

***Хачирова Э.А., Яровой М.Д.**

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИИ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКЦИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ

ФГАОУ ВО «РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА» МЗ РФ,
ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

***Ответственный автор:** Хачирова Эльвира Азреталиевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней №2, Институт клинической медицины, ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, e-mail: elchik09@mail.ru, +7 (495) 434-22-66; ORCID: 0000-0003-2523-8907

Яровой Максим Дмитриевич, студент 5 курса лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова, email: jarovojmax@mail.ru, ORCID: 0009-0008-4580-8851

РЕЗЮМЕ

Среди наиболее распространенных причин смертности во всем мире ведущая роль остается за ишемической болезнью сердца (ИБС). Несмотря на то, что атеросклероз коронарных артерий – это основная причина развития ИБС, всё чаще клиницисты выявляют у пациентов наличие инфаркта миокарда без обструкции коронарного русла. Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий (ИНОКА) характеризуется клиническими признаками инфаркта миокарда (ИМ) с признаками стеноза коронарных артерий при ангиографии менее 50%. В последние годы были достигнуты значительные успехи в понимании патофизиологических изменений, которые лежат в основе этого состояния, однако предикторы развития этого состояния остаются не до конца ясными. Постановка диагноза ИНОКА по сей день остается сложной задачей для клинициста. Определение механизма ИНОКА и исключение других возможных причин повышения сердечного тропонина имеет важное значение для разработки мер вторичной профилактики, направленных на улучшение

прогноза пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ). Тщательный сбор анамнеза и использование инвазивной и неинвазивной визуализации должны приводить к выявлению возможных вазоспастических или микрососудистых причин ИНОКА и их дифференциации от повреждения миокарда, вызванного другими заболеваниями. По сравнению с пациентами с ОИМ при обструктивной ишемической болезни сердца (ИБС), пациенты с ИНОКА чаще женщины и, как правило, имеют меньше традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Целью данной статьи был обзор литературы и оценка клинических особенностей, этиологии, диагностики, лечения и прогноза при ИНОКА. В настоящем обзоре обобщены текущие знания об ИНОКА в области эпидемиологии, патофизиологии и лечения, с акцентом на современные диагностические инструменты этого заболевания.

Ключевые слова: ИНОКА, ИБС, необструктивное поражение миокарда, микроваскулярное поражение

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE. Авторский вклад (по системе Credit): Хачирова Э.А. – концепция статьи, поиск источников, создание рукописи и её редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Яровой М.Д. – концепция статьи, поиск источников, создание рукописи и её редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных

конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Источник финансирования. Публикация подготовлена при информационной и финансовой поддержке фармацевтической компании Сервье, что не повлияло на мнение авторов.

 **ELCHIK09@MAIL.RU**

Для цитирования: Хачирова Э.А., Яровой М.Д. Особенности патогенеза, диагностики и лечения ишемии миокарда без обструкции коронарных артериях. Евразийский кардиологический журнал. 2025;(1):50-57. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-1-50-57>

Рукопись получена: 04.11.2024 | **Рецензия получена:** 24.01.2025 | **Принята к публикации:** 31.01.2025

© Группа авторов, 2025

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Elvira A. Khachirova, Maksim D. Iarovoi

FEATURES OF THE PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MYOCARDIAL ISCHEMIA WITH NON-OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERIES

PIROGOV RUSSIAN NATIONAL RESEARCH MEDICAL UNIVERSITY,
1 BLD. OSTROVITYANOVA ST., MOSCOW 117997, RUSSIAN FEDERATION

***Corresponding author: Elvira A. Khachirova**, Cand. of Sc. (Med), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases №2, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 bld. Ostrovityanova st., Moscow 117997, Russian Federation, e-mail: elchik09@mail.ru, +7 (495) 434-22-66; ORCID: 0000-0003-2523-8907

Maksim D. Iarovoi, 5th year student, Pirogov Russian National Research Medical University, email: jarovojmax@mail.ru, ORCID: 0009-0008-4580-8851

SUMMARY

Among the most dangerous causes of mortality worldwide, coronary artery disease (CAD) remains the leading cause. Despite the fact that atherosclerosis of the coronary arteries is the main cause of the development of coronary artery disease, clinicians are increasingly identifying myocardial ischemia without coronary obstruction. Myocardial ischemia with non-obstructive coronary arteries (INOCA) is characterized by clinical signs of myocardial infarction (MI) with evidence of coronary artery stenosis on angiography of less than 50%. In recent years, significant advances have been made in understanding the pathophysiological changes that underlie this condition, but the predictors of development of this condition remain unclear. And a diagnosis of INOCA remains a difficult task for the clinician to this day. Determining the mechanism of INOCA and excluding other possible causes of elevated cardiac troponin is important for the development

of secondary prevention measures aimed at improving the prognosis of patients after acute myocardial infarction (AMI). A history of disease and use of invasive and noninvasive imaging should lead to the identification of possible vasospastic or microvascular causes of INOCA and their differentiation from myocardial injury caused by other diseases. Compared with patients with AMI due to obstructive coronary artery disease (CAD), patients with INOCA are more often women and tend to have fewer traditional cardiovascular disease (CVD) risk factors.

The aim of this article was to review the literature and evaluate the clinical features, etiology, diagnosis, treatment, and prognosis of INOCA. This review summarizes the current knowledge of INOCA in the areas of epidemiology, pathophysiology and treatment, with an emphasis on modern diagnostic tools for this disease.

Keywords: INOCA, CAD, non-obstructive coronary disease, microvascular disease

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship. CRediT author statement: Elvira A. Khachirova – concept of the article, searching for literature sources, writing – review & editing, approval of the final version of the article; Maksim D. Iarovoi – concept of the article, searching for literature sources, writing – review & editing, approval of the final version of the article.

Conflict of interest: The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Funding for the article. Manuscript was prepared with the Servier pharmaceutical company informational and financial support that did not impact on authors' opinion.

 ELCHIK09@MAIL.RU

For citation: Elvira A. Khachirova, Maksim D. Iarovoi. Features of the pathogenesis, diagnosis and treatment of myocardial ischemia with non-obstructive coronary arteries. Eurasian heart journal. 2025;(1):50-57 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-1-50-57>

Received: 04.11.2024 | **Revision Received:** 24.01.2025 | **Accepted:** 31.01.2025

© Collective of authors, 2025

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям (КА). В этиологии ИБС лежат органические (необратимые) и функциональные (преходящие) изменения. К наиболее распространённым органическим поражениям относится атеросклероз. Среди функциональных нарушений лидируют спазм и внутрисосудистый тромбоз [1].

По данным Росстата, ежегодно в России доля погибших от ИБС составляет 27%. Более 10% женщин старше 65 страдают различными видами стенокардий, среди мужчин старше 45 лет – 12-14% [1].

Несмотря на то, что первым по значимости фактором развития коронарной недостаточности является атеросклероз КА, большее значение в структуре ИБС занимают необструктивные поражения коронарного русла. Denby KJ и соавт. (2024) указывают, что практически у каждого второго пациента по данным коронароангиографии (КАГ) выявляется ишемия без обструкции КА (Ischemia With Nonobstructive Coronary Artery Disease, INOCA, ИНОКА). В структуру ИНОКА на данный момент входят такие состояния как микрососудистая (МСС) и вазоспастическая стенокардия (ВСС), маскированное диффузное поражение КА (Masked diffuse disease) [2]. Среди них на долю МСС и ВСС приходится 84-89% [3,4].

Ранее ИНОКА рассматривалась как заболевание с благоприятным прогнозом, но в настоящее время появились данные об увеличении частоты летального исхода и сердечно-сосудистых осложнений практически в 4 раза по сравнению с пациентами, не имеющими ИНОКА [5-7].

Недавно полученные данные J. Huang и соавт. (2024) указывают на более высокий риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) у пациентов с ИНОКА при воздействии низких температур по сравнению с теми, кто имел обструкцию КА [8].

Средний возраст пациентов с МСС и ВСС составляет 56-59 лет. Мужчины чаще имеют ВСС (60% против 30%), однако в группе пациентов с МСС преобладают женщины (61%) [9]. Характеристика ИНОКА представлена на рисунке 1.

Выявлено большое количество этиологических факторов развития ИНОКА: ремоделирование сосудистой стенки в результате воспалительных процессов, изменения внесосудистой интерстициальной ткани, а также системные нарушения (капиллярное разражение, дисфункция артериол). Спазм КА, лежащий в основе патогенеза ИНОКА, не является генерализованным, чаще очаговый и вызван гиперреактивностью гладких миоцитов в ответ на какой-либо пусковой механизм. Эндотелиальная дисфункция напрямую связана с сахарным диабетом, одним из факторов риска ИНОКА [10]. Это понятие подразумевает под собой нарушение механизмов сосудистой регуляции, которая проявляется патологическим ответом на различные раздражители [11]. Существует несколько типов дисфункции эндотелия: вазомоторная, гемостатическая, адгезионная, ангиогенная. Для ВСС и МСС характерен вазомоторный тип, однако в большинстве случаев встречается сочетание сразу нескольких типов эндотелиальной дисфункции. Главным звеном в патогенезе эндотелиальной дисфункции является нарушение выработки оксида азота (II) – NO, обеспечивающего вазодилатацию, предотвращение тромбообразования и пролиферацию гладких миоцитов сосудистой стенки [12].

Некоторые авторы рассматривают развитие ИНОКА и микрососудистой дисфункции в качестве звеньев патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса [13].

Основным методом диагностики ИНОКА является КАГ. Более совершенным методом, по данным метаанализа Huang FY и соавт. (2016), является КТ-ангиография. Авторы утверждают, что ангиографически интактные КА оказывались стенозированными при КТ-ангиографии. Это связывают с тем, что КТ-ангиография фокусируется на обнаружении люминальной обструкции (закупорка сосуда клетками крови, эмболами) [14].

Эхокардиография используется для оценки функции миокарда. Так, Teragawa H. и соавт. (2024) сообщают о корреляции между высоким индексом E'/e и наличием микрососудистой дисфункции на основе данных 84 пациентов. Однако некоторые авторы считают, что такая связь больше характерна для ХСН с



Рисунок 1. ИНОКА [23]

Figure 1. INOCA [23]

сохранённой фракцией выброса, нежели на ИНОКА [15]. Конечно, гипотеза о наличии взаимосвязи между ИНОКА и определёнными показателями эхокардиографии требует проведения более крупных исследований с большой выборкой пациентов.

Особого внимания заслуживает маскированное диффузное поражение КА, о котором заговорили относительно недавно. Так, даже у пациентов с ИНОКА в более чем половине случаев выявляется атеросклероз при использовании внутрисосудистых визуализирующих методик. Исследователи D. Hwang, S. Park заявляют, что только у 30 из 100 женщин были продемонстрированы истинно микрососудистые изменения, у остальных с помощью интракоронарной визуализации выявили атеросклероз эпикардиального русла, что диктует необходимость опираться не только на результаты КАГ, но и прибегать к применению более информативных внутрисосудистых визуализирующих методик с оценкой коронарного резерва кровотока (КРК) [2].

ВАЗОСПАСТИЧЕСКАЯ СТЕНОКАРДИЯ

Вазоспастическая стенокардия определяется как заболевание, характеризующееся возникновением ангинозных приступов, вызванных спазмом эпикардиальных КА, что приводит к динамическому нарушению кровоснабжения миокарда [16].

Патогенетически возможны два варианта возникновения болевого синдрома:

- 1) в покое, например, утром, что связано с циркадными ритмами и выбросом катехоламинов в утренние и ночные часы;
- 2) вазоспазм, возникающий при физической нагрузке, обусловлен активацией адренергической системы в ответ на нагрузку [17,18].

Патогенез ВСС представлен на рисунке 2.

Для постановки диагноза ВСС используются критерии COVADIS (Coronary Vasomotor Disorders International Study Group) (табл. 1).

Первым этапом диагностики является проведение КАГ для исключения обструкции КА. Также используются провокационные пробы с ацетилхолином, воздействующие на мускариновые холинэргические рецепторы. Препарат вводят утром, когда вероятность возникновения ангиоспазма выше, первая доза составляет 20 мг с последующим повышением до 100 мг, при отсутствии эффекта можно ввести 200 мг. При этом тесте является спазм микроциркуляторного русла без сужения просвета крупных КА [21, 22].

Тест считается положительным при возникновении стенокардии, ишемических изменений на ЭКГ (депрессия или подъем

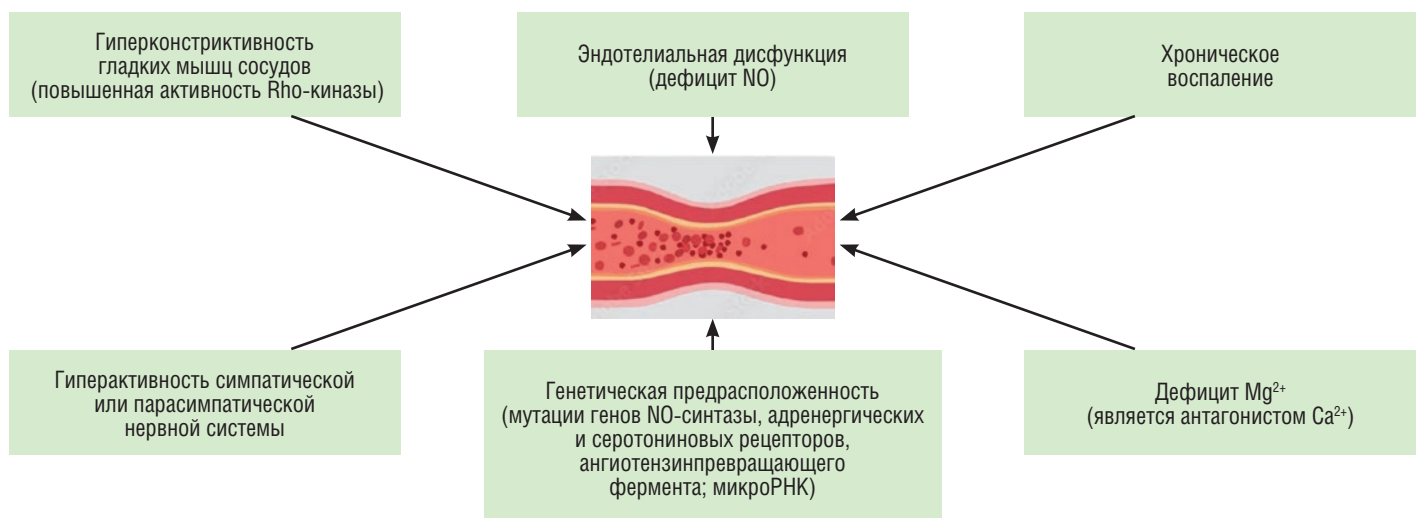


Рисунок 2. Патогенез вазоспастической стенокардии [19]

Figure 2. Pathogenesis of vasospastic angina [19]

Таблица 1. Критерии COVADIS для постановки вазоспастической стенокардии [20]

Table 1. COVADIS criteria for vasospastic angina [20]

№	Критерий	Дополнительные признаки
I	Нитрат-зависимая стенокардия во время спонтанного приступа в сочетании с одним из следующих признаков:	1) Стенокардия покоя (особенно ночью и в ранние предутренние часы) 2) Выраженные суточные колебания толерантности к физической нагрузке (снижены утром) 3) Провокация гипервентиляцией 4) Купирование приступа блокаторами кальциевых каналов (но не β -блокаторами)
II	Транзиторные ишемические заряды ЭКГ – во время спонтанного эпизода, включая любой из следующих по крайней мере в двух смежных отведениях	1) Подъем сегмента ST $\geq 0,1$ мВ (1 мм) 2) Депрессия сегмента ST $\geq 0,1$ мВ (1 мм) 3) Новые отрицательные зубцы U
III	Спазм КА	Транзиторная полная или субтотальная окклюзия КА (стеноз более 90%) со стенокардией и ишемическими изменениями на ЭКГ, возникающими либо спонтанно, либо в ответ на провокационный стимул (обычно ацетилхолин, спорынья или гипервентиляция)

Диагноз ставится при сочетании критерия I с критерием II либо III.

«Подозрительная вазоспастическая стенокардия» при наличии стенокардии, реагирующей на нитраты, но критерии II и III сомнительны или отсутствуют.

сегмента ST $\geq 0,1$ мВ (1 мм) или новые отрицательные волны U) минимум в двух смежных отведениях и $\geq 90\%$ вазоконстрикции. Кроме ацетилхолина для проведения провокационных проб применяется эргоновин (действует на серотониновые рецепторы) [23]. Для получения более достоверных результатов провокационного вазоспастического теста необходимо отменить блокаторы кальциевых каналов и нитраты за 48 часов до процедуры [24].

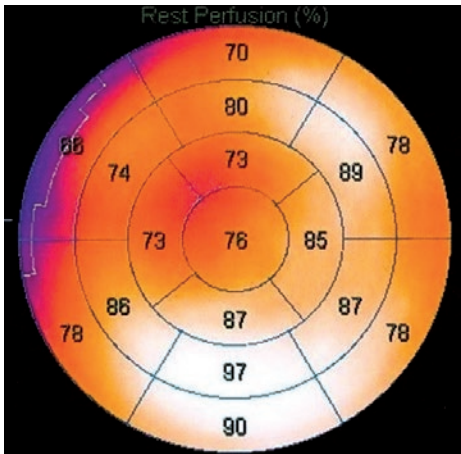
Для лечения рекомендовано использование блокаторов кальциевых каналов (особенно эффективным является нифедипин), нитратов длительного действия и нитратов короткого действия для купирования ангинозных приступов. β -адреноблокаторы противопоказаны, т. к. могут быть триггером вазоспазма [1].

МИКРОСОСУДИСТАЯ СТЕНОКАРДИЯ

Под термином МСС понимают нарушение функции и структуры микроциркуляторного русла миокарда, что ведет к патологическим изменениям в ответ на введение вазодилаторов (аденозин, папаверин). В основе патогенеза лежит развитие структурного ремоделирования сосудов вследствие гипертонической болезни, сахарного диабета, наличия кардиомиопатий, гипертрофии левого желудочка, а также атеросклеротического поражения. Эти факторы приводят к дисфункции гладких миоцитов в стенке артериол, а также к нарушению процесса вазодилатации, что вызывает снижение коронарного резерва [25]. Для МСС также характерно развитие спазма эпикардиальных КА, вызванного Rho-киназой, что подтверждается данными Suda A. и соавт. (2019) [26].

Диагноз МСС устанавливается согласно критериям COVADIS (табл. 2).

А. в покое



В. при физической нагрузке

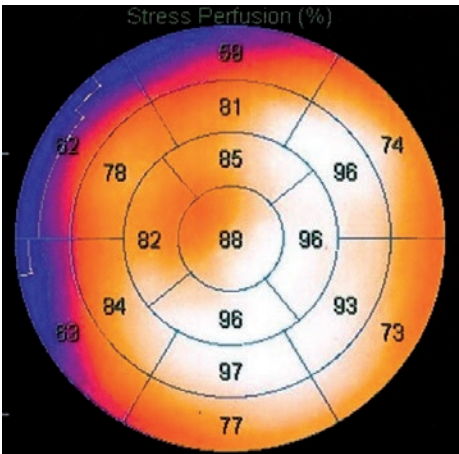


Рисунок 3. Перфузионная сцинтиграмма пациентки М., 64 лет, с МСС. Выявляются преходящие дефекты перфузии миокарда в переднеперегородочной области левого желудочка [из личного архива Хачировой Э.А.]

Figure 3. Perfusion scintigram of patient M., 64 y.o. Transient defects in myocardial perfusion are detected in the anteroseptal region of the left ventricle [from the personal archive of Khachirova E.A.]

Таблица 2. Критерии COVADIS для постановки микрососудистой стенокардии [20]

Table 2. COVADIS criteria for microvascular angina [20]

№	Критерий	Дополнительные признаки
I	Симптомы ишемии миокарда	1) Стенокардия напряжения/ стенокардия покоя 2) Эквиваленты ишемии (одышка)
II	Отсутствие обструкции КА (уменьшение диаметра <50% или фракционный резерв кровотока >0,80)	
III	Объективные доказательства ишемии миокарда	1) Ишемические изменения на ЭКГ во время приступа стенокардии 2) Стресс-индуцированная боль в груди и/или ишемические изменения ЭКГ при наличии или отсутствии транзиторной/обратимой аномальной перфузии миокарда (рис. 3) и/или аномалии движения стенки
III	Признаки нарушения функции микроциркуляторного русла	1) Признаки нарушения функции коронарных микрососудов 2) Нарушенный резерв коронарного кровотока (пороговые значения в зависимости от используемой методологии от $\leq 2,0$ до $\leq 2,5$) 3) Аномальные индексы коронарного микрососудистого сопротивления (например, $iMR > 25$) 4) Коронарный микрососудистый спазм, определяемый как воспроизведение симптомов, ишемические сдвиги ЭКГ, но без эпикардиального спазма во время теста с ацетилхолином. 5) Феномен коронарного медленного кровотока, определяемый как количество кадров TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction, тромболизис при инфаркте миокарда) >25.

Диагноз ставится при сочетании критерия I с критерием II либо III.
«Подозрительная МСС» при наличии стенокардии, реагирующей на нитраты, но критерии II и III сомнительны или отсутствуют.

Факторами риска МСС, как и у большинства сердечно-сосудистых заболеваний, являются возраст, артериальная гипертензия, дислипидемии, сахарный диабет и др. [27].

Прогноз пациентов с МСС и ВСС в целом благоприятный, однако, он отличается от основной популяции: по данным метаанализа Ođapović N. и соавт., вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий выше у пациентов с МСС по сравнению с теми, кто имеет ВСС [9]. Авторы указывают, что более высокий риск развития осложнений наблюдается у тех, кто имел низкий КРК. В то же время, согласно проведённому в 2006 г. исследованию The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE), пациентки с МСС имеют больший риск повторных госпитализаций (в 1,8 раз чаще) и повторных КАГ [28]. Можно предположить, что это связано с тем, что пациенты с МСС имеют большее число коморбидных состояний, чем пациенты с ВСС.

Оценку коронарного кровотока проводят с помощью КАГ – полуколичественно оценивается количество кадров TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction, тромболизис при инфаркте миокарда). Если пациент имеет нестенозированные эпикардальные КА, то количество кадров TIMI >27 (изображения, полученные со скоростью 30 кадров/с), предполагают МСС, что объясняется нарушением кровотока в состоянии покоя [29].

К инвазивным диагностическим методикам относится расчёт КРК и индекса микроциркуляторной резистентности (определяется при КАГ) при введении в кровоток вазодилататоров (аденозин, папаверин). Нормальное значение КРК >2,5, значение <2,0 указывает на нарушение процесса вазодилатации, значения 2,0–2,5 являются промежуточными. Измерение данного показателя проводят методом термодилуции (используется датчик температуры и давления) либо методом доплера [30, 31].

Другим методом диагностики является верификация эндотелиальной дисфункции с помощью ацетилхолиновой пробы: препарат вводят в одну из крупных артерий эпикарда через микрокатетер. Спазм микроциркуляторного русла проявляется симптомами стенокардии и изменениями на ЭКГ, которые не

сопровождаются спазмом эпикардиальных артерий. Регистрируется снижение КРК и нормальное значение индекса микроциркуляторной резистентности [32, 33].

Согласно клиническим рекомендациям министерства здравоохранения Российской Федерации 2024 года [1], лечение МСС включает в себя комбинированную терапию препаратами из нескольких фармакологических групп. Лечение следует начинать при значении КРК <2,0 или ИКР ≥25 условных единиц и при отсутствии признаков вазоспазма. Кроме того, описано множество других препаратов, которые на данный момент не зарегистрированы в России (табл. 3).

К противоишемическим препаратам первой линии относятся β-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов. Необходимо рассмотреть вопрос антиагрегантной терапии (препараты ацетилсалициловой кислоты) и статинотерапии, дозировки которых титруются под контролем ЛПНП, печёночных ферментов. Высокий уровень доказательности имеют и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, которые улучшают сердечно-сосудистый прогноз за счёт улучшения эндотелиальной функции.

Согласно клиническим рекомендациям, контроль эффективности антиангинальной терапии предусматривает оценку частоты приступов стенокардии в неделю, снижение функционального класса стенокардии и потребности в приёме нитратов короткого действия [1]. Триметазидин относится к препаратам второй линии антиангинальной терапии. Антиангинальный эффект триметазидина неспецифический, благодаря воздействию на все механизмы развития ишемии.

Интересные данные публикуют Kamish Y., Che Hassan H.H., которые отмечают положительное влияние триметазидина на эндотелиальную функцию за счёт регуляции ангиогенеза и апоптоза, снижение окислительного стресса и воспаление, а также увеличение эндотелиальной биодоступности NO [38].

По данным Nassiri S., Van de Bovenkamp A.A. триметазидин может быть использован при лечении ХСН с сохранной фракцией выброса. В метанализ были включены более 2500 пациентов

Таблица 3. Группы препаратов для лечения МСС [1, 34]

Table 3. Groups of drugs for the treatment of microvascular angina [1, 34]

Наименование препарата	Механизм действия
Зарегистрированные в России	
β-адреноблокаторы	Блокада β-адренорецепторов в миокарде
Блокаторы медленных кальциевых каналов	Блокатор кальциевых каналов в миокарде, торможение поступления Ca^{2+} в кардиомиоциты и клетки гладкой мускулатуры сосудов
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)	Конкурентное ингибирование активности АПФ, снижение скорости превращения ангиотензина I в ангиотензин II
Никорандил	Донор NO и активатор АТФ-зависимых калиевых каналов
Ивабрадин	Ингибитор If-каналов синусового узла
Ранолазин	Ингибитор позднего тока ионов Na^{+}
Триметазидин	Универсальное противоишемическое средство
Незарегистрированные в России	
Веригуат	Растворимый симулятор гуанилатциклазы, увеличивает внутриклеточный уровень циклического гуанозинмонофосфата, вызывая вазодилатацию и ингибирование релаксации гладких мышц
Зиботентан	Антагонист рецептора эндотелина типа A (ETA), устраняет вазоконстрикцию эндотелина-1. (Сейчас находится на 3-й фазе онкологических испытаний, а также участвует в исследовании PRIZE на пациентах с МСС)

с ХСН со сниженной фракцией выброса. Были достоверно ниже количество летальных исходов, госпитализаций у пациентов, принимавших триметазидин. Кроме того, улучшился функциональный класс, увеличилась толерантность к физическим нагрузкам у этих пациентов в сравнении с теми, кто не принимал триметазидин. Однако авторы отмечают, что данные основываются на небольшом объеме исследований и небольшой продолжительности наблюдений (6 мес.), в связи с чем требуют дополнительных более крупных исследований [39].

К новым методам лечения ИНОКА относят редукцию коронарного синуса и инфузию стволовых клеток CD34+. Смысл операции по редукции коронарного синуса заключается в изменении соотношения эндокардиального и эпикардиального кровотока, которое при стенокардии значительно уменьшается (в норме составляет 1,2). Доступом через правую внутреннюю яремную вену в полость коронарного синуса вводится стент в форме песочных часов, создающий определенный градиент в венозном оттоке от миокарда [35]. Механизм действия данных стволовых клеток заключается в индукции ангиогенеза и увеличении плотности капилляров в миокарде [37].

Проведенное в 2022 году исследование IMPROVE-CED подтвердило положительный эффект от инфузии стволовых клеток CD34+ на состояние пациентов с эндотелиозависимой микрососудистой дисфункцией. Основную группу пациентов в исследовании составили 20 человек, период наблюдения составил 6 месяцев, проводилась оценка изменения функционального класса стенокардии по Нью-Йоркской классификации, частота использования нитроглицерина за определенный период времени, опросник Сизтла по стенокардии. Исследователи пришли к выводу, что проводимая терапия эффективна и безопасна и может быть использована у пациентов с микрососудистой дисфункцией [36]. Однако стоит учитывать небольшое количество пациентов, включенных в исследование, небольшой промежуток наблюдения. Безусловно, данное направление может стать одним из наиболее эффективных и безопасных методов терапии пациентов с ИНОКА, но на сегодняшний день нуждается в дальнейших наблюдениях на большем количестве пациентов и более длительных исследованиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:

1. Клинические рекомендации МЗ РФ. Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2024. [Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Stable coronary heart disease, 2024. (In Russ.)]
2. Hwang D, Park SH, Koo BK. Ischemia With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Concept, Assessment, and Management. *JACC Asia*. 2023 Apr 18;3(2):169-184. PMID: 37181394; PMCID: PMC10167523. <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2023.01.004>
3. Denby KJ, Zmali M, Datta S, Das T, Ellis S, Ziada K, Lerman A, Raphael CE. Developments and Controversies in Invasive Diagnosis of Coronary Microvascular Dysfunction in Angina With Nonobstructive Coronary Arteries. *Mayo Clin Proc*. 2024 Sep;99(9):1469-1481. PMID: 39232622. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2024.04.022>
4. Konst RE, Damman P, Pellegrini D, Hartzema-Meijer MJ, van Uden BJC, Jansen TPJ, Brandsma J, Vart P, Gehlmann H, Maas AHM, van Royen N, Elias-Smale SE. Vasomotor dysfunction in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease is dominated by vasospasm. *Int J Cardiol*. 2021 Jun 15;333:14-20. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33711394. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.02.079>
5. Gdowski MA, Murthy VL, Doering M, Monroy-Gonzalez AG, Slart R, Brown DL. Association of Isolated Coronary Microvascular Dysfunction With Mortality and Major Adverse Cardiac Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Aggregate Data. *J Am Heart Assoc*. 2020 May 5;9(9):e014954. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32345133; PMCID: PMC7428565. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014954>
6. Herscovici R, Sedlak T, Wei J, Pepine CJ, Handberg E, Bairey Merz

- CN. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): What Is the Risk? *J Am Heart Assoc*. 2018 Sep 4;7(17):e008868. PMID: 30371178; PMCID: PMC6201435. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008868>
7. Brainin P, Frestad D, Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018 Mar 1;254:1-9. Epub 2018 Jan 28. PMID: 29407076. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.052>
8. Huang J, He Q, Jiang Y, Wong JMJ, Li J, Liu J, Wang R, Chen R, Dai Y, Ge J. Low ambient temperature and incident myocardial infarction with or without obstructive coronary arteries: a Chinese nationwide study. *Eur Heart J*. 2024 Oct 28;ehae711. Epub ahead of print. PMID: 39468415. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae711>
9. Odanović N, Schwann AN, Zhang Z, Kapadia SS, Kunnirickal SJ, Parise H, Tirziu D, Ilic I, Lansky AJ, Pietras CG, Shah SM. Long-term outcomes of ischaemia with no obstructive coronary artery disease (INOCA): a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2024 Oct 1;11(2):e002852. PMID: 39353703; PMCID: PMC11448144. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2024-002852>
10. Ford TJ, Ong P, Sechtem U, Beltrame J, Camici PG, Crea F, Kaski JC, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C; COVADIS Study Group. Assessment of Vascular Dysfunction in Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease: Why, How, and When. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Aug 24;13(16):1847-1864. PMID: 32819476; PMCID: PMC7447977. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.05.052>
11. Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е., Тимошкова Ю.Л. Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы. *PMЖ*. 2022;3:20-23. [Yupatov E.Yu., Kurmanbaev T.E., Timoshkova Yu.L. Understanding endothelial function and dysfunction: state-of-the-art (a review). *RMJ*. 2022;3:20-23 (In Russ.).]
12. Ших Е.В., Реброва Е.В. Эндотелиальная дисфункция и регуляторные пептиды. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2023;16(2):205-210. <https://doi.org/10.17116/kardio202316021205>
- [Shikh EV, Rebrova EV. Endothelial dysfunction and regulatory peptides. *Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg. = Kard. i serd.-sosud. khir*. 2023;16(2):205-210. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kardio202316021205>]
13. Dimitriadis K, Pyrpys N, Sakalidis A, Dri E, Iliakis P, Tsioufis P, Tatakis F, Beneki E, Fragkouli C, Aznaouridis K, Tsioufis K. ANOCA updated: From pathophysiology to modern clinical practice. *Cardiovasc Revasc Med*. 2024 Sep 21:S1553-8389(24)00672-9. Epub ahead of print. PMID: 39341735. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2024.09.010>
14. Huang FY, Huang BT, Lv WY, Liu W, Peng Y, Xia TL, Wang PJ, Zuo ZL, Liu RS, Zhang C, Gui YY, Liao YB, Chen M, Zhu Y. The Prognosis of Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease Versus Normal Arteries Determined by Invasive Coronary Angiography or Computed Tomography Coronary Angiography: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(11):e3117. PMID: 26986161; PMCID: PMC4839942. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003117>
15. Teragawa H, Uchimura Y, Oshita C, Hashimoto Y, Nomura S. Factors Contributing to Coronary Microvascular Dysfunction in Patients with Angina and Non-Obstructive Coronary Artery Disease. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024 Jul 10;11(7):217. PMID: 39057637; PMCID: PMC11277519. <https://doi.org/10.3390/jcdd11070217>
16. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, Banning AP, Budaj A, Buechel RR, Chiariello GA, Chieffo A, Christodorescu RM, Deaton C, Doenst T, Jones HW, Kunadian V, Mehilli J, Milojevic M, Piek JJ, Pugliese F, Rubboli A, Semb AG, Senior R, Ten Berg JM, Van Belle E, Van Craenenbroeck EM, Vidal-Perez R, Winther S; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3415-3537. PMID: 39210710. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
17. Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med*. 1959 Sep;27:375-88. PMID: 14434946. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(59\)90003-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(59)90003-8)
18. Guo YF, Stein PK. Circadian rhythm in the cardiovascular system:

- chronocardiology. Am Heart J. 2003 May;145(5):779-86. PMID: 12766733. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(02\)94797-6](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(02)94797-6)
- Rehan R, Weaver J, Yong A. Coronary Vasospastic Angina: A Review of the Pathogenesis, Diagnosis, and Management. Life (Basel). 2022 Jul 27;12(8):1124. PMID: 36013303; PMCID: PMC9409871. <https://doi.org/10.3390/life12081124>
- <https://covidis.online/definitions/> (дата обращения 02.11.2024)
- Sueda S., Kohno H., Ochi T., Uraoka T., Tsunemitsu K. Overview of the pharmacological spasm provocation test: Comparisons between acetylcholine and ergonovine. J. Cardiol. 2017;69(1):57–65. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.09.012>
- Sueda S., Sakae T. Intracoronary acetylcholine testing among 746 consecutive Japanese patients with angina-like chest pain and unobstructed coronary artery disease. European Heart Journal Open. 2022;2(1):oeab012. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeab012>
- Jenkins K, Pompei G, Ganzorig N, Brown S, Beltrame J, Kunadian V. Vasospastic angina: a review on diagnostic approach and management. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2024 Jan-Dec;18:17539447241230400. PMID: 38343041; PMCID: PMC10860484. <https://doi.org/10.1177/17539447241230400>
- Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). Circ. J. 2014;78(11):2779-2801. <https://doi.org/10.1253/circ.jp-66-0098>
- Утегенов Р.Б., Бессонов И.С. Особенности диагностики и лечения ишемической болезни сердца у пациентов без обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023;38(2):30-37. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-30-37>. [Utegenov R.B., Bessonov I.S. Features of diagnosis and treatment of coronary heart disease in patients without obstructive atherosclerotic lesions of the coronary arteries. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2023;38(2):30-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-30-37>]
- Suda A, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Shindo T, Ikeda S, Sato K, Sugisawa J, Matsumoto Y, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Coronary Functional Abnormalities in Patients With Angina and Nonobstructive Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2019 Nov 12;74(19):2350-2360. PMID: 31699275. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1056>
- Shimokawa H, Suda A, Takahashi J, Berry C, Camici PG, Crea F, Escaned J, Ford T, Yli E, Kaski JC, Kiyooka T, Mehta PK, Ong P, Ozaki Y, Pepine C, Rimoldi O, Safdar B, Sechtem U, Tsujita K, Yasuda S, Beltrame JF, Merz CNB. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group. Eur Heart J. 2021 Nov 21;42(44):4592-4600. PMID: 34038937; PMCID: PMC8633728. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab282>
- Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Pepine CJ, Mankad S, Sharaf BL, Rogers WJ, Pohost GM, Lerman A, Quyyumi AA, Sopko G; WISE Investigators. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. J Am Coll Cardiol. 2006 Feb 7;47(3 Suppl):S21-9. PMID: 16458167. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.084>
- Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2018 Nov 27;72(21):2625-2641. PMID: 30466521; PMCID: PMC6296779. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.042>
- Vancheri F., Longo G., Vancheri S., Henein M. Coronary Microvascular Dysfunction. J. Clin. Med. 2020;9(9):2880. <https://doi.org/10.3390/jcm9092880>
- Masi S., Rizzoni D., Taddei S., Widmer R.J., Montezano A.C., Luscher T.F. et al. Assessment and pathophysiology of microvascular disease: recent progress and clinical implications. Eur. Heart J. 2021;42(26):2590-2604. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa857>
- Ford T.J., Stanley B., Good R., Rocchiccioli P., McEntegart M., Watkins S. et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2018;72(23, Part A):2841-2855. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.006>
- Gutiérrez E., Gómez-Lara J., Escaned J., Cruz I., Ojeda S., Roma-guera R. Assessment of the endothelial function and spasm provocation test performed by intracoronary infusion of acetylcholine. Technical report from the ACI-SEC. REC Interv. Cardiol. 2021;3(4):286-296. <https://doi.org/10.24875/RECICE.M21000215>
- Ashokprabhu ND, Quesada O, Alvarez YR, Henry TD. INOCA/ ANOCA: Mechanisms and novel treatments. Am Heart J Plus. 2023 Jun;30:100302. Epub 2023 May 12. PMID: 37377840; PMCID: PMC10299803. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2023.100302>
- Ashokprabhu ND, Quesada O, Alvarez YR, Henry TD. INOCA/ ANOCA: Mechanisms and novel treatments. Am Heart J Plus. 2023 Jun;30:100302. Epub 2023 May 12. PMID: 37377840; PMCID: PMC10299803. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2023.100302>
- Corban MT, Toya T, Albers D, Sebaali F, Lewis BR, Bois J, Gulati R, Prasad A, Best PJM, Bell MR, Rihal CS, Prasad M, Ahmad A, Lerman LO, Solseth ML, Winters JL, Dietz AB, Lerman A. IMPROVE-CED Trial: Intracoronary Autologous CD34+ Cell Therapy for Treatment of Coronary Endothelial Dysfunction in Patients With Angina and Nonobstructive Coronary Arteries. Circ Res. 2022 Feb 4;130(3):326-338. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34923853. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319644>
- Rai B, Shukla J, Henry TD, Quesada O. Angiogenic CD34 Stem Cell Therapy in Coronary Microvascular Repair-A Systematic Review. Cells. 2021 May 8;10(5):1137. PMID: 34066713; PMCID: PMC8151216. <https://doi.org/10.3390/cells10051137>
- Kamisah Y, Che Hassan HH. Role of Trimetazidine in Ameliorating Endothelial Dysfunction: A Review. Pharmaceuticals (Basel). 2024 Apr 5;17(4):464. PMID: 38675424; PMCID: PMC11054808. <https://doi.org/10.3390/ph17040464>
- Nassiri S, Van de Bovenkamp AA, Remmelzwaal S, Sorea O, de Man F, Handoko ML. Effects of trimetazidine on heart failure with reduced ejection fraction and associated clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. Open Heart. 2024 May 8;11(1):e002579. PMID: 38719498; PMCID: PMC11086535. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2023-002579>