

УДК 616.12-009.72-02

В. А. СКИБЧИК¹, Ю. П. МЕЛЕНЬ²¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна²Комунальне некомерційне підприємство «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова», Львів, Україна/

Сучасні погляди на стенокардію у пацієнтів з інтактними коронарними артеріями (INOCA)

Резюме

Представлені сучасні погляди на патофізіологічні механізми симптомів стенокардії у пацієнтів без виражених гемодинамічно значимих стенозів у коронарних артеріях. Описаний алгоритм інвазивних діагностичних тестів, які допомагають визначити ендотипи INOCA, що в подальшому відіграє важливу роль з метою призначення оптимальної медикаментозної терапії, що покращує показники якості життя у такої категорії пацієнтів.

Ключові слова: стабільна стенокардія, інтактні коронарні артерії, інвазивна функціональна коронарографія

Стискаючі болі за грудниною є найпоширенішим симптомом ішемічної хвороби серця (ІХС), на яку страждає понад 100 мільйонів людей у світі [1]. Проте значна частина пацієнтів із симптомами стенокардії та клініко-інструментальними доказами ішемії міокарда (70 %), з метою підтвердження діагнозу підлягають коронарографії, за результатами якої не відзначається гемодинамічно значущих стенозів у коронарних артеріях (КА) [2]. У дослідженнях, проведених протягом останніх двох десятиліть, велика увага приділяється вивченню мікроvasкулярної дисфункції та дисфункції судин епікарда, які відіграють важливу роль у додатковому механізмі розвитку ІХС [3]. Як наслідок, у такої когорти пацієнтів продовжуються напади стенокардії, які проявляються погіршенням якості життя (ЯЖ), що призводить до повторних госпіталізацій, повторних інтервенційних втручань і несприятливих наслідків для серцево-судинної системи як у коротко-, так і у довготривалій перспективі.

Як відомо при встановленні функціонального класу стенокардії, зумовленої невідповідністю між потребою і можливістю доставити до міокарда потоку крові по КА, наявність обструктивного ураження КА є частим явищем і в багатьох випадках призводить до ішемії міокарда. Проте багато стенозів, які при візуальній ангіографічній оцінці вважаються тяжкими, насправді не обмежують потік крові, не викликаючи ішемії. Згідно з результатами досліджень FAME-2, функціонально помилкова класифікація уражень КА часто трапляється в діапазоні 40–80 % ступеня стенозу, особливо висока у пацієнтів з багатосудинним коронарним ураженням [4]. Враховуючи цей факт, останні ESC рекомендують використовувати визначення фракційного резерву коронарного кровообігу (FFR) для виявлення пацієнтів із високим ризиком розвитку серцево-судинних подій, які отримають користь від здійсненої ревааскуляризації міокарда [5]. Проте слід врахувати, що ішемія серця також може бути спричинена судинною дисфункцією без обструктивного ураження КА, що зумовлює стан, який називається INOCA (ischemic non obstructive

coronary artery). У пацієнтів з INOCA невідповідність між кровопостачанням і потребою міокарда в кисні може бути спричинена мікроvasкулярною дисфункцією (МВД) та/або спазмом епікардіальних коронарних артерій, як правило, в умовах відсутності стенотичного коронарного атеросклерозу [3]. Слід зазначити, що ці механізми також можуть бути і у пацієнтів зі стенотичним ураженням КА та атеросклерозом. Проте такі випадки не класифікуються як INOCA. Одними з додаткових факторів, здатних провокувати розвиток INOCA, є структурні патологічні серцеві зміни, викликані гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ), виражена діастолічна дисфункція (псевдонормального або рестриктивного характеру), що зумовлює субендокардіальну ішемію, яка внаслідок ураження артеріол у тканинах міокарда зумовлює вкорочення тривалості діастолі та провокує звуження внаслідок систолічного перенапруження міокарда, що зменшує його фізіологічний градієнт перфузії [6]. Крім того, клапанні вади серця, наприклад стеноз аортального клапана або обструкція вивідного тракту ЛШ, є загально визнаною причиною INOCA, хоча тривають суперечки щодо того, чи пов'язані симптоми при механічній обструкції вивідного тракту (аортальний стеноз) з дисфункцією мікросудин [7]. Одним із останніх базових досліджень було CorMica, завданням якого було визначити причини стенокардії у пацієнтів без обструктивного ураження КА, за допомогою інвазивного вимірювання показників мікроvasкулярної дисфункції (тест з аденозином) і провокація вазоспастичного компонента (тест з ацетилхоліном), на основі чого призначалося відповідне специфічне лікування [8]. У дослідження був включений 391 пацієнт. Отримані результати продемонстрували через 6 міс. значніше покращення показників ЯЖ, визначених за допомогою опитувальника SAQ на 11,7 бала в групі інтервенції (інвазивні діагностичні тести), порівняно з групою контролю (не проводилося додаткових інвазивних методів для визначення причин стенокардії і відповідно призначалося стандартне лікування) ($p < 0,001$) [8]. Подібна позитивна динаміка

відзначалася і за іншими шкалами, що характеризують якість життя EQ-5D ($p < 0,024$). Хоча достовірної різниці через 6 міс. у серцево-судинних ускладненнях між порівнюваними групами не було (2,6 % контроль проти 2,6 % група інтервенції, $p = 1.0$). Висновки такого дослідження засвідчують необхідність додаткового інтервенційного дослідження у пацієнтів із симптомами стенокардії без гемодинамічно значимого стеноїчного ураження КА, яке дозволяє оптимізувати медикаментозну терапію, що достовірно покращує показники ЯЖ пацієнтів [8].

Поширеність

У більшості пацієнтів, яких скеровують на коронарографію з приводу симптомів стенокардії, немає значного стеноїчного ураження коронарних артерій. Згідно з даними досліджень, у загальній популяції обструктивну ІХС виявляють менш ніж у 10 % обстежуваних [3]. Масштабні багаточентрові дослідження в США показали, що майже 39 % пацієнтів, відібраних для коронарографії через підозру на стенокардію та/або позитивний неінвазивний стрес-тест, мають неабструктивну ІХС [9]. Ця частота вища серед жінок (приблизно 50–70 %), порівняно з чоловіками (30–50 %). У ретроспективному реєстрі з Данії, який включав 11 223 пацієнти із стенокардією, направлених на коронарографію в період 1998–2009 рр., у 65 % жінок проти 33 % чоловіків відзначали неабструктивну ІХС [10]. Подібні результати отримано у дослідженні WISE, де майже 62 % жінок, скерованих на коронарографію, не виявлено стеноїчного ураження в КА. Також зазначено, що такі пацієнтки були молодшими за жінок з обструктивною ІХС [11]. Багато уваги приділяється таким факторам ризику як куріння, вік, діабет, гіпертензія та дисліпідемія, які були пов'язані з МВД у дослідженні iPower і WISE [12]. Інші дослідження продемонстрували, що діабет рідше реєстрували серед пацієнтів із стенокардією та неабструктивними захворюваннями ІХС, у той час як гіпертензія та дисліпідемія відзначалися частіше [13]. Важлива роль у патогенезі МВД приділяється прозапальним маркерами [10]. У дослідженні WISE ризику, що пов'язані із запаленням, відігравали певну роль у розвитку МВД [12]. Після менопаузи запальні захворювання частіше трапляються у жінок, порівняно з чоловіками, що може свідчити про гендерну відмінність і значніший прозапальний механізм у розвитку ІНОСА [14]. Також з'являється все більше доказів того, що психосоціальний стрес значною мірою провокує розвиток коронарних вазомоторних порушень, які зумовлюють вазоспастичний характер ІХС [15]. Поширеність спазму КА відзначається більше серед азіатського і японського населення, що супроводжується вищою поширеністю вазоспастичної стенокардії [16], порівняно із західними країнами. Крім того, частота множинних коронарних спазмів (>2), зумовлених провокаційним тестуванням, у японців становить 24,3 %, а серед тайванців – 19,3 % [11], що значно вище, ніж у європейського населення (7,5 %) [17]. Попередні азіатські дослідження пацієнтів з неабструктивною ІХС показали, що поширеність коронарних вазомоторних порушень становить близько 50 % у пацієнтів зі стенокардією [18]. Цікавий той факт, що вазоспастична стенокардія більш притаманна пацієнтам віком від 40 до 70 років, а її поширеність, як правило, зменшується після 70 років [19].

Мікрovasкулярна стенокардія

Мікрovasкулярна стенокардія (МВС) – це клінічний прояв ішемії міокарда, спричинений МВД. У цій клінічній структурі ішемія міокарда може бути результатом структурної перебудови мікросудин (що призводить до фіксованої зниженої мікроциркуляторної провідності), або вазомоторних порушень, що впливають на коронарні артеріоли (викликаючи динамічну обструкцію артеріол) [16]. Обидва механізми судинної дисфункції можуть співіснувати та сприяти розвитку МВС.

Епікардіальна вазоспастична стенокардія

Вазоспастична стенокардія (ВСС) – це клінічний прояв ішемії міокарда, спричиненої динамічною епікардіальною коронарною обструкцією, зумовленою вазомоторними розладами. У 1959 р. Принцметал описав клінічні та електрокардіографічні прояви (транзиторне підвищення сегмента ST), який обумовлений спазмом епікардіальних КА [20]. Загалом ці клінічні прояви, спричинені спазмом судин епікарда, були згруповані під терміном ВСС. Є поєднані варіанти МВС та ВСС, які можуть співіснувати, і супроводжуються гіршим прогнозом захворювання [13].

Патофізіологія ІНОСА

Виділяють декілька видів ІНОСА, спричинених мікрovasкулярною дисфункцією і вазоспастичним епікардіальним компонентом. Два ендотипи мікроциркуляторної дисфункції пояснюють більшість випадків МВС, причинами яких є: структурна мікроциркуляторна деструкція та функціональна дисрегуляція артеріол [17]. Іншими словами, дисфункція мікросудин може бути структурною, функціональною або поєднаною [21]. Структурна перебудова коронарної мікроциркуляції пов'язана зі зменшенням мікроциркуляторної проникності та порушенням оксигенації міокарда, внаслідок чого збільшується співвідношення товщини стінки до просвіту судини [22]. Причина може бути наслідком серцево-судинних факторів ризику, атеросклерозу, гіпертрофії ЛШ або кардіоміопатії. Функціональна дисрегуляція артеріол проявляється патологічними змінами і зменшенням судинорозширювального діапазону коронарної мікроциркуляції, що обмежує максимальне надходження кисню до міокарда в момент навантаження. Поясненням цього є підвищена чутливість артеріол до судинозвужувальних стимулів [23]. Функціональна артеріолярна дисрегуляція, як правило, відбувається в артеріолах середнього та великого розміру, в яких переважає метаболічно (ацетилхолін, аденозин) опосередкована вазодилатація [14]. За наявності дисфункції ендотелію відбувається порушення регуляції описаного судинорозширювального каскаду. Таким чином, дисфункція ендотелію пов'язана з порушенням вазодилатації і, навіть, парадоксальним звуженням судин артерій та артеріол, коли підвищується потреба міокарда в кисні, що може бути наслідком гіперчутливості до судинозвужувальних подразників [9]. Також одним із патофізіологічних механізмів є вплив естрогену на епікардіальний кровообіг, що був висунутий і підтверджений у багатьох дослідженнях як пояснення більшої частоти симптомів стенокардії у жінок в період пременопаузи за відсутності обструктивної ІХС [24].

Ефект спазму епікардіальних судин, як правило, підлягає вираженій дії судинозвужувального стимулу [25]. Виділені такі стимулюючі фактори: куріння, наркотики, піки артеріального тиску (АТ), вплив холоду, емоційний стрес і гіпервентиляція. Сильний спазм коронарних судин може також виникати у контексті алергічних реакцій (синдром Коуніса) [5]. Субстрат коронарного спазму можна виявити в порушеннях функції гладких м'язів судин і клітин ендотелію. Первинна та неспецифічна гіперреактивність гладком'язових клітин в КА послідовно демонструється у пацієнтів із варіантною стенокардією, що є ключовим компонентом спазму судин епікарда. Наявні дані свідчать про те, що дисфункція ендотелію сприяє індукції спазму в схильних коронарних сегментах [26].

Клінічна картина

У пацієнтів з ІНОСА виявляють симптоми, які схожі на стенокардію, що виникає при обструктивній ІХС [27]. Хоча можливі й інші клінічні варіанти: задишка, біль між лопатками, розлади травлення, нудота, сильна втома, слабкість, блювання та/або порушення сну. Важливо визнати, що у клінічних проявах як обструктивної, так і необструктивної ІХС спостерігаються гендерні відмінності [28]. Ці відмінності особливо важливі для жінок молодого і середнього віку, в яких немає класичної ангінозної симптоматики [29]. Важливо розуміти, що ІНОСА асоціюється зі значними варіаціями клінічних проявів і симптоми можуть змінюватися з часом [30]. Такі симптоми не слід автоматично класифікувати як несерцеві за походженням, особливо з огляду на той факт, що у жінок набагато вища поширеність ІНОСА, ніж серед чоловіків [27].

ПРОГНОЗ. Наявність стенокардії, не підтвердженої ангіографічно обструктивною ІХС, пов'язана з погіршенням показників ЯЖ пацієнтів [29], вищим ризиком розвитку інвалідності [30], а також більшою частотою побічних явищ, включаючи збільшення смертності, захворюваності та витрат на охорону здоров'я з вищими показниками рецидивів госпіталізації та частішою потребою у повторних інтервенційних втручаннях [31]. Мета-аналізи відзначають, що ризик несприятливих серцево-судинних подій у два – чотири рази вищий у пацієнтів з МВС, діагностованих за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) або трансторакальної доплерівської ехокардіографії [32]. ВСС в основному пов'язана з ризиком серцевої смерті, гострого ІМ та нападами пароксизмальних тахікардій, які призводять до втрати свідомості й можуть виникнути до встановлення діагнозу [33]. Тому важливо виявляти і враховувати можливість необструктивних причин розвитку ішемії міокарда, які можуть супроводжуватися неправильним трактуванням симптомів пацієнта, уникненням подальшої діагностичної оцінки та відсутністю адекватного лікування.

Неінвазивна діагностика

Серед інструментальних досліджень, які дають можливість виявити або візуалізувати ішемію міокарда, є проведення треміт-тесту, стрес-ехокардіографія, ПЕТ і МРТ-серця. Проте неінвазивні методи дослідження дають опосередковану оцінку мікрораскулярного компонента шляхом оцінки перфузії міокарда під час фізичного навантаження або фармакологічного стрес-тесту

за допомогою аденозину. Тому оцінка перфузії міокарда не дозволяє точно виявити і підтвердити епікардіальну та мікрораскулярну дисфункцію, яка призводить до розвитку ішемії міокарда. Крім того, у деяких пацієнтів зі схильністю до вазоспазму КА біль у грудях може не виникати при проведенні фармакологічних і фізичних навантажень [7]. Тому в такій категорії пацієнтів зосередилися на інвазивній діагностиці, яка дає можливість виявити й оцінити мікрораскулярну складову кровопостачання серця і ризик розвитку спазму КА, і, відповідно, призначити оптимальніше і правильніше медикаментозне лікування [34].

Інвазивна діагностика

Згідно з європейськими рекомендаціями з ведення пацієнтів із хронічним коронарним синдромом 2019 р., додаткові методи дослідження слід застосовувати у пацієнтів з гемодинамічно незначним ступенем стенозу в КА згідно з результатами коронарографії при наявності симптомів стенокардії [35]. Серед запропонованих інвазивних методів дослідження є вимірювання резерву коронарного кровотоку (CFR) та індексу мікроциркуляторного опору (IMR) (рівень рекомендацій IIa). Також рекомендована оцінка спазму епікардіальних судин і мікроциркуляторного русла за допомогою провокаційного внутрішньокоронарного введення ацетилхоліну (рівень рекомендацій IIb). Ці методи діагностичного тестування надають інформацію про дисфункцію КА, включаючи порушення вазодилатації або спазм судин, і свідчать про значні патологічні структурні зміни в мікроциркуляторному компоненті за рахунок збільшення IMR. Залежно від отриманих результатів, виділяють наступні ендотипи ІНОСА: мікрораскулярна стенокардія, вазоспастична стенокардія, поєднана (мікрораскулярний+вазоспастичний компоненти), не серцевий біль у грудях і тип ІХС, який не обмежує кровотік, наприклад, при дифузному атеросклеротичному ураженні КА. Структура розподілу ендотипів ІНОСА серед пацієнтів представлена на рисунку 1.

Інвазивна функціональна коронарографія (ІФК) – це комбінована інтервенційна процедура, що включає безпосереднє інвазивне вимірювання коронарної вазомоторної функції за допомогою внутрішньокоронарного вимірювання параметрів при фармакологічному навантаженні (аденозин, ацетилхолін) [35]. Функціональна діагностика коронарної функції проводиться як доповнення до стандартного протоколу процедури коронарографії. Зазвичай визначення цих показників проводять у лівій передній низхідній коронарній артерії внаслідок вираженої зони

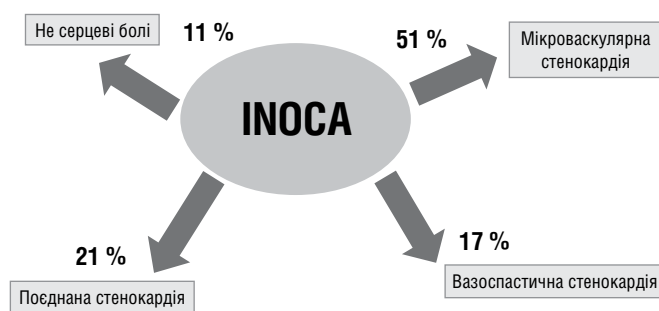


Рис. 1. Структура розподілу ендотипів ІНОСА

кровопостачання міокарда. Додаткові дослідження в інших коронарних артеріях (права КА або огинаюча гілка лівої КА) можуть бути доцільними, якщо початкові тести є негативними та клінічна підозра на ішемію висока. Для визначення таких параметрів, як правило, застосовують коронарні провідники, що мають датчики для вимірювання тиску і температури (PressureWire XTM, Abbott Vascular, США) або доплерівську техніку (ComboWire XT або Flowire, Philips Volcano Corporation, США). Для досягнення стійкої гіперемії використовують внутрішньовенне введення аденозину (140 мкг/кг/хв), альтернативним варіантом є його внутрішньокоронарне введення (100 мг для правої КА і 200 мг для лівої КА) [33]. Загалом багато досліджень демонструють прогностичне значення резерву коронарного кровообігу у вигляді показника CFR, норма якого становить $>2,0$ [32]. Цей показник характеризує функціональну активність мікроvasкулярного компонента [36]. Також додатковим параметром є визначення мікроциркуляційного опору у вигляді IMR, який розраховується як добуток дистального коронарного тиску на максимальну гіперемію, помножену на середній час гіперемії [37]. Збільшення IMR (>25) вважається репрезентативним показником мікроvasкулярної дисфункції [38]. Точне підтвердження ішемічної складової за наявності стенотичного ураження в КА на рівні 40–90 %

вираховується за допомогою визначення фракційного резерву коронарного кровообігу (FFR), яке є відношенням середнього дистального коронарного тиску на фоні максимальної гіперемії, викликаной аденозином, до середнього аортального тиску, що в нормі становить $>0,80$, або за допомогою коефіцієнта не гіперемічного тиску (iFR), який в нормі становить $>0,89$ [39]. З метою визначення схильності до вазоспастичного компонента стенокардії проводять вазореактивний тест з ацетилхоліном. В малих дозах ацетилхолін посилює вивільнення оксиду азоту і призводить до розслаблення гладкої мускулатури та посилення кровопостачання, проте в більших дозах у пацієнтів з дисфункцією ендотелію зумовлює вазоспазм епікардіальних або мікроvasкулярних судин. Протокол включає початкову дозу 20 мкг, з наступним збільшенням до 50, 100 і 200 мкг для лівої КА, і, відповідно, 20, 50 і 80 мкг для правої КА, з інтервалом кожні 3 хв [26]. Контрольну ангіографію проводять при появі симптомів стенокардії або появи змін на ЕКГ, для підтвердження зменшення діаметра судин більше 90 % [29]. Алгоритм здійснення діагностичного інвазивного пошуку і визначення ендотипів INOCA представлений на рисунку 2.

Ведення пацієнтів з INOCA

Масштабні багатоцентрові дослідження, які були б присвячені визначенню лікувальної тактики при різних типах INOCA, не здійснювалися. Проте в основі вибору лікування повинен бути мультидисциплінарний підхід, який може бути найбільш оптимальним і корисним для пацієнта.

Контроль факторів ризику та модифікація способу життя

У всіх пацієнтів із встановленою INOCA часто є дифузний коронарний атеросклероз і дисфункція ендотелію. Тому посилений контроль факторів ризику та їхчасна модифікація мають важливе значення з метою запобігання подальшому прогресуванню основного захворювання для зменшення симптомів стенокардії та поліпшення показників ЯЖ і прогнозу захворювання. Особлива увага приділяється перевагам і дотриманню конкретних дієт, таких як веганська або середземноморська, які покращують функцію ендотелію та нормалізують вуглеводневий і жировий обмін [40]. Важливою умовою є зменшення індексу маси тіла

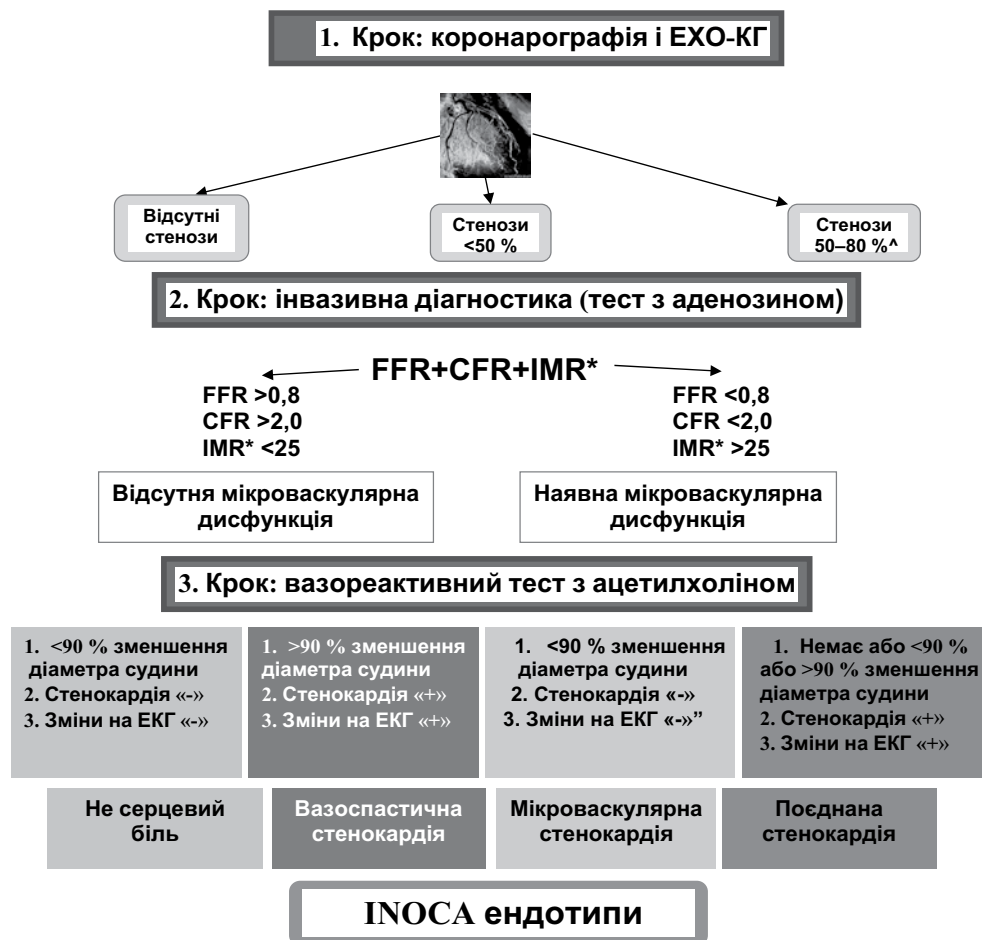


Рис. 2. Алгоритм інвазивних тестів і визначення ендотипів INOCA

FFR – фракційний резерв коронарного кровообігу; CFR – резерв коронарного кровотоку; IMR – індекс мікроvasкулярного опору. [^] – негативні неінвазивні або інвазивні тести на епікардіальну ішемію; * – Combo провідник для визначення FFR, CFR і IMR.

при його надмірних показниках, а також керування факторами ризику серцево-судинних захворювань: гіпертензією, дисліпідемією, курінням і цукровим діабетом, які, як відомо, сприяють прогресуванню мікрovasкулярної та вазоспастичної дисфункції, що з часом призводить до появи незворотних структурних патологічних змін [41]. Основною терапевтичною метою суворого контролю АТ є запобігання прогресуванню мікросудинних змін і зменшення частоти та інтенсивності ангінозних симптомів [42]. Найкращий вибір (комбінованих) препаратів для корекції АТ, які варто врахувати залежно від визначення ендотипів ІНОСА [41]. Застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА), які мають ремоделювальний вплив на мікрovasкулярний компонент, можна легко поєднувати як з антагоністами кальцію, так і з бета-адреноблокаторами, а їх протизапальні властивості також можуть бути ефективними у пацієнтів з різними ендотипами ІНОСА [42].

Антиангінальні препарати в лікуванні стенокардії

Лікування ангінозних симптомів у пацієнтів з ІНОСА є складним завданням, оскільки пацієнти є неоднорідною групою, а великим рандомізованим досліджень на цьому етапі не було. Стандартне фармакологічне антиішемічне лікування часто не дає потрібних результатів [43]. Так, ефективність нітратів короткої дії може змінюватися і часто потребує повторення, що призводить до появи толерантності. Нітрати тривалої дії часто неефективні, погано переносяться і можуть посилити симптоми стенокардії у пацієнтів з МВС через значний феномен обкрадання [44]. У пацієнтів, в яких є вазоспастичний епікардіальний або мікрovasкулярний компонент після вазореактивного тесту з ацетилхоліном, антагоністи кальцію слід розглядати як препарати першої лінії. Особам з тяжким епікардіальним вазоспазмом необхідно призначити незвично високі дози антагоністів кальцію (1000–2000 мг дилтіазему на день) або навіть комбінації недигідропіридинової (дилтіазему) з блокаторами кальцію дигідропіридинового ряду (амлодипіном) [45]. У пацієнтів з МВС і зниженим CFR та підвищеним IMR (що може відображати патологічне ремоделювання артерій) поєднання бета-блокаторів з блокаторами кальцію дигідропіридинового ряду та іАПФ дає позитивні результати [46]. У дослідженні CorMicA застосовували оптимальну медикаментозну терапію на основі інвазивного вимірювання кровотоку в коронарних артеріях, що продемонструвало покращення якості життя і зменшення симптомів стенокардії у пацієнтів з ІНОСА через 6 міс. та через 1 р. [35]. У жінок в період менопаузи при наявності симптомів стенокардії без обструктивного ураження КА застосовували комбіновану терапію із низькими дозами бета-адреноблокаторів (небіволол, бісопролол) та антагоністами кальцію (дилтіазем), які продемонстрували високу ефективність для зменшення ангінозних симптомів, оскільки втрата естрогенів часто спричиняє вегетативну дисфункцію зі швидким підвищенням частоти серцевих скорочень під час фізичних вправ [40].

Також до препаратів першої лінії можуть бути підключені блокатори Na каналів (ранолазин), антиангінальний засіб, який

покращує розслаблення міоцитів та шлуночкову відповідність за рахунок зменшення перевантаження натрієм та кальцієм, що підтверджено результатами досліджень [41]. Деякі пацієнти зі стійкими і резистентними ангінозними нападами на фоні стандартних препаратів можуть отримати користь від використання івабрадину, який зменшує частоту серцевих скорочень як у спокої, так і під час фізичних навантажень, не впливаючи на скоротливу функцію ЛШ [33]. В останніх європейських рекомендаціях (2019 р.) для пацієнтів із хронічним коронарним синдромом рекомендують триметазидин як препарат другої лінії, якщо симптоми стенокардії недостатньо контролюються іншими лікарськими засобами або наявна їх непереносимість [35]. Алгоритм ведення пацієнтів з ІНОСА представлений на рисунку 3.



Рис. 3. Алгоритм ведення пацієнтів з ІНОСА

Наявність великої кількості пацієнтів із симптомами стенокардії без значних гемодинамічно значущих стенозів у КА викликала в сучасному кардіологічному суспільстві підвищену зацікавленість і привела до появи досліджень, метою яких є вивчення патофізіологічних механізмів розвитку ІНОСА. Проте необхідні подальші масштабні багатоцентрові дослідження у цієї когорти пацієнтів, які могли б удосконалити алгоритми діагностики і вивчити вплив антиангінальних препаратів на різні ланки кровопостачання міокарда, визначених та підтверджених функціональними інтервенційними методами дослідження, впливаючи і покращуючи подальший перебіг захворювання.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and causespecific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / H. Wang, M. Naghavi, C. Allen [et al.] // Lancet. – 2016. – No. 388. – P. 1459–544. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61682-2
- Percutaneous coronary interventions in Europe: prevalence, numerical estimates, and projections based on data up to 2004 / S. Cook, A. Walker, O. Hugli [et al.] // Clin Res Cardiol. – 2007. – No. 96. – P. 375–382. DOI: 10.1007/s00392-007-0513-0

3. Low diagnostic yield of elective coronary angiography / M. R. Patel, E. D. Peterson, D. Dai [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – No. 362. – P. 886–895. DOI: 10.1093/NEJMoa0907272
4. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events / L. Jespersen, A. Hvelplund, S. Z. Abildstrom [et al.] // *Eur Heart J.* – 2012. – No. 33. – P. 734–744. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr331
5. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction / T. M. Maddox, M. A. Stanislawski, G. K. Grunwald [et al.] // *JAMA.* – 2014. – No. 312. – P. 1754–1763. DOI: 10.1001/jama.2014.14681
6. Natural history of patients with insignificant coronary artery disease / R. Tavella, N. Cutri, G. Tucker [et al.] // *Eur. Heart. J. Qual Care Clin Outcomes.* – 2016. – No. 2. – P. 117–124. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcv034>
7. MINOCA: requirement for definitive diagnostic work-up / T. J. Ford, D. Corcoran, N. Sidik [et al.] // *Heart. Lung. Circ.* – 2019. – No. 28. – P. 4–6. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.04.001
8. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: CorMicA trial / T. J. Ford, B. Stanley, R. Good [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – No. 72. – P. 2841–2855. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.006
9. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER study / N. D. Mygind, M. M. Michelsen, A. Pena [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2016. – No. 5. – P. 30–64. DOI: 10.1161/jaha.115.003064
10. Myocardial ischaemia in patients with coronary endothelial dysfunction: insights from body surface ECG mapping and implications for invasive evaluation of chronic chest pain / M. R. Summers, A. Lerman, R. J. Lennon [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2011. – No. 32. – P. 2758–2765. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr221
11. Excess cardiovascular risk in women relative to men referred for coronary angiography is associated with severely impaired coronary flow reserve, not obstructive disease / V. R. Taqueti, L. J. Shaw, N. R. Cook [et al.] // *Circulation.* – 2017. – No. 135. – P. 566–577. DOI: 10.1161/circulationaha.116.023266
12. 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) / D. F. Pauly, B. D. Johnson, R. D. Anderson [et al.] // *Am. Heart. J.* – 2011. – No. 162. – P. 678–684. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.07.011
13. Hoffman J. I. The myocardial oxygen supply-demand index revisited / J. I. Hoffman, G. D. Buckberg // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2014. – 3. – P. 285. DOI: 10.1161/JAHA.113.000285
14. Gould K. L. Coronary physiology beyond coronary flow reserve in microvascular angina: JACC state-of-the-art review / K. L. Gould, N. P. Johnson // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – No. 72. – P. 2642–2662. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.106
15. Ford T. J. Coronary artery disease: physiology and prognosis / T. J. Ford, D. Corcoran, C. Berry // *Eur. Heart. J.* – 2017. – No. 38. – P. 1990–1992. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx226
16. Physiological predictors of acute coronary syndromes: emerging insights from the plaque to the vulnerable patient / T. J. Ford, C. Berry, B. De Bruyne [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2017. – No. 10. – P. 2539–2547. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.08.059
17. Mechanisms of myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy: insights from wave intensity analysis and magnetic resonance / C. E. Raphael, R. Cooper, K. H. Parker [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – No. 68. – P. 1651–1660. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.751
18. Coronary microvascular dysfunction as a mechanism of angina in severe aortic stenosis: prospective adenosine-stress CMR study / J. H. Ahn, S. M. Kim, S. J. Park [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – No. 67. – P. 1412–1422. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.013
19. Gould K. L. Imaging coronary blood flow in AS: let the data talk, again / K. L. Gould, N. P. Johnson // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – No. 67. – P. 1423–1426. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.053
20. Ford T. J. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need / T. J. Ford, D. Corcoran, C. Berry // *Heart.* – 2018. – No. 104. – P. 284–292. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311446
21. Taqueti V. R. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options / V. R. Taqueti, M. F. Di Carli // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – No. 72. – P. 2625–2641. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.042
22. Comparison of different diastolic resting indexes to iFR: are they all equal? / M. Van't Veer, N. Pijls, B. Hennigan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – No. 70. – P. 3088–3096. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.066
23. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes / V. L. Murthy, M. Naya, V. R. Taqueti [et al.] // *Circulation.* – 2014. – No. 129. – P. 2518–2527. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507
24. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease / B. K. Lee, H. S. Lim, W. F. Fearon [et al.] // *Circulation.* – 2015. – No. 131. – P. 1054–1060. DOI: 10.1161/circulationaha.114.012636
25. Doppler-derived intracoronary physiology indices predict the occurrence of microvascular injury and microvascular perfusion deficits after angiographically successful primary percutaneous coronary intervention / P. F. Teunissen, G. A. de Waard, M. R. Hollander [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2015. – No. 8. – P. 1786. DOI: 10.1161/circinterventions.114.001786
26. Sueda S. Overview of the acetylcholine spasm provocation test / S. Sueda, H. Kohno, T. Ochi // *Clin. Cardiol.* – 2015. – No. 38. – P. 430–438. DOI: 10.1002/clc.22403
27. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction / J. A. Suwaidi, S. Hamasaki, S. T. Higano [et al.] // *Circulation.* – 2000. – No. 101. – P. 948–954. DOI: 10.1161/01.cir.101.9.948
28. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease / J. D. Sara, R. J. Widmer, Y. Matsuzawa [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2015. – No. 8. – P. 1445–1453. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.06.017
29. Rationale and design of the British Heart Foundation (BHF) Coronary Microvascular Angina (CorMicA) stratified medicine clinical trial / T. J. Ford, D. Corcoran, K. G. Oldroyd [et al.] // *Am. Heart. J.* – 2018. – No. 201. – P. 86–94. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.03.010
30. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina / J. F. Beltrame, F. Crea, J. C. Kaski [et al.] // *Eur Heart J.* – 2017. – No. 38. – P. 2565–2568. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv351
31. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina / P. Ong, P. G. Camici, J. F. Beltrame [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – No. 250. – P. 16–20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068
32. Chan P. S. Development and validation of a short version of the Seattle angina questionnaire / P. S. Chan, P. G. Jones, S. A. Arnold // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2014. – No. 7. – P. 640–647. DOI: 10.1161/circoutcomes.114.000967
33. Kirtane A. J. ORBITA 2 / A. J. Kirtane // *Circulation.* – 2018. – No. 138. – P. 1793–1796. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035331
34. The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift / F. Crea, Merz C. N. Bairey, J. F. Beltrame [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2017. – No. 38. – P. 473–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw461
35. 2019 ESC guidelines on the management of chronic coronary syndrome / Task Force Members, G. Montalescot, U. Sechtem [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2019. – No. 34. – P. 2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296
36. Cholesterol lowering with pravastatin improves resistance artery endothelial function: report of six subjects with normal coronary arteriograms / J. L. Houghton, T. A. Pearson, R. G. Reed [et al.] // *Chest.* – 2000. – No. 118. – P. 756–760. DOI: 10.1378/chest.118.3.756
37. Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina / G. Russo, A. Di Franco, P. Lamendola [et al.] // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* – 2013. – No. 27. – P. 229–234. DOI: 10.1007/s10557-013-6439-z
38. Beltrame J. F. Why do nitrates have limited efficacy in coronary microvessels? / J. F. Beltrame, J. D. Horowitz // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* – 2013. – No. 27. – P. 187–188. DOI: 10.1007/s10557-013-6454-0
39. Gould K. L. Nitroglycerine and angina: evolving clinical coronary physiology beyond fractional flow reserve and coronary flow reserve / K. L. Gould, N. P. Johnson // *Circulation.* – 2017. – No. 136. – P. 35–38. DOI: 10.1161/circulationaha.117.028791
40. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction / M. M. Redfield, K. J. Anstrom, J. A. Levine [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – No. 373. – P. 2314–2324. DOI: 10.1056/NEJMoa1510774
41. Ranolazine in symptomatic diabetic patients without obstructive coronary artery disease: impact on microvascular and diastolic function / N. R. Shah, M. K. Cheezum, V. Veeranna [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2017. – No. 6. – P. 5027. DOI: 10.1161/jaha.116.005027
42. A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve / C. N. Bairey Merz, E. M. Handberg, C. L. Shufelt [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2016. – No. 37. – P. 1504–1513. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv647
43. Rationale and design of the Coronary Microvascular Angina Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CorCMR) diagnostic study: the CorMicA CMR substudy / D. Corcoran, T. J. Ford, L. Y. Hsu [et al.] // *Open Heart.* – 2018. – No. 5. – P. 924. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000924
44. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina – a meta-analysis / K. Nishigaki, Y. Inoue, Y. Yamanouchi [et al.] // *Circ. J.* – 2010. – No. 74. – P. 1943–1950. DOI: 10.1253/circj.cj-10-0292
45. Eosinophilic coronary periarteritis (vasospastic angina and sudden death), a new type of coronary arteritis: report of seven autopsy cases and a review of the literature / H. Kajihara, Y. Tachiyama, T. Hirose [et al.] // *Virchows. Arch.* – 2013. – No. 462. – P. 239–248. DOI: 10.1007/s00428-012-1351-7
46. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction / V. R. Taqueti, S. D. Solomon, A. M. Shah [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2018. – No. 39. – P. 840–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx721

Резюме

Современные взгляды на стенокардию у пациентов с интактными коронарными артериями (INOCA)

В. А. Скибчик¹, Ю. П. Мелень²

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

²Коммунальное некоммерческое предприятие «Клиническая больница скорой медицинской помощи г. Львова», Львов, Украина

Представлены современные взгляды на патофизиологические механизмы развития симптомов стенокардии у пациентов без выраженных гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях. Описан алгоритм инвазивных диагностических тестов, которые помогают определить эндотипы INOCA, что в последующем играет важную роль с целью назначения оптимальной медикаментозной терапии, улучшает показатели качества жизни у данной категории пациентов.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, интактные коронарные артерии, инвазивная функциональная коронарография

Summary

Current views on angina pectoris in patients with intact coronary arteries (INOCA)

V. A. Skybchik¹, Y. P. Melen²

¹Lviv National Medical University named Danylo Halytsky, Lviv, Ukraine

²Communal nonprofit enterprise «Clinical emergency hospital Lviv», Lviv, Ukraine

This article presents modern views on the pathophysiological mechanisms of angina symptoms in patients without severe hemodynamically significant stenosis in the coronary arteries. An algorithm of invasive diagnostic tests is presented, which help to determine the endotypes of INOCA, which further plays an important role in order to prescribe optimal drug therapy that improves quality of life in this category of patients.

Key words: stable angina, intact coronary arteries, invasive functional coronary angiography