = 0,46$), однако снизилась частота вазоспазма. Что интересно, у большего количества пациентов, получавших дилтиазем, клиника эпикардиального вазоспазма регрессировала до микрососудистого или вообще нивелировалась за период наблюдения (47% против 6% соответственно, $P = 0,006$). Однако существенных межгрупповых различий по данным Сиэтлского опросника стенокардии или качества жизни при этом не выявлено.

Отдельного внимания заслуживает рекомендация использования комбинации дилтиазема с низкими дозами небиволола или бисопролола у женщин в перименопаузе, что может быть более эффективным для уменьшения симптомов стенокардии, нежели раздельное назначение [25]. Известно, что коронарные вазомоторные нарушения с симптомами МСС широко распространены у женщин и в первую очередь – среднего возраста. Снижение уровня эстрогенов с наступлением менопаузальной гормональной перестройки часто сопровождается вегетативной дисфункцией. Это проявляется быстрым ускорением частоты сердечных сокращений во время выполнения физической нагрузки, при ходьбе, провоцируя стенокардию.

В целях купирования приступов стенокардии применяются короткодействующие **нитраты**. Однако эффект неустойчивый и достигается не у каждого. Также слабо эффективны при МСС и длительно действующие формы, которые часто плохо переносятся или даже усугубляют симптоматику по причине развития синдрома обкрадывания, так как основной точкой приложения для реализации гемодинамического эффекта нитратов

(помимо расширения вен и снижения преднагрузки) являются крупные эпикардиальные КА [26]. Еще в 90-х годах появились публикации о так называемом «парадоксе нитратов» у пациентов со стенокардией и ангиографически нормальными КА [27]. В целом, наблюдательные данные говорят о том, что эффективность обеих форм препаратов, в том числе пластырей с нитроглицерином, отмечают не более 50% пациентов с МСС. Поэтому данную группу лекарственных средств не рекомендуют назначать лицам со структурным эндотипом заболевания, прибегая лишь в случаях отсутствия желаемого эффекта от предыдущей терапии или противопоказаний к ней – в качестве **терапии 2-й линии**.

Антиангинальным средством, снижающим потребность миокарда в кислороде за счет уменьшения частоты сердечных сокращений, избирательно блокируя If-каналы синоатриального узла, является **ивабрадин**. В отличие от ББ, ивабрадин не оказывает отрицательного инотропного действия и не вызывает вазоспазм. Несмотря на широкое использование препарата при стабильной стенокардии на фоне обструктивной ИБС, исследований у пациентов с МСД недостаточно. В одном из них показано уменьшение приступов стенокардии, но отсутствие влияния на РКК, что может означать связь улучшения симптомов с его классическим отрицательным хронотропным эффектом [28]. В других исследованиях ивабрадин повышал коронарный резерв, измеряемый инвазивно, что свидетельствует о действительно улучшенной функции микрососудов и возможности включить препарат в арсенал лекарственных средств 2-й линии терапии при МСС.

Таким образом, перечисленное лечение направлено на достижение эффективной вазодилатации и снижение потребности миокарда в кислороде.

- *Функциональные нарушения, или функциональный эндотип* заболевания, проявляются дисфункцией артериол в виде низкого вазодилататорного резерва (низкий РКК) и/или спазма. Доминирующими механизмами при этом являются снижение выработки эндотелием NO или его биодоступности. Однако достаточно часто наблюдается повышение сосудистого тонуса, опосредованное влиянием прежде всего эндотелина-1 (ЭТ-1). Кроме того, может быть увеличена чувствительность к сосудосуживающим стимулам, таким как ЭТ-1, серотонин, что также является причиной возникновения микрососудистого спазма.

В зависимости от целостности эндотелия и реактивности окружающих сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК) во время проведения провокационного КФТ с ацетилхолином у пациентов можно наблюдать

либо вазодилатацию, либо вазоконстрикцию. Дифференциальные диагностические признаки, характерные для микрососудистой эндотелиальной дисфункции и эпикардиального вазоспазма, подробно описаны в предыдущей части статьи [1].

Лечение пациентов с микрососудистым спазмом должно осуществляться так же, как и пациентов с ВСС [29].

Вазоспастическая стенокардия

Важную роль в развитии спазма эпикардиальных КА играет активность автономной нервной системы: повышенный тонус симпатического отдела, в том числе во время физической нагрузки, и/или парасимпатического, например, в ночное время. Тем не менее, основными механизмами ВСС являются эндотелиальная дисфункция и гиперактивность сосудистых ГМК, независимо от того, вовлечены эпикардиальные КА или микрососуды в патогенез заболевания [30]. В дисфункциональном эндотелии в ответ на ряд вазоактивных стимулов, таких, например, как ацетилхолин, серотонин, гистамин, выработка вазодилататора NO не происходит и эти субстанции воздействуют непосредственно на ГМК с развитием парадоксальной вазоконстрикции. Подтверждением является наличие нарушения эндотелий-зависимого высвобождения NO при спазме эпикардиальных КА. Известно также, что мышечное сокращение и расслабление опосредуется процессом фосфорилирования легкой цепи миозина ферментом ро-киназа. Обнаружена повышенная активность этого фермента у лиц с ВСС, что обуславливает гиперактивность сосудистых ГМК [31]. В ряде исследований рассматривается дисфункция аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимых K⁺-каналов кардиомиоцитов в качестве еще одной причины симптомов коронарного вазоспазма [32].

Таким образом, антиангинальная терапия ВСС должна быть направлена на противодействие сокращению ГМК сосудов с помощью БКК и нитратов длительного действия. Терапией **1-й линии** являются БКК, как недигидропиридиновые (например, дилтиазем), так и дигидропиридиновые (например, нифедипин ретард, амлодипин), высоко эффективные для профилактики спазмов эпикардиальных КА и микрососудистых. Назначение БКК, а также статинов имеет прогностическое значение у пациентов с ВСС, предотвращая случаи внезапной сердечной смерти, развитие ИМ. Поэтому при выявлении эпикардиального или микрососудистого спазма проводится начальная терапия БКК, что помимо расслабления ГМК и снижения склонности к вазоспазму потенциально

снижает потребность миокарда в кислороде. При этом следует заметить, что нередко требуются высокие дозы (до 200 мг дилтиазема 2 раза в сутки) и даже комбинация недигидропиридиновых (дилтиазем) с дигидропиридиновыми (амлодипин) БКК.

Нитраты длительного действия являются оправданными препаратами **2-й линии** терапии при ВСС, в отличие от МСС.

Так как обнаружено, что **статины** усиливают эффект БКК и нитратов, некоторые авторы рассматривают их как препараты 1-й линии [33]. Такое позитивное влияние объясняется хорошо изученным плеiotропным протективным воздействием статинов на эндотелий. Также следует помнить о необходимости проводить коррекцию эндотелиальной функции путем контроля сердечно-сосудистых ФР, модификацией образа жизни, о чем было сказано выше.

Назначать ББ в качестве монотерапии у пациентов с ВСС не следует во избежание провокации вазоспазма. Однако при сохранении симптомов в качестве средства 2-й линии целесообразно рассмотреть прием **никорандила**, который может быть эффективен как при МСС, так и у пациентов с ВСС. Препарат представляет собой сосудорасширяющее средство комбинированного действия за счет способности активировать фермент гуанилатциклазу (нитратоподобное действие) и АТФ-зависимые калиевые каналы, о роли которых в генезе вазоспазма уже упоминалось. В результате, кроме влияния на выработку NO, осуществляется воздействие и на сосудистые ГМК, что приводит к устойчивой вазодилатации.

Эффективность индивидуально подобранной терапии, стратифицированной в зависимости от установленного эндотипа заболевания, была изучена в исследовании CorMiCa (NCT04674449), результаты которого опубликованы в 2018 году в журнале Американского колледжа кардиологов. Целью являлась проверка возможности влияния на клиническое состояние пациентов с INOCA путем проведения КФТ (оценка РКК, ИМСС, фракционного резерва кровотока, ацетилхолин-провокационный тест) с последующим назначением соответствующего дифференцированного лечения. Пациенты без обструктивной ИБС были рандомизированы в группу стратифицированной медикаментозной терапии или в контрольную группу со стандартной терапией и фиктивным проведением КФТ. При наличии критериев МСС назначались ББ, БКК и дополнительно при необходимости – ранолазин или никорандил. В случае выявления признаков ВСС все получали БКК, пролонгированные нитраты и также при необходимости – никорандил. Спустя 6 месяцев и 1 год наблюдения отмечалось улучшение контро-

ля стенокардии со статистически значимой разницей в частоте приступов и улучшение качества жизни пациентов из группы стратифицированной терапии. В настоящее время проходят еще два более масштабных международных клинических исследования **iCORMICA** (NCT04674449) и **EXAMINE-CAD**, проверяющие эффективность стратифицированного, эндотип-специфического, протокола лечения.

Применяемый в исследовании **CorMiCa** **ранолазин** является антиангинальным средством, не обладающим гемодинамическим действием, но ингибирующим поздний натриевый ток внутрь клетки и внутриклеточную перегрузку кальцием, что улучшает диастолическую функцию миокарда и снижает микрососудистое сопротивление за счет уменьшения напряжения миокарда и компрессии интрамуральных сосудов. Препарат может быть использован как средство 2-й линии. В ряде небольших работ было показано увеличение перфузии миокарда на фоне приема ранолазина, улучшение функционального состояния эндотелия. Однако преимущества выявлены не во всех, чаще, когда регистрировалось очень выраженное снижение РКК и отсутствовал вазоспазм [34].

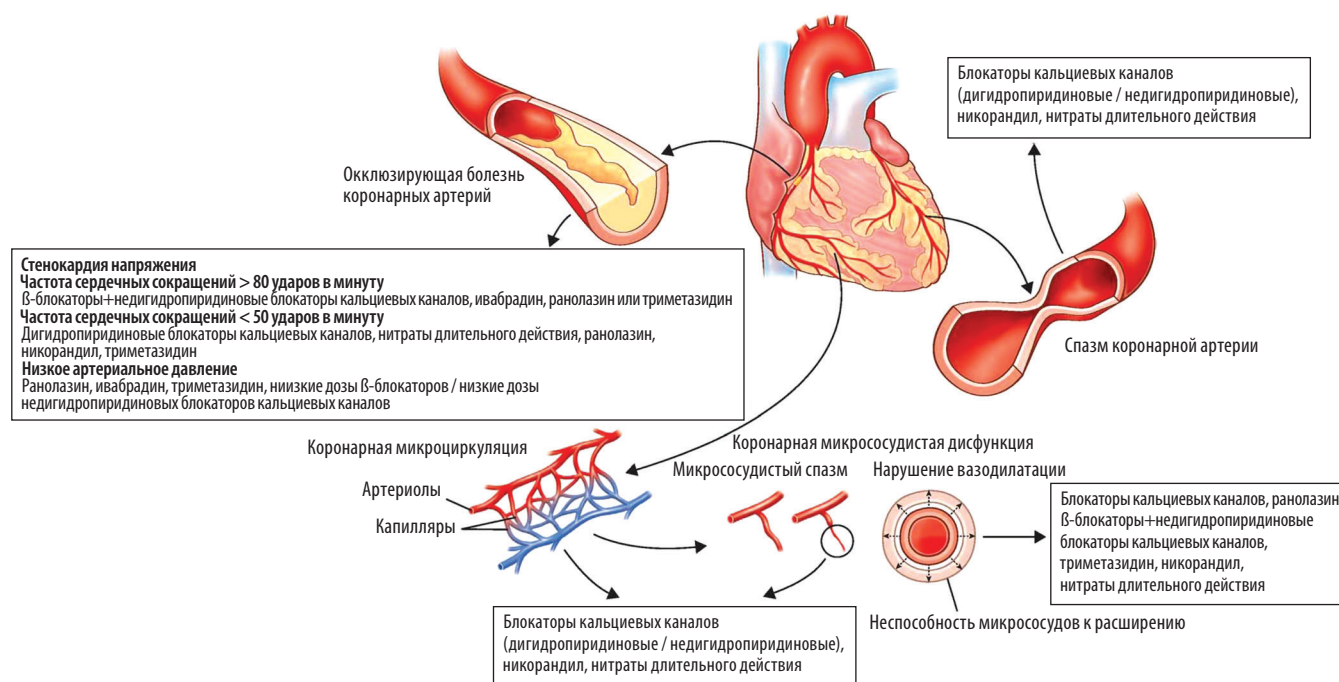
Еще одним антиангинальным средством 2-й линии терапии при МСС, лишенным гемодинамических эффектов, является **триметазидин**, который блокирует β -окисление жирных кислот и способствует окислению глюкозы, как менее энергозатратному процессу в условиях ишемии. Результаты при-

менения триметазидина у пациентов с МСС довольно противоречивы. Тем не менее, в ряде исследований указывается на увеличение общего времени физической нагрузки и времени до появления депрессии сегмента ST во время стресс-теста у пациентов после 4-недельного лечения [35]. Поэтому считается, что триметазидин является эффективным у лиц с МСС.

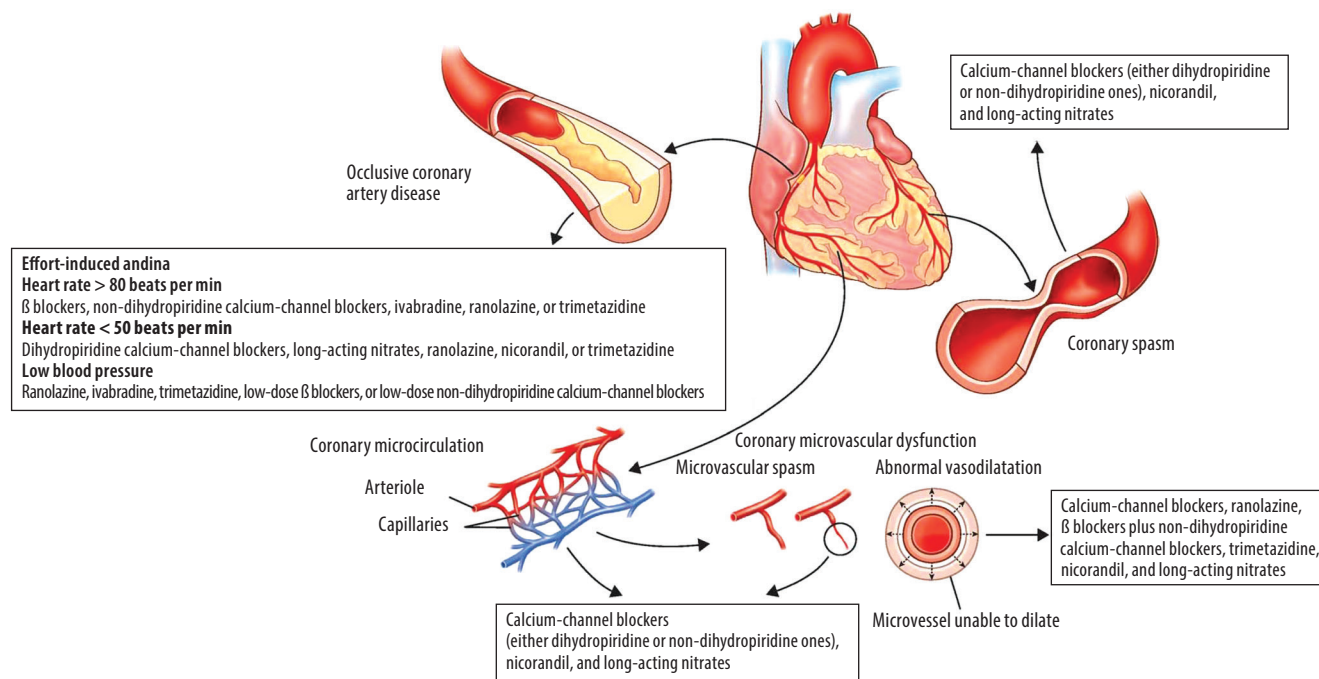
Все перечисленные антиангинальные лекарственные средства, назначаемые при различных формах стенокардии в зависимости от установленного эндотипа заболевания, представлены на рисунке 2 [36]. Важно помнить о возможности, а часто – необходимости, проводить медленное титрование доз, чтобы добиться лучшей переносимости лечения, достаточно ограниченного в своем выборе у пациентов с микрососудистой или вазоспастической стенокардией.

Нельзя не вспомнить о фармакологических средствах, используемых ранее очень часто в качестве антиангинальных исключительно у пациентов с МСС. К ним относятся производные **ксантина**, такие, как аминофиллин, параксантин, пентоксифиллин, теобромин, теofilлин и кофеин, которые действуют как антагонисты аденозина. В результате предотвращаются вазодилатация в неизмененных зонах и развитие синдрома обкрадывания в зонах вазомоторной дисфункции, а также происходит прямое обезболивающее действие. Симптомы стенокардии при этом улучшаются, но не всегда отмечается положительная динамика объективных признаков ишемии, электрокар-

Рисунок 2.
Лечение стенокардии
в соответствии
с механизмами
основного заболевания



Адаптировано из Ang D.T.Y., Berry C., Kaski J.C. Phenotype-based management of coronary microvascular dysfunction. J. Nucl. Cardiol, 2022. <https://doi.org/10.1007/s12350-022-03000-w>. [36].



Adapted from Ang D.T.Y., Berry C., Kaski J.C. Phenotype-based management of coronary microvascular dysfunction. J. Nucl. Cardiol. 2022. <https://doi.org/10.1007/s12350-022-03000-w>. [36].

Figure 2.
Management
of angina according
to the underlying
disease mechanisms

диограмма может не претерпевать никаких изменений [37]. В настоящее время эти препараты назначают крайне редко, в случае неудач с предшествующей терапией.

Результаты исследований свидетельствуют также о том, что у большинства пациентов с коронарной МСД можно обнаружить усиленное восприятие боли в ответ на различную стимуляцию, например, внутрикоронарное введение физиологического раствора или контрастного вещества, манипуляции с сосудистым катетером и регистрацию электрокардиограммы. Повышенная чувствительность сердца к боли определяет тяжесть симптоматики и рецидивы приступов стенокардии вне связи с объективной величиной микрососудистой ишемии. Иногда такая патологическая ноцицепция является единственной причиной заболевания. Поэтому на протяжении многих лет рассматривается возможность применения **трициклических антидепрессантов** (имипрамин, амитриптилин и нортриптилин), блокирующих множество рецепторов, в том числе мускариновые, ацетилхолиновые, оказывая модулирующее действие на захват норадреналина, антихолинергическое действие, вызывая висцеральный анальгетический эффект. В одном из рандомизированных плацебо-контролируемых исследований назначение имипрамина улучшало симптомы МСД, но не меняло в целом качество жизни, что может быть связано с развитием побочных явлений терапии [38].

Смешанный (микрососудистый и вазоспастический) вариант стенокардии

Сочетание клинических симптомов, в основе которого лежат разные патофизиологические эндотипы заболевания, предполагает назначение лекарственных средств, действующих на разные патогенетические механизмы. Следует сказать, что, несмотря на достаточно большую распространенность смешанной картины вазомоторных расстройств (20% по данным исследования CorMiCa), имеется очень ограниченная информация о проводимых в этом направлении исследованиях, включая медикаментозную тактику. Тем не менее, можно думать, что в большинстве таких случаев БКК (дигидропиридиновые и/или недигидропиридиновые) являются препаратами 1-й линии, за которыми следуют никорандил и/или препараты 3-й линии ранолазин, триметазидин [36].

НОВАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Все антиангинальные лекарственные средства разрабатывались и оценивались по эффективности действия с учетом обструктивного характера поражения КА. Ограниченную пользу при назначении пациентам с коронарными вазомоторными расстройствами можно объяснить разнообразием механизмов и клинических проявлений ANOCA.

По разным данным 25–50% продолжают страдать рецидивами стенокардии, в связи с чем крайне актуальной является разработка дополнительных фармакологических средств контроля симптомов заболевания [39].

В настоящее время походят исследования новые препараты, созданные для лечения и профилактики коронарного вазоспазма. Известно, что ЭТ-1 является мощным вазоконстриктором, выработка которого повышается при эндотелиальной дисфункции, формируя порочный круг и нарушая в конечном итоге адекватную перфузию миокарда. Уже проведено два небольших рандомизированных исследования у лиц с МСС с антагонистом рецепторов ЭТ-1 и получен положительный результат, обусловленный противодействием сосудосуживающему эффекту ЭТ-1 на коронарные микрососуды [40, 41]. В исследовании **PRIZE** (Precision Medicine With Zibotentan in Microvascular Angina) идет изучение влияния **зиботентана**, перорального селективного антагониста рецептора ЭТ-1, на симптомы МСС, продолжительность выполнения пациентом физической нагрузки во время стресс-теста и миокардиальный кровоток (NCT04097314). Уже можно сделать вывод о том, что терапия антагонистами ЭТ-1-рецепторов сопровождается улучшением вазомоторной функции эндотелия КА при неструктурном поражении и может представлять собой таргетное терапевтическое средство для пациентов как с эпикардиальной, так и с микрососудистой эндотелиальной дисфункцией. Однако необходимо получить подтверждение в более крупных клинических испытаниях.

Многообещающим является еще одно из инновационных лекарственных средств **фасудил**, который эффективен в предотвращении вызванного ацетилхолином вазоспазма [42].

Потенциально эффективными являются ингибиторы фосфодиэстеразы 3-го и 5-го типов **цилостазол** и **силденафил**. В многоцентровом рандомизированном исследовании показано, что у пациентов с ВСС и отсутствием эффекта от приема амлодипина цилостазол снижает частоту и интенсивность болевых приступов. При этом не отмечено клинически значимых побочных явлений [43]. В другом исследовании у женщин с МСС и $RKK < 2,5$ назначение силденафила значительно улучшало величину коронарного резерва.

Продолжаются клинические исследования, изучающие эффект **тикагрелора** на микроциркуляцию, обладающего сосудорасширяющим действием, опосредованным аденозином [44].

Также в последние годы в качестве возможного метода лечения были предложены **глифлозины**, имеющие свойство модулировать активацию эндотелиальных клеток

сосудов и функцию эндотелия. Наиболее изучена когорта пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, у которых коронарная МСД считается основным патогенетическим механизмом заболевания [45].

НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Несмотря на оптимальное медикаментозное вмешательство и изменение в соответствии с рекомендациями образа жизни, очень часто наблюдается рефрактерность течения стенокардии. По одним из данных, около 55% пациентов с МСС имеют рефрактерные симптомы, которые не облегчаются медикаментозной терапией [46]. Такая невысокая эффективность лечения явилась причиной поиска дополнительных нефармакологических методов терапии.

Программы **кардиореабилитации с индивидуальными протоколами** физических тренировок достигают сразу нескольких лечебных целей. Происходящая во время физической нагрузки адренергическая модуляция с повышением парасимпатической активности снижает порог восприятия боли, улучшая симптомы заболевания. Нормализуется диастолическое артериальное давление в покое. Происходит долговременная адаптация коронарного микрососудистого русла, стимулируется ангиогенез с увеличением плотности артериол и капилляров. В итоге увеличивается толерантность к физической нагрузке. При этом, даже несмотря на опосредованную нагрузкой гипертрофию миокарда, происходит увеличение максимального миокардиального кровотока на единицу ткани. Тем не менее, программа физической реабилитации, которая была бы адаптирована специально для лиц с ANOCA, пока не разработана. Регулярные тренировки, как показали данные опроса, часто оказываются тяжелыми по переносимости, а также нередко вызывают у пациентов опасения по поводу развития стенокардии во время выполнения, что само по себе влечет эмоциональное напряжение и болевые приступы. В свою очередь слишком интенсивная нагрузка ухудшает симптомы и часто сопровождается чрезмерной усталостью на следующий после занятий день. В этой связи рекомендуется предусматривать тщательную разминку перед основным комплексом упражнений (минимум 10 минут при 50–60 % максимальной интенсивности), чтобы избежать так называемой «стенокардии разогрева» [47].

Одним из многообещающих методов лечения считается клеточная терапия. Костномозговые клетки-предшественники спо-

способствуют неоваскуляризации и, следовательно, улучшению перфузии миокарда, что было установлено в подисследованиях двух РКИ пациентов с острым ИМ (REPAIR-AMI и TOPCARE). В настоящее время для оценки эффективности клеток CD34+ непосредственно при МСС продолжаются исследование CLBS14 (NCT03508609) и исследование CD34 (NCT03471611), результаты которых позволят более точно охарактеризовать пользу и выгоду внедрения данного инновационного метода в практику.

У лиц с патологической ноцицепцией может оказать положительный эффект **когнитивно-поведенческая терапия**. Еще одним вариантом облегчения симптомов, улучшения качества жизни является **чрескожная стимуляция спинного мозга**, модулирующая ноцицептивные сигналы и уменьшающая ишемию посредством антиадренергического эффекта. За счет стимуляции высвобождения γ-аминомасляной кислоты происходит ингибирование собственных сердечных нейронов, снижение эфферентной симпатической активности и улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации. В результате снижается потребность миокарда в кислороде и улучшается коронарная перфузия. Этот вид лечения ранее часто рассматривали при тяжелых и рефрактерных симптомах. Однако накопленная база исследований сви-

детельствует о неоднозначных результатах лечения у пациентов с МСС и возможных осложнениях, связанных с аппаратным обеспечением, инфекционных и некоторых других [48].

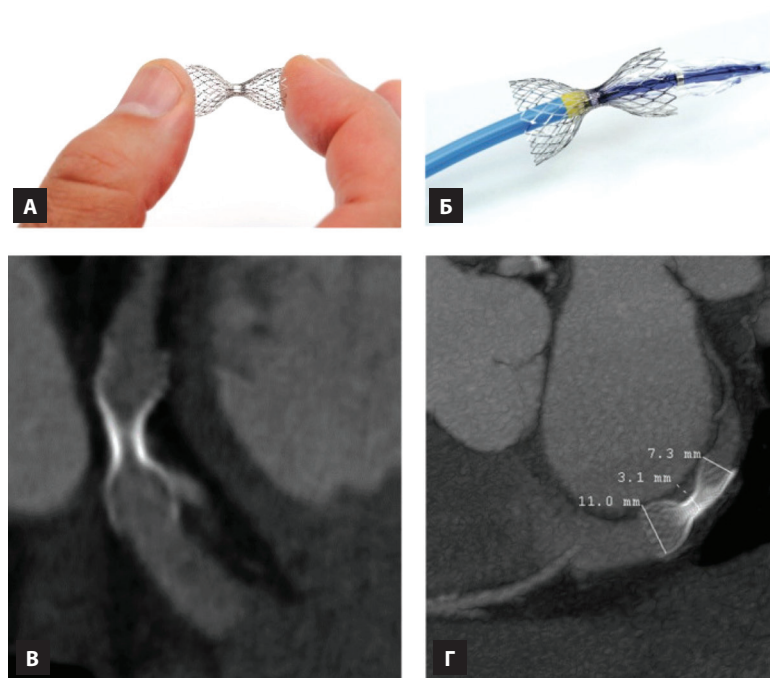
Усиленная наружная контрпульсация достаточно эффективно зарекомендовала себя при применении у пациентов с МСС, плохо поддающейся медикаментозному лечению. С помощью 3 пар пневматических манжет под давлением около 300 мм рт. ст. происходит последовательная компрессия икр, бедер и ягодиц в начальную фазу диастолы с последующей дефляцией. Диастолический ретроградный кровоток приводит к вазодилатации, повышая перфузию миокарда, а также стимулирует высвобождение проангиогенных факторов и неонангиогенез с образованием коллатералей, снижает постнагрузку. Улучшение эндотелиальной функции сопровождается увеличением коронарного резерва в покое и во время гиперемии (возрастают диастолические скорости кровотока) [49]. Облегчение симптоматики наблюдается уже во время прохождения курса лечения, состоящего обычно из сеансов длительностью 1 час с частотой дважды в неделю в течение 8 недель.

Относительно недавно в качестве немедикаментозной альтернативы стали осуществлять имплантацию **редюсера коронарного синуса** (рисунок 3) [50]. Устройство предназначено для повышения внутрисердечного венозного давления за счет частичного препятствия оттоку венозной крови через коронарный синус с последующим повышением давления в капиллярах и преартериолах. В результате происходит перераспределение крови к ишемизированным участкам миокарда, что в небольших исследованиях подтверждается данными магнитно-резонансной томографии. В настоящее время ожидаются результаты исследования COSIMA (COronary Sinus Reducer for the Treatment of Refractory Microvascular Angina) (NCT04606459), в котором изучается эффект редюсера в комплексе с оптимальной медикаментозной терапией у пациентов с рефрактерной стенокардией на фоне МСД, протекающей с повышенным сопротивлением микрососудов, в сравнении с аналогичной группой, находящейся лишь на медикаментозном лечении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня очевидно, что не только атеросклеротическое поражение, но и нарушенная вазореактивность эпикардиальных КА и микрососудов могут вызывать ишемию миокарда и симптомы стенокардии. К сожалению, ангиографическая находка КА без стенозирующих изменений часто завершает диагностический и лечебный процесс или ассоциируется с неадекватно низкой частотой

Рисунок 3.
Редуктор
коронарного синуса



Примечания:

(а) — синусовый редуктор; (б) — синусовый редуктор, установленный на нагнетательном баллоне;
(в, г) — компьютерная томография после имплантации.

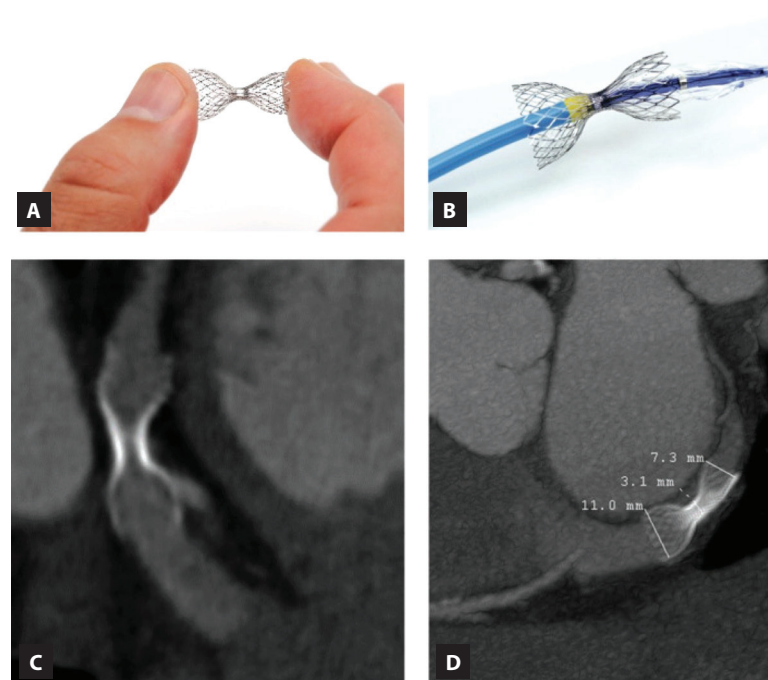
Адаптировано из Rakhimov K., Gori T. Non-Pharmacological Treatment of Refractory Angina and Microvascular Angina. Biomedicines, 2020, vol. 8, pp. 285. doi: 10.3390/biomedicines8080285. [50].

той, учитывая в ряде случаев одновременное присутствие бремени атеросклероза, назначения лечения. Следует признать, что пациенты с МСС и ВСС до сих пор в клинической практике остаются сложной диагностической и терапевтической проблемой.

Эффективность большинства стандартных антиангинальных средств при коронарной вазомоторной дисфункции оказалась ограниченной. В последних рекомендациях ESC 2019 г. по хроническим коронарным синдромам постулируется, что «разработка безопасных и эффективных новых фармакологических средств для стенокардии без обструктивного поражения коронарных сосудов остается неудовлетворенной потребностью». Утвержденных терапевтических программ, прицельно направленных на лечение вазомоторной дисфункции, пока не существует, а соответствующие лекарственные средства находятся в стадии эксперимента. При этом, учитывая возрастающее количество таких пациентов, необходимо проведение дальнейшего научного поиска новых мишеней для терапии.

Немногочисленные крупные РКИ INOCA, оценивающие стратегии лечения с контролируемым исходом и претендующие на использование полученных результатов для обоснования рекомендаций, в настоящий момент не завершены. Тем не менее, появляется все больше доказательств того, что специфический, соответствующий конкретному эндотипу INOCA (макро- или микрососудистый вазоспазм, сниженная вазодилатация, повышенное микрососудистое сопротивление) подход к лечению улучшает клинические результаты. Действительно, при таком разнообразии патогенетических механизмов вазомоторных нарушений, что обуславливает неоднородность данной популяции пациентов, необходимо выполнение функционального коронарного тестирования для определения диагноза, а затем и терапии, подобранной на основе выявленного эндотипа. Исследование CorMicA продемонстрировало правомочность такого алгоритма в клинической практике, позволившего добиться улучшения симптомов и качества жизни пациентов, а также экономическую целесообразность. Однако, чтобы точно определить, можно ли улучшить прогноз заболевания с помощью таргетной терапии, необходимо иметь результаты крупных исследований клинических исходов.

Сторонники альтернативного эмпирического подхода предлагают отказаться от тестирования дисфункции и назначать лечение, основываясь на клинических проявлениях заболевания (фенотипе), ссылаясь на возможность снижения затрат здравоохранения на проведение диагностических процедур. Однако для доказательства преимуществ



Notes:

(a) the sinus reducer; (b) the sinus reducer mounted on its delivery balloon; (c), (d) computed tomography after implantation.

Adapted from Rakhimov K., Gori T. Non-Pharmacological Treatment of Refractory Angina and Microvascular Angina. Biomedicines, 2020, vol. 8, pp. 285. doi: 10.3390/biomedicines8080285.[50].

такого лечения потребуются длительное клиническое наблюдение, которое может быть в итоге не эффективным из-за отсутствия возможности воспользоваться информацией о механизмах заболевания. В то время, как стратифицированная терапия в большей степени соответствует концепции «прецизионной медицины», позволяющей назначать правильное лечение конкретному пациенту в соответствии с механизмом заболевания или его прекратить, если в ходе обследования исключаются кардиальные причины [36]. Поэтому одновременно также необходимо проведение исследований для выяснения молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе различных эндотипов, и формирование крупных регистров, что способствовало бы лучшему пониманию терапевтических вмешательств.

Лечение рассматриваемой категории пациентов включает в себя модификацию образа жизни и медикаментозное вмешательство с целью достижения контроля кардиоваскулярных ФР и антиангинального/антиишемического эффекта. Кроме того, по-видимому, неотъемлемой составляющей, особенно у пациентов с рефрактерными симптомами, является немедикаментозное воздействие, подразумевающее и кардиореабилитацию, и такие методики, как усиленная наружная контрпульсация или имплантация редюсера коронарного синуса. Однако для оптимизации терапии необходимы также проведе-

Figure 3.
The Sinus
Reducer Device

ние исследований маркеров стратификации риска у пациентов с ANOCA и определения, кому будет полезен более частый мониторинг или более интенсивное лечение.

В заключение хочется отметить, что происходящее улучшение понимания патофизиологии ANOCA, осведомленности врачей о данной форме ИБС, появление инновационных, в том числе немедикаментозных,

способов терапии вселяют надежды на то, что скоро заболевание станет хорошо известным с эффективными вариантами лечения.

Источник финансирования: работа выполнена на инициативной основе.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, способных повлиять на результаты исследования или их трактовку.

REFERENCES

1. Solovye S.P. Stenokardiya bez obstruktivnogo porazheniya koronarnykh arterij (chast 2). Metody diagnostiki v klinicheskoy praktike [Angina pectoris without obstructive coronary lesion (Part 2). Diagnostic methods in clinical practice]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski*, 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1424–1441. doi: 10.51922/2616-633X.2022.6.1.1424. (in Russian).
2. Jespersen L., Hvelplund A., Abildstrom S.Z., Pedersen F., Galatius S., Madsen J.K., Jorgensen E., Kelbaek H., Prescott E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*, 2012, vol. 33, pp. 734–744. doi: 10.1093/eurheartj/ehs331.
3. Shaw L.J., Shaw R.E., Merz C.N., Brindis R.G., Klein L.W., Nallamothu B., Douglas P.S., Krone R.J., McKay C.R., Block P.C., Hewitt K., Weintraub W.S., Peterson E.D. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology–National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*, 2008, vol. 117, pp. 1787–1801. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726562.
4. Nielsen L.H., Botker H.E., Sorensen H.T., Schmidt M., Pedersen L., Sand N.P., Jensen J.M., Steffensen F.H., Tilsted H.H., Bottcher M., Diederichsen A., Lambrechtsen J., Kristensen L.D., Overhage K.A., Mikkelsen H., Munkholm H., Gotzsche O., Husain M., Knudsen L.L., Norgaard B.L. Prognostic assessment of stable coronary artery disease as determined by coronary computed tomography angiography: a Danish multicentre cohort study. *Eur Heart J*, 2017, vol. 38, pp. 413–421. doi: 10.1093/eurheartj/ehw421.
5. Sharaf B., Wood T., Shaw L., Johnson B.D., Kelsey S., Anderson R.D., Pepine C.J., Merz C.N.B. Adverse outcomes among women presenting with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease: findings from the national heart, lung, and blood institute-sponsored women's ischemia syndrome evaluation (WISE) angiographic core laboratory. *Am Heart J*, 2013, vol. 166, pp. 134–141. doi: 10.1016/j.ahj.2013.04.002.
6. Radico F., Zimarino M., Fulgenzi F., Ricci F., Di Nicola M., Jespersen L., Chang S.M., Humphries K.H., Marzilli M., De Caterina R. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2018, vol. 39, pp. 2135–2146. doi: 10.1093/eurheartj/ehy185.
7. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsson T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J.; ESC Scientific Document Group. 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*, 2020, vol. 41, no. 3, pp. 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
8. Kuanadin V., Chieffo A., Camici P.G., Colin Berry, Escaned J., Maas A. H. E. M., Prescott E., Karam N., Appelmann Y., Fraccaro C., Buchanan G.L., Manzo-Silberman S., Al-Lamee R., Regar E., Lanksy A., Abbott J.D., Badimon L., Duncker D.J., Mehran R., Capodanno D., Baumbach A. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*, 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.
9. Wessel T.R., Arant C.B., McGorray S.P., Sharaf B.L., Reis S.E., Kerensky R.A., von Merling G.O., Smith K.M., Pauly D.F., Handberg E.M., Mankad S., Olson M.B., Johnson B.D., Merz C.N., Sopko G., Pepine C.J. Coronary microvascular reactivity is only partially predicted by atherosclerosis risk factors or coronary artery disease in women evaluated for suspected ischemia: results from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) *Clin Cardiol*, 2007, vol. 30, pp. 69–74. doi: 10.1002/clc.19.
10. Pauly D.F., Johnson B.D., Anderson R.D., Handberg E.M., Smith K.M., Cooper-DeHoff R.M., Sopko G., Sharaf B.M., Kelsey S.F., Merz C.N., Pepine C.J. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: a double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J*, 2011, vol. 162, pp. 678–684. doi: 10.1016/j.ahj.2011.07.011.
11. Choi B.G., Jeon S.Y., Rha S.-W., Park S.-H., Shim M.S., Choi S.Y., Byun J.K., Li H., Choi J.Y., Park E.J., Park S.-H., Lee J.J., Lee S., Na J.O., Choi C.U., Lim H.E., Kim J.W., Kim E.J., Park C.G., Seo H.S., Oh D.J. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on long-term clinical outcomes of patients with coronary artery spasm. *J Am Heart Assoc*, 2016, vol. 5, p. 7. doi: 10.1161/JAHA.116.003217.
12. Ridker P.M., MacFadyen J., Libby P., Glynn R.J. Relation of baseline high-sensitivity C-reactive protein level to cardiovascular outcomes with rosuvastatin in the Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Am J Cardiol*, 2010, vol. 106, pp. 204–209. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.03.018.
13. Picard F., Sayah N., Spagnoli V., Adjedji J., Varenne O. Vasospastic angina: A literature review of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis*, 2019, vol. 112, pp. 44–55. doi: 10.1016/j.acvd.2018.08.002.
14. Pizzi C., Manfrini O., Fontana F., Bugiardini R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cardiac Syndrome X: role of superoxide dismutase activity. *Circulation*, 2004, vol. 109, pp. 53–58. doi: 10.1161/01.CIR.0000100722.34034.E4.
15. De Ferrari G.M., Fox K.A., White J.A., Giugliano R.P., Tricoci P., Reynolds H.R., Hochman J.S., Gibson C.M., Thérault P., Harrington R.A., Van de Werf F., White H.D., Califf R.M., Newby L.K. Outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndromes patients with no angiographically obstructive coronary artery disease: observations from 37,101 patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2014, vol. 3, pp. 37–45. doi: 10.1177/2048872613489315.
16. Reindl M., Reinstadler S.J., Feistritz H.-J., Theurl M., Basic D., Eigler C., Holznecht M., Mair J., Mayr A., Klug G., Metzler B. Relation of low-density lipoprotein cholesterol with microvascular injury and clinical outcome in revascularized ST-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*, 2017, vol. 6, e006957.
17. Patrono C., Baigent C. Role of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 2019, vol. 16, pp. 675–686. doi: 10.1038/s41569-019-0225-y.
18. Khuddus M.A., Pepine C.J., Handberg E.M., Bairey Merz C.N., Sopko G., Bavy A.A., Denardo S.J., McGorray S.P., Smith K.M., Sharaf B.L., Nicholls S.J., Nissen S.E., Anderson R.D. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol*, 2010, vol. 23, pp. 511–519. doi: 10.1111/j.1540-8183.2010.00598.x.
19. Handberg E.M., Merz C.N.B., Cooper-Dehoff R.M., Wei J., Conlon M., Lo M.C., Boden W., Frayne S.M., Villines T., Spertus J.A. Rationale and design of the Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Nonobstructive CAD (WARRIOR) trial. *Am Heart J*, 2021, vol. 237, pp. 90–103. doi: 10.1016/j.ahj.2021.03.011.
20. Cosin-Sales J., Pizzi C., Brown S., Kaski J.K. C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol*, 2003, vol. 41, pp. 1468–1474. doi: 10.1016/S0735-1097(03)00243-2.
21. Ford T.J., Stanley B., Good R., Rociccioli P., McEntegart M., Watkins S., Eteiba H., Shaikat A., Lindsay M., Robertson K., Hood S., McGeoch R., McDade R., Yli E., Sidik N., McCartney P., Corcoran D., Collison D., Rush C., McConnachie A., Touyz R.M., Oldroyd R.G., Berry C. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2018, vol. 72, pp. 2841–2855. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.006.
22. Gulov M.K., Abdulloev S.M., Gulbekova Z.A., Makhmudov K.R. Skrinig faktorov riska khronicheskikh neinfekcionnih zabolevanii sredi naseleniya visokogoroi mest-

- nosti Tajikistana. [Screening of risk factors of chronic non-communicable diseases among population of the highlands in Tajikistan.]. *Vestnik Avicenni*, 2020, vol. 22, no. 2, pp. 209–221. doi: 10.25005/2074-0581-2020-22-2-209-221. (in Russian).
23. O'Riordan E., Mendelev N., Patschan S., Patschan D., Eskander J., Cohen-Gould L., Chander P., Goligorsky M.S. Chronic NOS inhibition actuates endothelial-mesenchymal transformation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, vol. 292, pp. H285–294. doi: 10.1152/ajpheart.00560.2006.
 24. Togni M., Vigorito F., Windecker S., Abrecht L., Wenaweser P., Cook S., Billinger M., Meier B., Hess O.M. Does the beta-blocker nebivolol increase coronary flow reserve? *Cardiovasc Drugs Ther*, 2007, vol. 21, pp. 99–108. doi: 10.1007/s10557-006-0494-7.
 25. Samim A., Nugent L., Mehta P.K., Shufelt C., Bairey Merz C.N. Treatment of angina and microvascular coronary dysfunction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2010, vol. 12, pp. 355–364. doi: 10.1007/s11936-010-0083-8.
 26. Russo G., Di Franco A., Lamendola P., Tarzia P., Nerla R., Stazi A., Villano A., Sestito A., Lanza G.A., Crea F. Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina. *Cardiovasc drugs Ther*, 2013, vol. 27, pp. 229–234. doi: 10.1007/s10557-013-6439-z.
 27. Bugiardini R., Borghi A., Pozzati A., Ottani F., Morgagni G.L., Puddu P. The paradox of nitrates in patients with angina pectoris and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*, 1993, vol. 72, pp. 343–347. doi: 10.1016/0002-9149(93)90683-4.
 28. Villano A., Di Franco A., Nerla R., Sestito A., Tarzia P., Lamendola P., Di Monaco A., Sarullo F.M., Lanza G.A., Crea F. Effects of Ivabradine and Ranolazine in Patients with Microvascular Angina Pectoris. *Am. J. Cardiol*, 2013, vol. 112, pp. 8–13. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.02.045.
 29. Ohba K., Sugiyama S., Sumida H., Nozaki T., Matsubara J., Matsuzawa Y., Konishi M., Akiyama E., Kurokawa H., Maeda H., Sugamura K., Nagayoshi Y., Morihisa K., Sakamoto K., Tsujita K., Yamamoto E., Yamamoto M., Kojima S., Kaikita K., Tayama S., Hokimoto S., Matsui K., Sakamoto T., Ogawa H. Microvascular Coronary Artery Spasm Presents Distinctive Clinical Features with Endothelial Dysfunction as Nonobstructive Coronary Artery Disease. *J. Am. Heart Assoc*, 2012, vol. 1: e002485. doi: 10.1161/JAHA.112.002485.
 30. Picard F., Sayah N., Spagnoli V., Adjedj J., Varenne O. Vasospastic angina: a literature review of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis*, 2019, vol. 112, pp. 44–55. doi: 10.1016/j.acvd.2018.08.002.
 31. Kandabashi T., Shimokawa H., Miyata K., Kunihiro I., Kawano Y., Fukata Y., Higo T., Egashira K., Takahashi S., Kaibuchi K., Takeshita A. Inhibition of myosin phosphatase by upregulated rho-kinase plays a key role for coronary artery spasm in a porcine model with interleukin-1beta. *Circulation*, 2000, vol. 101, pp. 1319–1323. doi: 10.1161/01.CIR.101.11.1319.
 32. Kakkar R., Ye B., Stoller D.A., Smelley M., Shi N.Q., Galles K., Hadhazy M., Makielski J.C., McNally E.M. Spontaneous coronary vasospasm in KATP mutant mice arises from a smooth muscle-extrinsic process. *Circ Res*, 2006, vol. 98, pp. 682–689. doi: 10.1161/01.RES.0000207498.40005.e7.
 33. Lombardi M., Morales M.A., Michelassi C., Moscarelli E., Distanti A., L'Abbate A. Efficacy of isosorbide-5-mononitrate versus nifedipine in preventing spontaneous and ergonovine-induced myocardial ischaemia. A double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J*, 1993, vol. 14, pp. 845–851. doi: 10.1093/eurheartj/14.6.845.
 34. Villano A., Di Franco A., Nerla R., Sestito A., Tarzia P., Lamendola P., Di Monaco A., Sarullo F.M., Lanza G.A., Crea F. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol*, 2013, vol. 112, pp. 8–13. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.02.045.
 35. Rogacka D., Guzik P., Wykrętownicz J., Rzeźniczak J., Dziarmaga M., Wysocki H. Effects of trimetazidine on clinical symptoms and tolerance of exercise of patients with syndrome X: A preliminary study. *Coron. Artery Dis*, 2000, vol. 11, pp. 171–177. doi: 10.1097/00019501-200003000-00012.
 36. Ang D.T.Y., Berry C., Kaski J.C. Phenotype-based management of coronary microvascular dysfunction. *J. Nucl. Cardiol*, 2022. <https://doi.org/10.1007/s12350-022-03000-w>.
 37. Elliott P., Krzyzowska-Dickinson K., Calvino R., Hann C., Kaski J.C. Effect of oral aminophylline in patients with angina and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Heart*, 1997, vol. 77, pp. 523–526. doi: 10.1136/hrt.77.6.523.
 38. Cox I.D., Hann C.M., Kaski J.C. Low dose imipramine improves chest pain but not quality of life in patients with angina and normal coronary angiograms. *Eur Heart J*, 1998, vol. 19, pp. 250–254. doi: 10.1053/ehj.1997.0615.
 39. Mitkovskaya N.P., Laskina O.V., Teefy P. Nestabilnaya stenokardija ili nestabilnii koronarnie sindromi? [Unstable angina pectoris or unstable coronary syndromes?]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiologicheskij risk*, 2020, vol. 4, no. 2, pp. 816–849. doi: 10.51922/2616-633X.2020.4.2.944. (in Russian).
 40. Johnson N.P., Gould K.L. Physiology of endothelin in producing myocardial perfusion heterogeneity: a mechanistic study using darusentan and positron emission tomography. *J Nucl Cardiol*, 2013, vol. 20, pp. 835–844. doi: 10.1007/s12350-013-9756-5.
 41. Reriani M., Raichlin E., Prasad A., Mathew V., Pumper G.M., Nelson R.E., Lennon R., Rihal C., O Lerman L., Lerman A. Long-term administration of endothelin receptor antagonist improves coronary endothelial function in patients with early atherosclerosis. *Circulation*, 2010, vol. 122, pp. 958–966. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.967406.
 42. Masumoto A., Mohri M., Shimokawa H., Urakami L., Usui M., Takeshita A. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation*, 2002, vol. 105, pp. 1545–1547. doi: 10.1161/hc1002.105938.
 43. Shin E.S., Lee J.H., Yoo S.Y., Park Y., Hong Y.J., Kim M.H., Lee J.Y., Nam C.W., Tahk S.J., Kim J.S., Jeong Y.H., Lee C.W., Shin H.K., Kim J.H. A randomised, multicentre, double blind, placebo controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cilostazol in patients with vasospastic angina. *Heart*, 2014, vol. 100, pp. 1531–1536. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305986.
 44. Vilahur G., Gutiérrez M., Casani L., Lambert C., Mendieta G., Ben-Aicha S., Capdevila A., Pons-Lladó G., Carreras F., Carlsson L., Hidalgo A., Badimon L. P2Y12 antagonists and cardiac repair post-myocardial infarction: global and regional heart function analysis and molecular assessments in pigs. *Cardiovasc Res*, 2018, vol. 114, pp. 1860–1870.
 45. Salvatore T., Caturano A., Galiero R., Di Martino A., Albanese G., Vetrano E., Sardù C., Marfella R., Rinaldi L., Sasso F.C. Cardiovascular benefits from gliflozins: effects on endothelial function. *Biomedicines*, 2021, vol. 9, no. 10, pp. 1356. doi: 10.3390/biomedicines9101356.
 46. Vermeltfoort I.A.C., Teule G.J.J., Van Dijk A.B. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X: A review. *Neth Heart J*, 2012, vol. 20, pp. 365–371. doi: 10.1007/s12471-012-0256-z.
 47. Williams R.P., Manou-Stathopoulou V., Redwood S.R., Marber M.S. Warm-up Angina: harnessing the benefits of exercise and myocardial ischaemia. *Heart*, 2014, vol. 100, T. 2, pp. 106–114. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304187.
 48. Kaski J.C., LF V.G. Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J*, 2001, vol. 22, pp. 283–293. doi: 10.1053/ehj.2000.2152.
 49. Lanza G.A., De Vita A., Kaski J.C. 'Primary' microvascular angina: clinical characteristics, pathogenesis and management. *Interv Cardiol*, 2018, vol. 13, pp. 108–111. doi: 10.15420/icr.2018.15.2.
 50. Rakhimov K., Gori T. Non-Pharmacological Treatment of Refractory Angina and Microvascular Angina. *Biomedicines*, 2020, vol. 8, pp. 285. doi: 10.3390/biomedicines8080285.

Послупила 20.07.2022