

**Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И. И.
Мечникова**

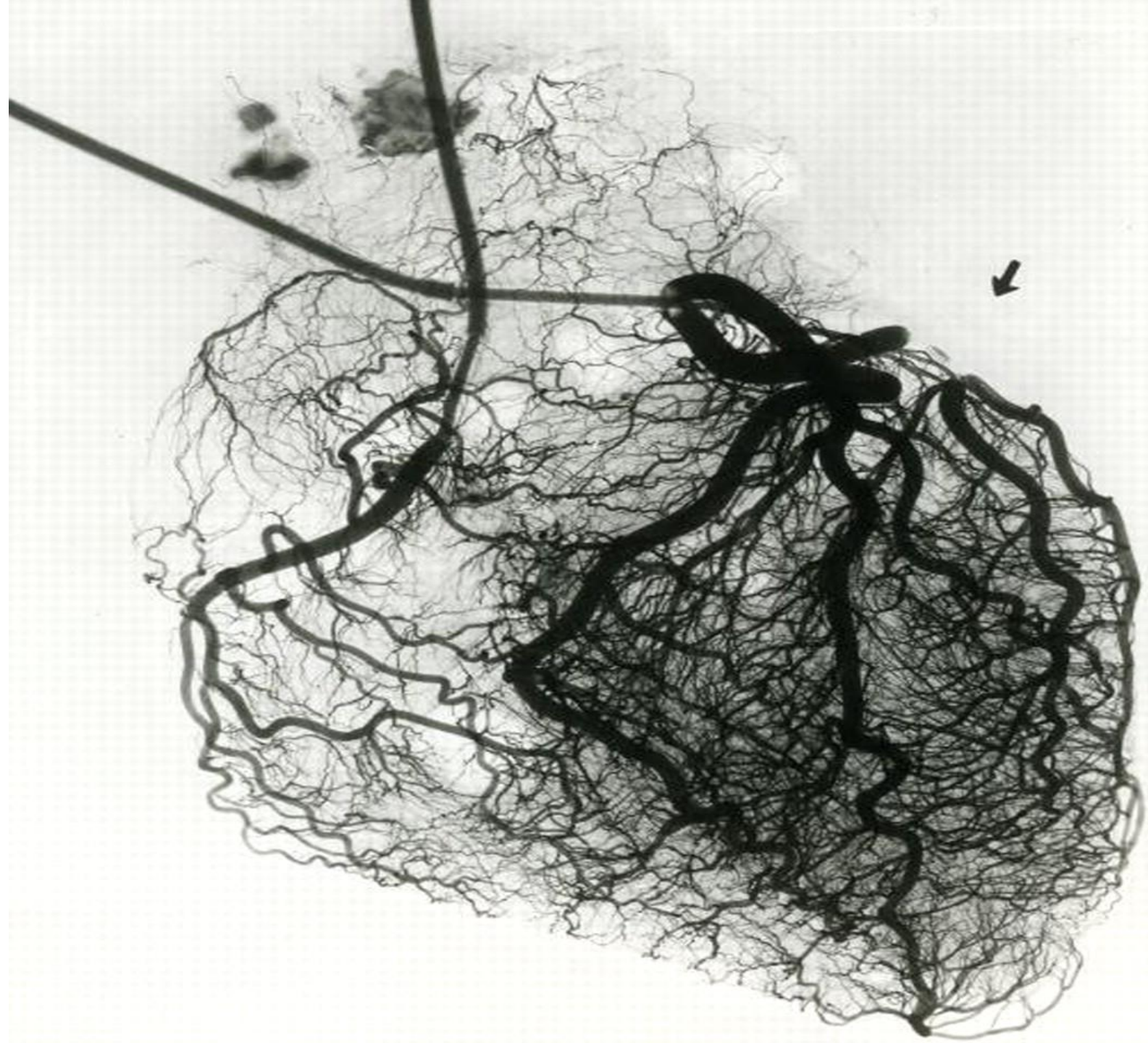


**КАФЕДРА
ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ТЕРАПИИ**

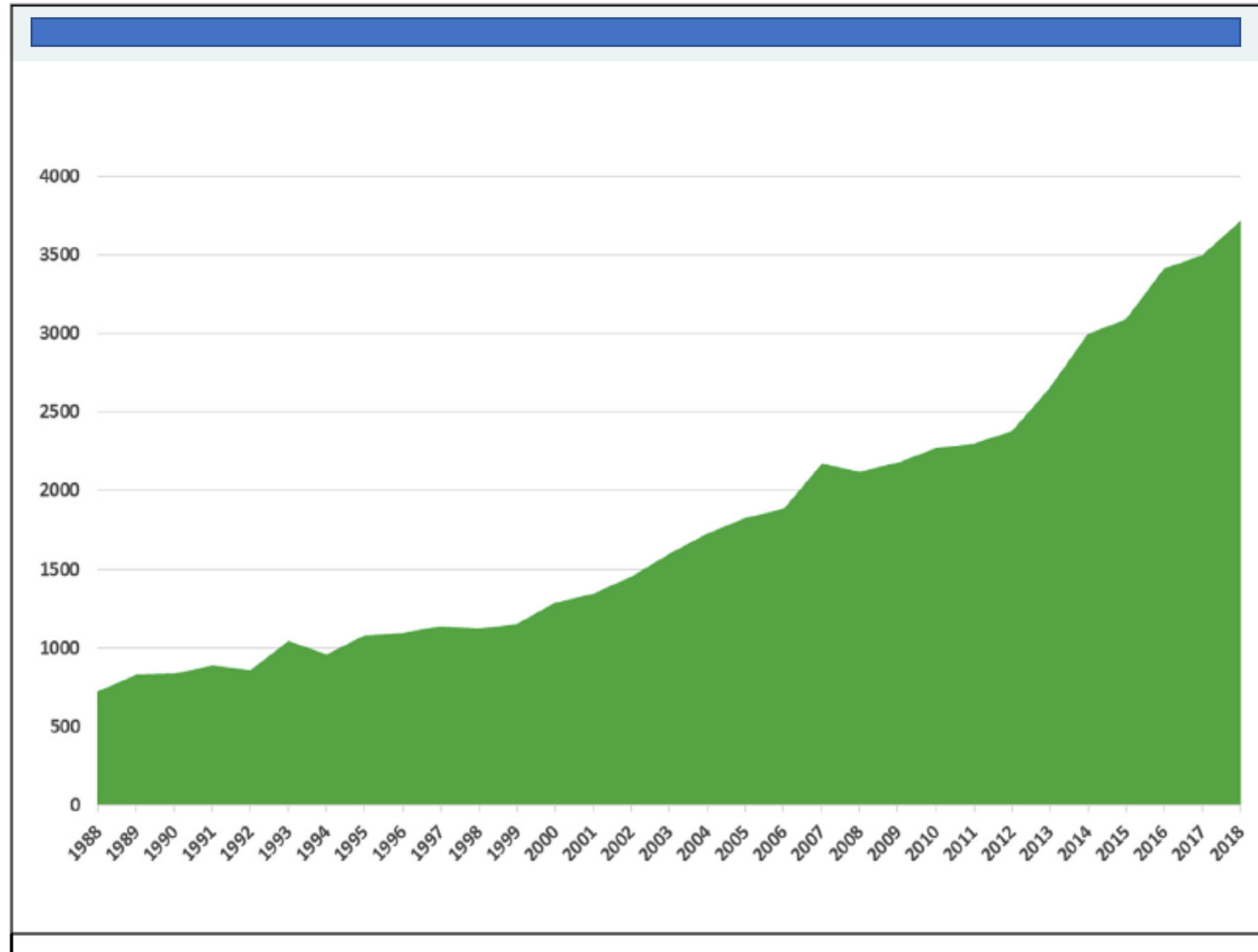
Современные представления о микроваскулярной и вазоспастической стенокардии.



**Болдуева С. А., Леонова И.А.,
Ярмош И.В.**



Динамика цитат «Коронарная сосудистая дисфункция у человека» (PUBMED)



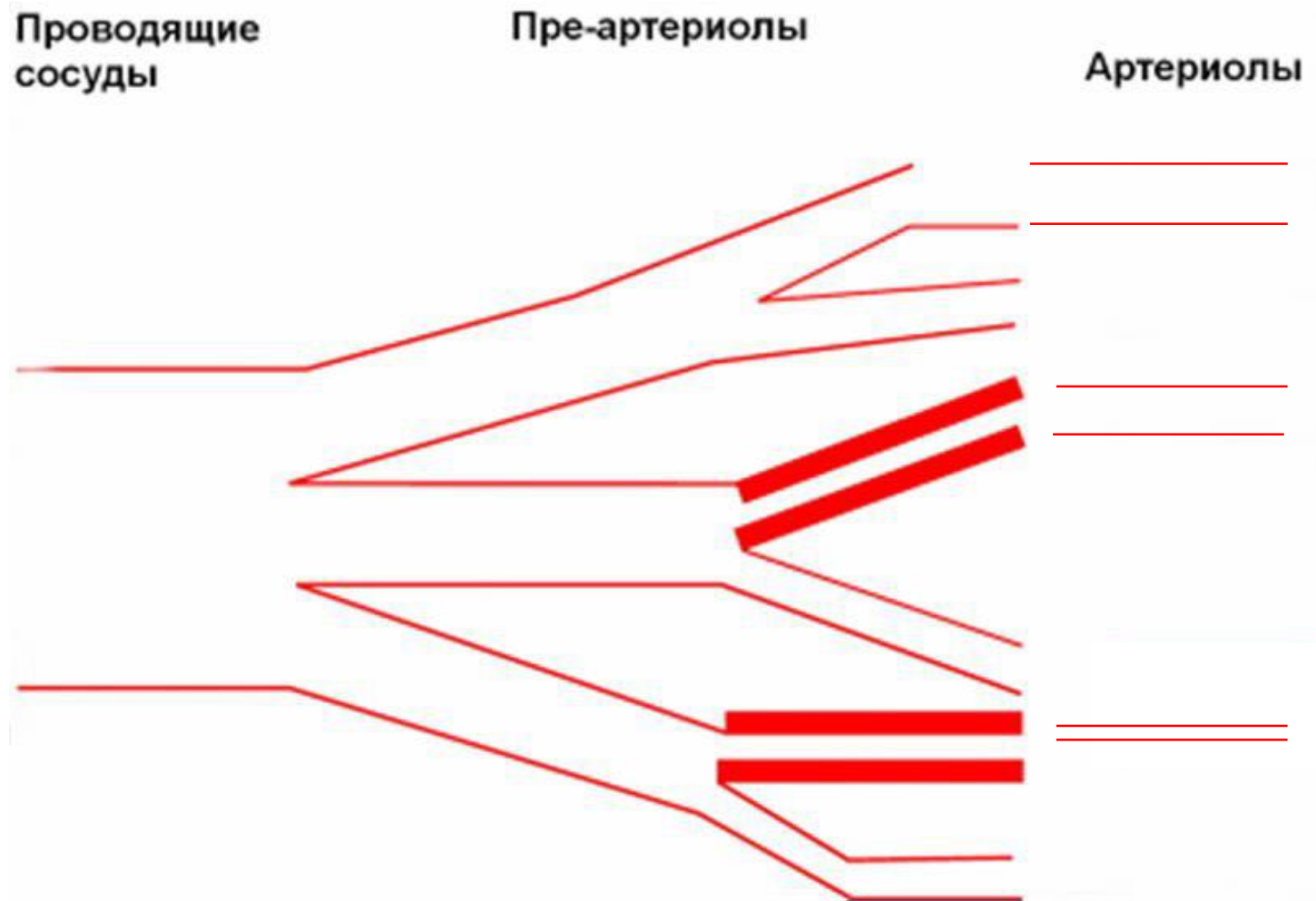
Определение

МВС – это болевой синдром, подобный стенокардии (angina-like), возникающий вследствие микроваскулярной коронарной дисфункции, которая приводит к снижению коронарного резерва и – ишемии миокарда

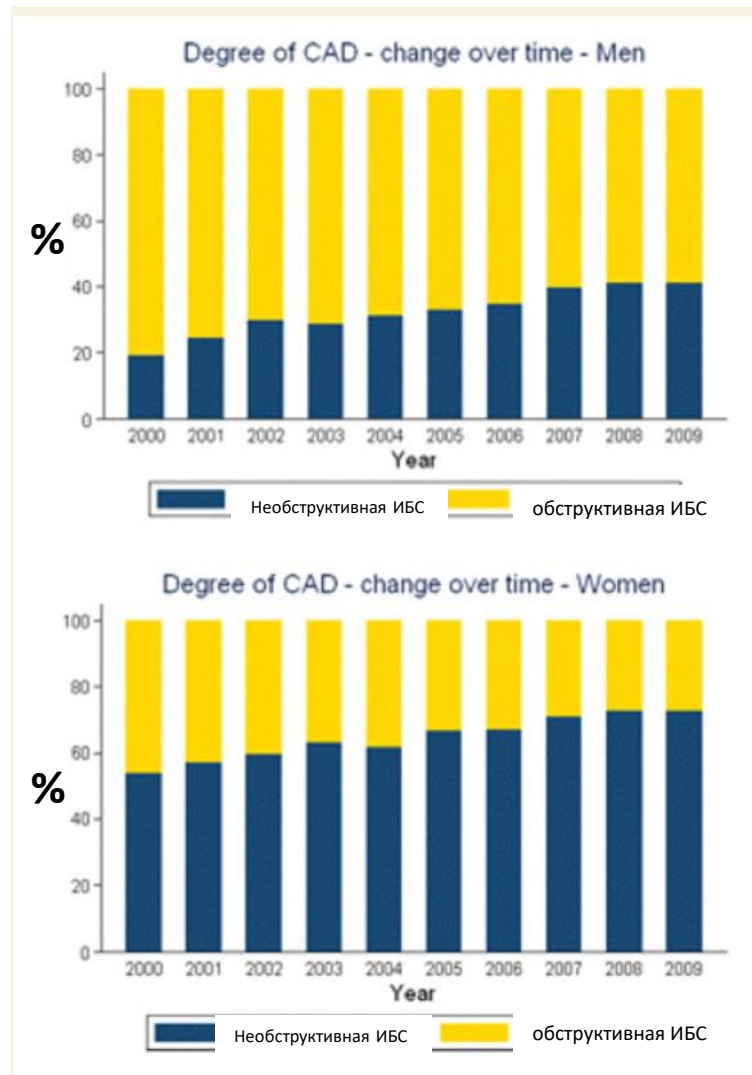
Основной механизм МВС

Снижение вазодилататорной способности и/или спазмы коронарных микрососудов, в результате чего развивается ишемия миокарда и болевой синдром

Теория микроваскулярной дисфункции (Mazeri et al., 1994)



Распространенность необструктивной ИБС (ИБОКА) у мужчин и женщин



Gender And Sex Hormones Affect The Brain's Pain Response And More, According To New Studies

Date: November 1, 2004

Source: Society For Neuroscience

Summary: Scientists are now uncovering increasing evidence that the brain not only responds to hormones produced by the reproductive system, but that these hormones—the so-called “female hormones,” estrogen and progesterin, and the “male” androgens, such as testosterone—play an important role in the development of differences between male and female brains.

Estrogen Receptor β Activation Is Antinociceptive in a Model of Visceral Pain in the Rat



Dong-Yuan Cao



Yaping Ji



Bin Tang



Richard J Traub

Department of Neural and Pain Sciences, School of Dentistry, University of Maryland, Baltimore, Maryland 21201, USA.

The journal of pain: official journal of the American Pain Society (Impact Factor: 4.22). 06/2012; 13(7):685-94. DOI: 10.1016/j.jpain.2012.04.010

Source: PubMed

ABSTRACT The mechanism underlying estrogen modulation of visceral pain remains unclear. Our previous studies indicate that activation of estrogen receptor α (ER α) enhances visceral pain. The purpose of the present study was to investigate the role of [more]



Коронарная микроваскулярная дисфункция

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

MEDICAL PROGRESS

Coronary Microvascular Dysfunction

Paolo G. Camici, M.D., and Filippo Crea, M.D.

From the Medical Research Council Clinical Sciences Centre and National Heart and Lung Institute, Imperial College, London (P.G.C.); and the Institute of Cardiology, Catholic University, Rome (F.C.). Address reprint requests to Dr. Camici at the Medical Research Council Clinical Sciences Centre, Hammersmith Hospital, Du Cane Rd., London W12 0NN, United Kingdom, or at paolo.camici@csc.mrc.ac.uk.

N Engl J Med 2007;356:830-40.
Copyright © 2007 Massachusetts Medical Society.

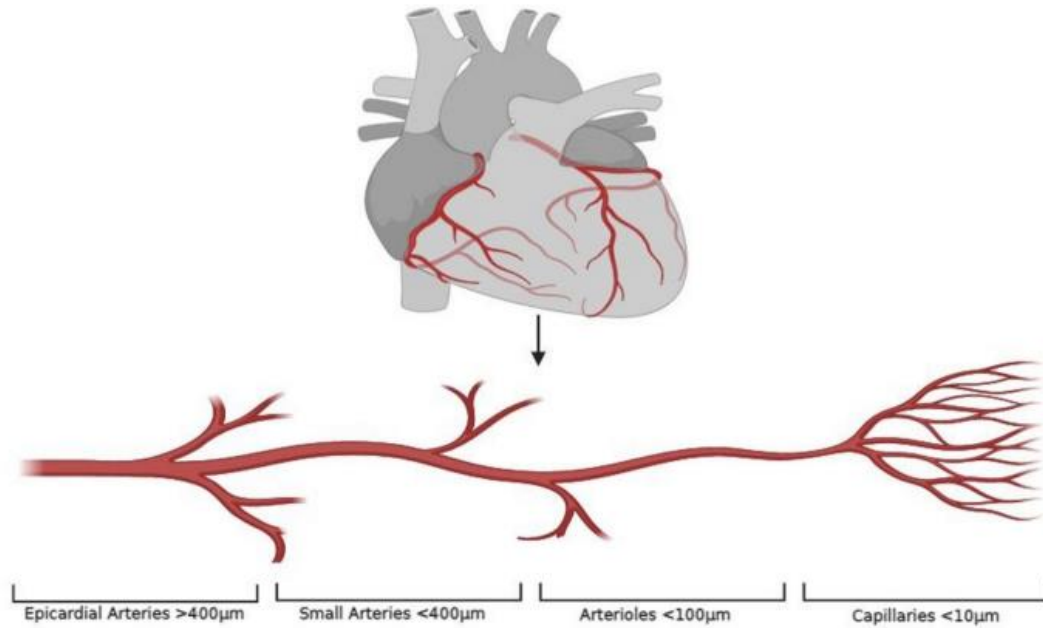
THE LINK BETWEEN MYOCARDIAL ISCHEMIA AND OBSTRUCTIVE ATHEROSclerosis of the epicardial coronary arteries is well established, and coronary angiography has demonstrated a relationship between the severity and extent of coronary artery disease (CAD) and survival. In the past two decades, however, a number of studies have reported that abnormalities in the function and structure of the coronary microcirculation occur in many clinical conditions. In some instances these abnormalities represent epiphenomena, whereas in others they represent important markers of risk or may even contribute to the pathogenesis of myocardial ischemia, thus becoming therapeutic targets.¹

FUNCTIONAL ANATOMY OF THE CORONARY ARTERIAL SYSTEM

The coronary arterial system is composed of three compartments with different functions, although the borders of each compartment cannot be clearly defined anatomically² (Fig. 1). The proximal compartment is represented by the large epicardial coronary arteries, which have a capacitance function and offer little resistance to coronary blood flow. The diameter of the epicardial coronary arteries ranges from approximately 500 μm to 2 to 5 mm. The intermediate compartment is represented by prearterioles, which are characterized by a measurable pressure drop along their length. These vessels are not under direct vasomotor control by diffusible myocardial metabolites because of their extramyocardial position and wall thickness. Their diameter ranges from approximately 100 to 500 μm , and their specific function is to maintain pressure at the origin of arterioles within a narrow range when coronary perfusion pressure or flow changes. The more distal compartment is represented by intramural arterioles, which are characterized by a considerable drop in pressure along their path. They have diameters of less than 100 μm , and their function is the matching of myocardial blood sup-

	Клинические проявления	Основные патогенетические механизмы
Тип 1 отсутствие заболеваний миокарда и обструктивной ИБС	ФР МВС	ЭД ГМ дисфункция Сосудистое ремоделирование
Тип 2 заболевания миокарда	ГКМП ДКМП Болезнь Фабри Амилоидоз Миокардит Ао стеноз	Сосудистое ремоделирование ГМ дисфункция Экстрамуральная компрессия Обструкция просвета
Тип 3 «обструктивная ИБС»	Стабильная стенокардия ОКС	Эндотелиальная дисфункция ГМ дисфункция Обструкция просвета
Тип 4 ятрогенная	ЧКВ АКШ	Обструкция просвета Автономная дисфункция

Эндотипы МВС

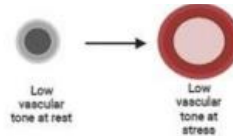


MICROVASCULAR ANGINA ENDOTYPES

Структурный



Функциональный

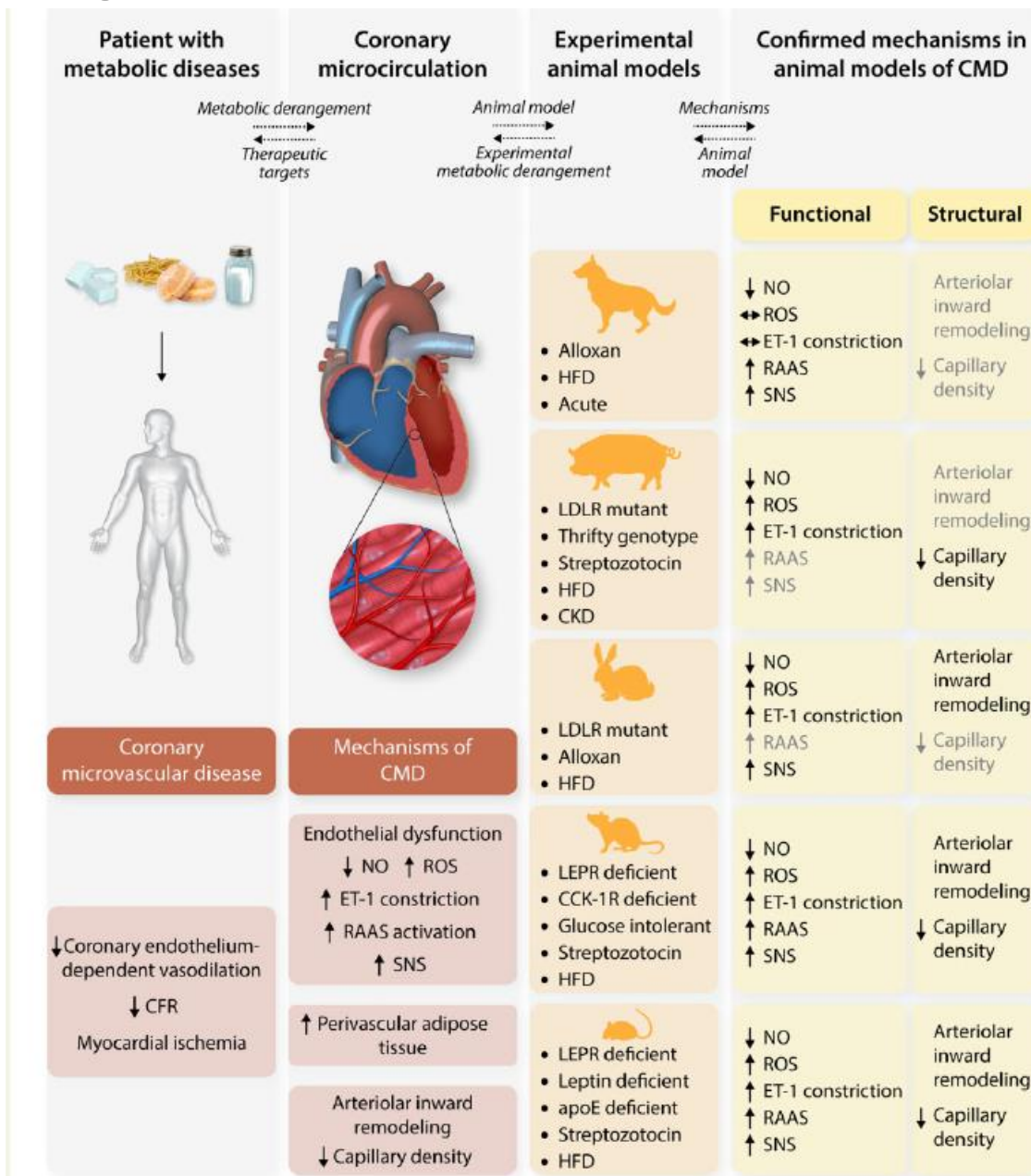


	Mechanism	Systemic Vasculature			Myocardium		
		Nitric Oxide Synthase Activity	Acetylcholine Dilatation	Exercise Blood Pressure	NT-proBNP	Exercise Coronary Perfusion Efficiency	Inducible Ischemia
Reference Group (n = 40)	High vascular tone at rest → Low vascular tone at stress	Normal	Normal	Normal	34 pgml ⁻¹	65%	22%
Functional CMD (n = 28)	Low vascular tone at rest → Low vascular tone at stress	Increased ↑↑	Normal	Normal	69 pgml ⁻¹	46%	77%
Structural CMD (n = 18)	High vascular tone at rest → High vascular tone at stress	Increased ↑	Reduced ↓	High	132 pgml ⁻¹	41%	88%

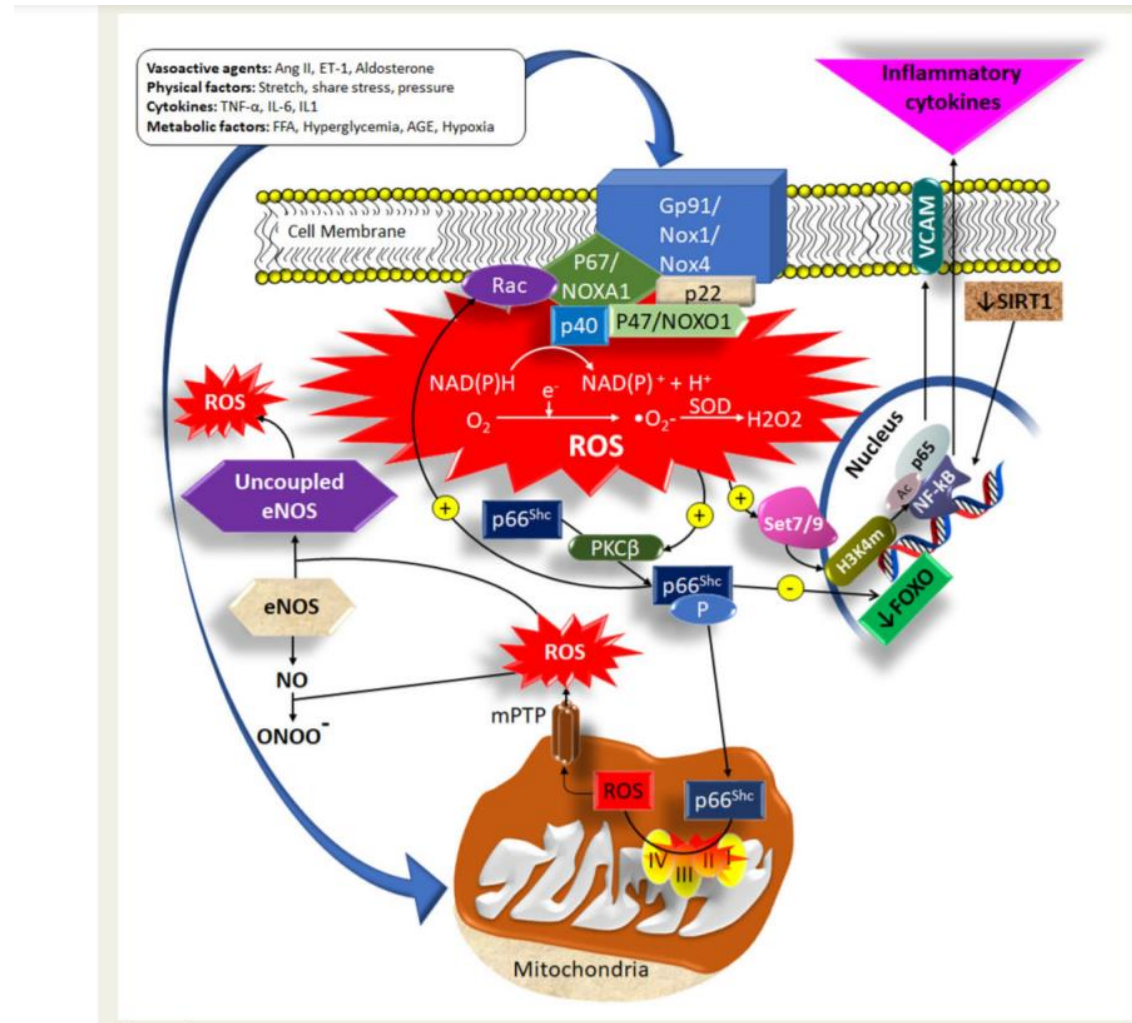
Измерение микрососудистого сопротивления в покое и при фармакологически индуцированной гиперемии выявляют 2 типа коронарной микрососудистой дисфункции.

При одном эндотипе CBF нарушен в покое из-за дисфункции NO, в то время как в другом случае эндотелиальная дисфункция ограничивает пиковый гиперемированный кровоток.

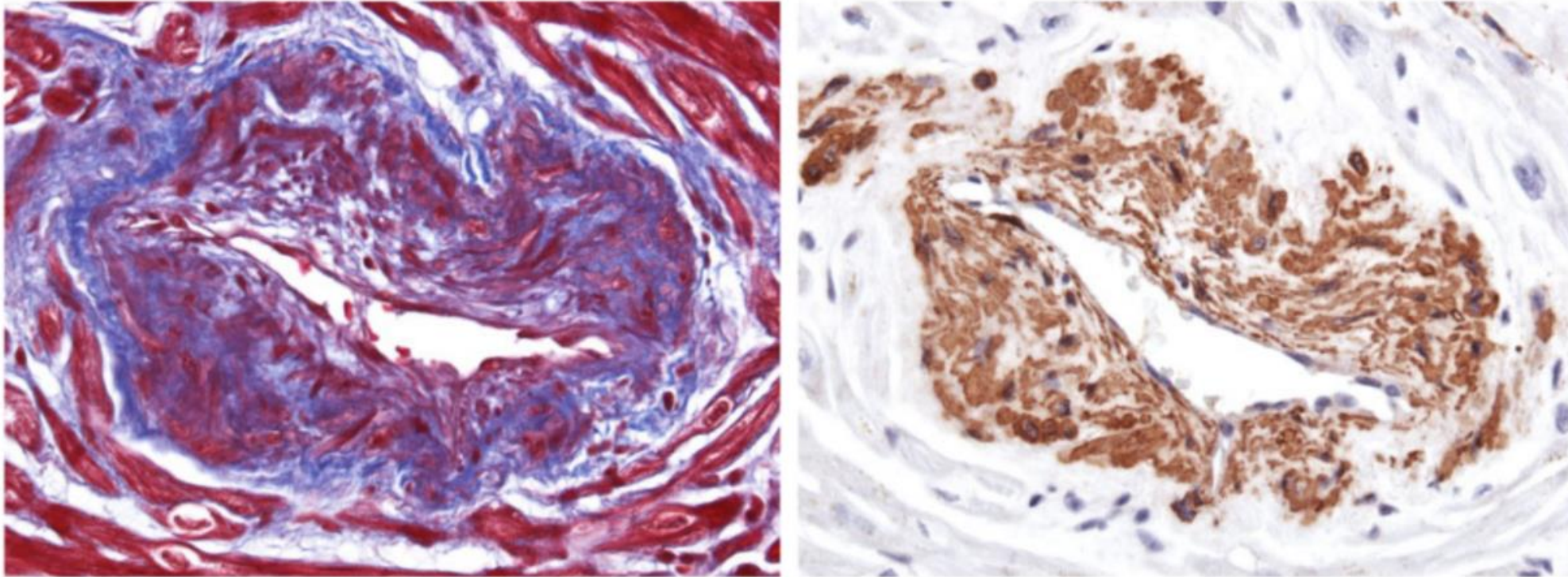
Экспериментальная модель МВД



Основные механизмы, ведущие к функциональной МВД



Морфология артериолы при МВД

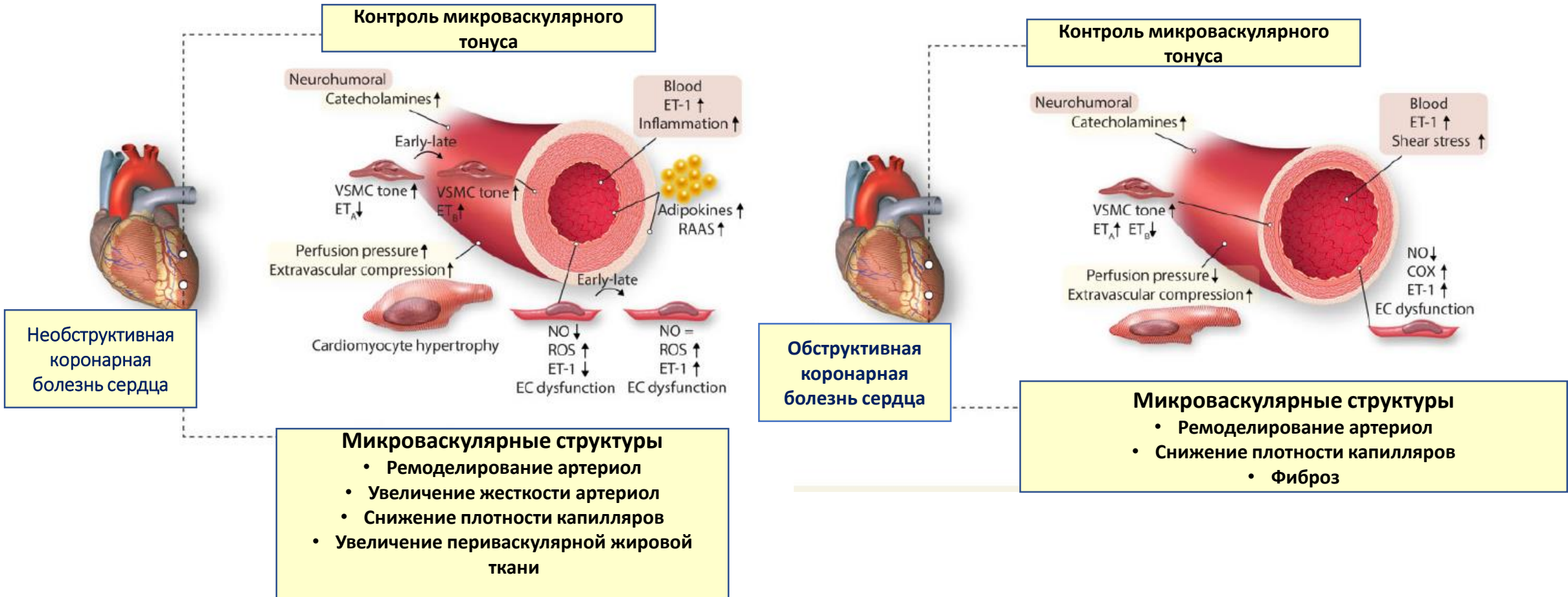


Интрамуральная артериола у пациента с ишемической кардиомиопатией. *Слева:* окрашивание гематоксилином-эозином. **Фиброз – голубой цвет, гладко-мышечные клетки фиолетовые.** Белые пробелы обозначают скопление жира. Наблюдается диффузное сужение сосуда за счет процесса, отдаленно напоминающего образование бляшек в более крупных эпикардальных сосудах. *Справа:* тот же сосуд с окраской актином. **Актин является маркером гладкомышечных клеток и показывает нерегулярную пролиферацию этих клеток в стенке артериол.**

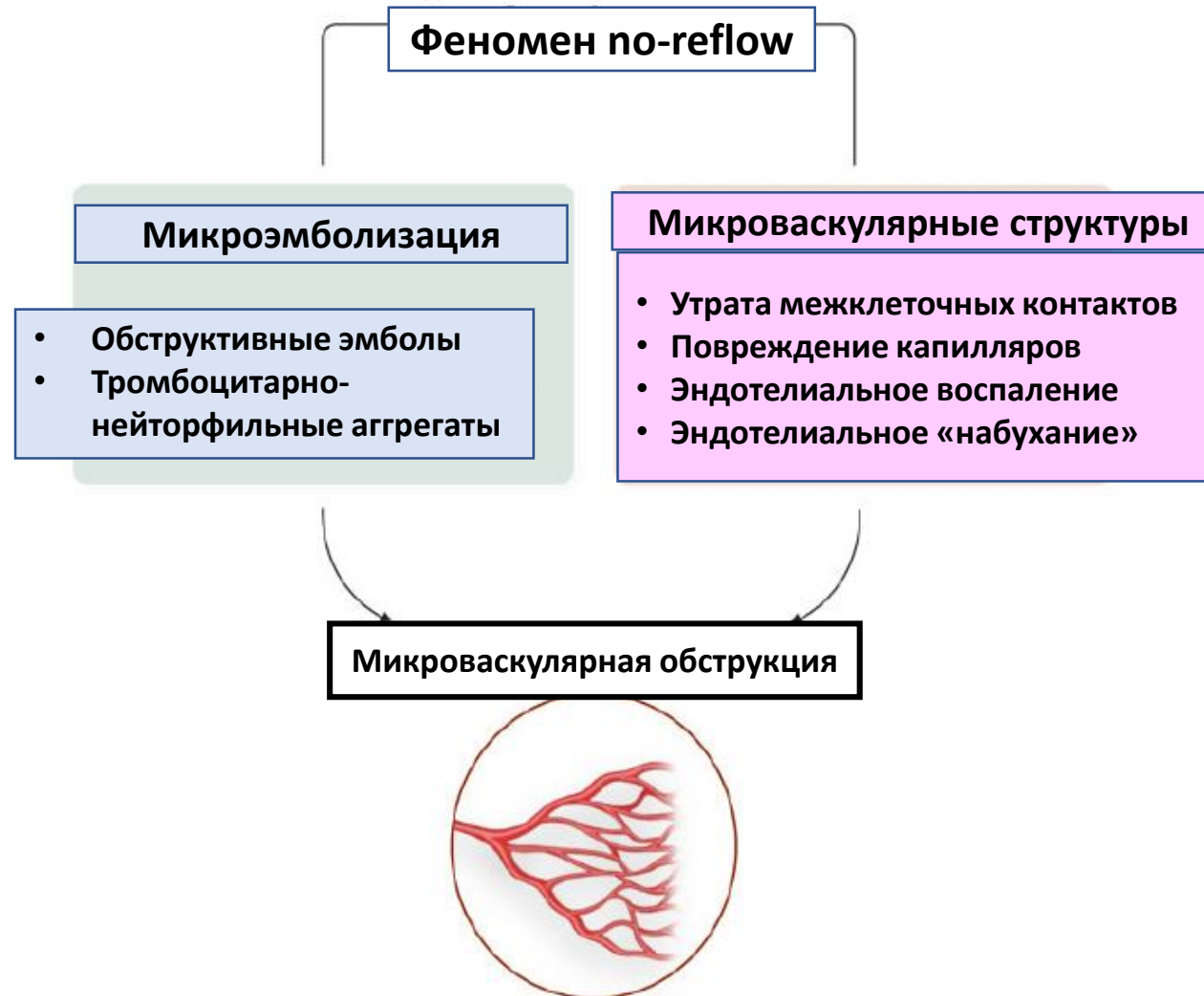
Микроваскулярный ответ на факторы риска



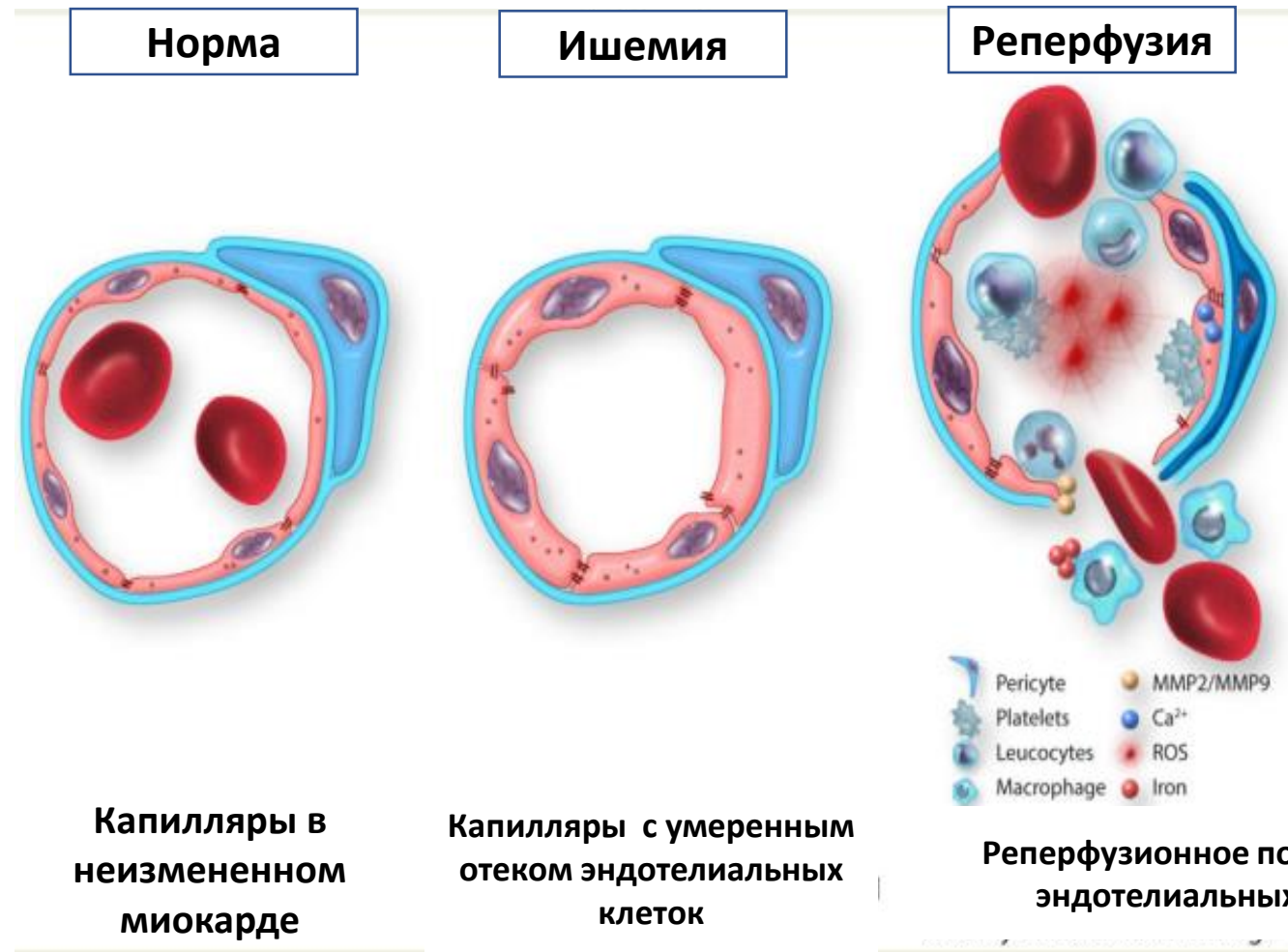
Коронарная микроваскулярная дисфункция при обструктивной и необструктивной коронарной болезни сердца



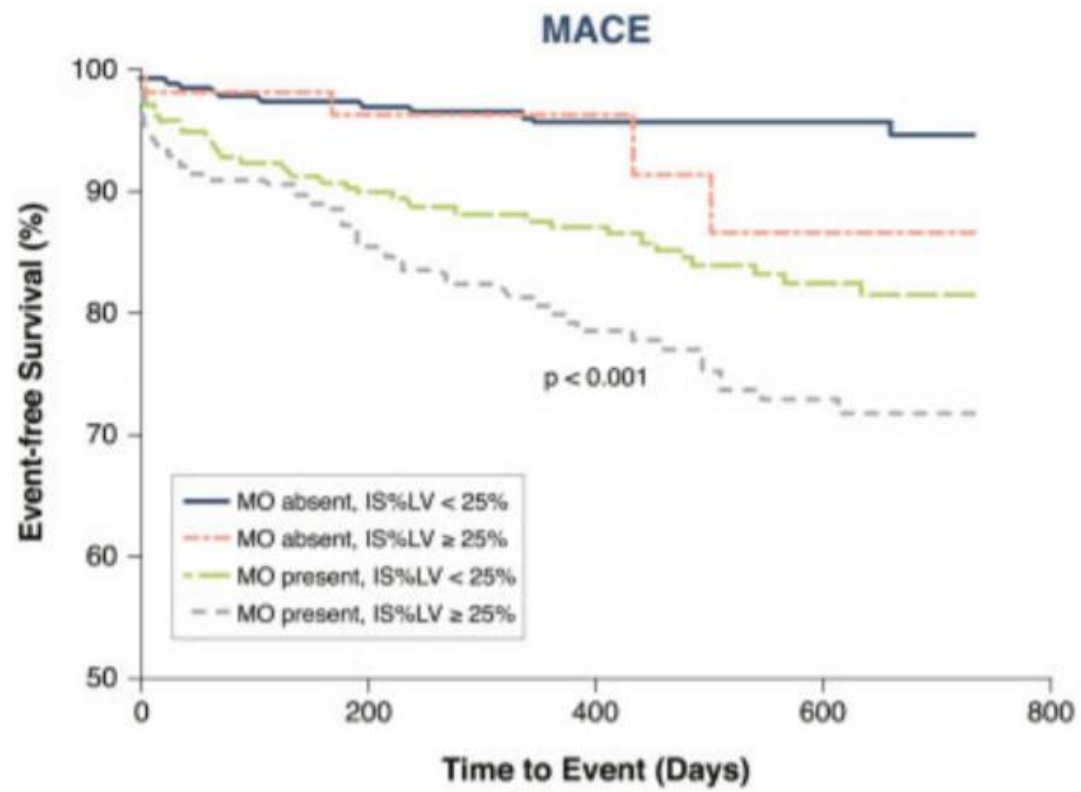
Патофизиологические механизмы микроваскулярной дисфункции при синдроме no-reflow



Кардиальные капилляры в норме, при ишемии и реперфузии



Соотношение между МВД-обусловленной микроваскулярной обструкцией, размером зоны ИМ и МАСЕ



Number at Risk	1004	670	417	287	207
----------------	------	-----	-----	-----	-----

Клинические критерии микроваскулярной стенокардии

1. Симптомы ишемии миокарда

- a. Стенокардия при нагрузке и/или в покое
- b. Эквиваленты стенокардии (одышка)

2. Отсутствие обструкции КА (<50% стенозирование или FFR > 0.80)

по данным

- a. МСКТ КА
- b. Инвазивной КАГ

3. Объективные доказательства ишемии миокарда

- a. Ишемическое смещение ST во время приступа стенокардии
- b. Стресс-индуцированная стенокардитическая боль и/или ишемические изменения на ЭКГ и/или наличие обратимого нарушения перфузии миокарда или нарушения движения стенок сердца

4. Доказательства нарушений микроваскулярной функции

- a. Снижение резерва коронарного кровотока (в зависимости от метода ≤ 2.0 или ≤ 2.5)
- b. Коронарный микроваскулярный спазм, определяемый как появление симптомов, ишемия на ЭКГ при отсутствии спазма эпикардальных КА при тесте с ацетилхолином
- c. Патологический индекс коронарного микроваскулярного сопротивления (IMR > 25)
- d. Феномен замедления коронарного кровотока, (TIMI frame count > 25).



International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina[☆]



Peter Ong^{a,*}, Paolo G. Camici^{b,1}, John F. Beltrame^c, Filippo Crea^d, Hiroaki Shimokawa^e, Udo Sechtem^a, Juan Carlos Kaski^{f,2}, C. Noel Bairey Merz^{g,2},
On behalf of the Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS)

^a Department of Cardiology, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart, Germany

^b Vita Salute University and San Raffaele Hospital, Milan, Italy

^c The Queen Elizabeth Hospital Discipline of Medicine, University of Adelaide, Central Adelaide Local Health Network, Adelaide, South Australia, Australia

^d Institute of Cardiology, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy

^e Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

^f Cardiovascular and Cell Sciences Research Institute, St George's, University of London, London, UK

^g Barbara Streisand Women's Heart Center, Cedars-Sinai Heart Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California, USA

Диагностические критерии МВС

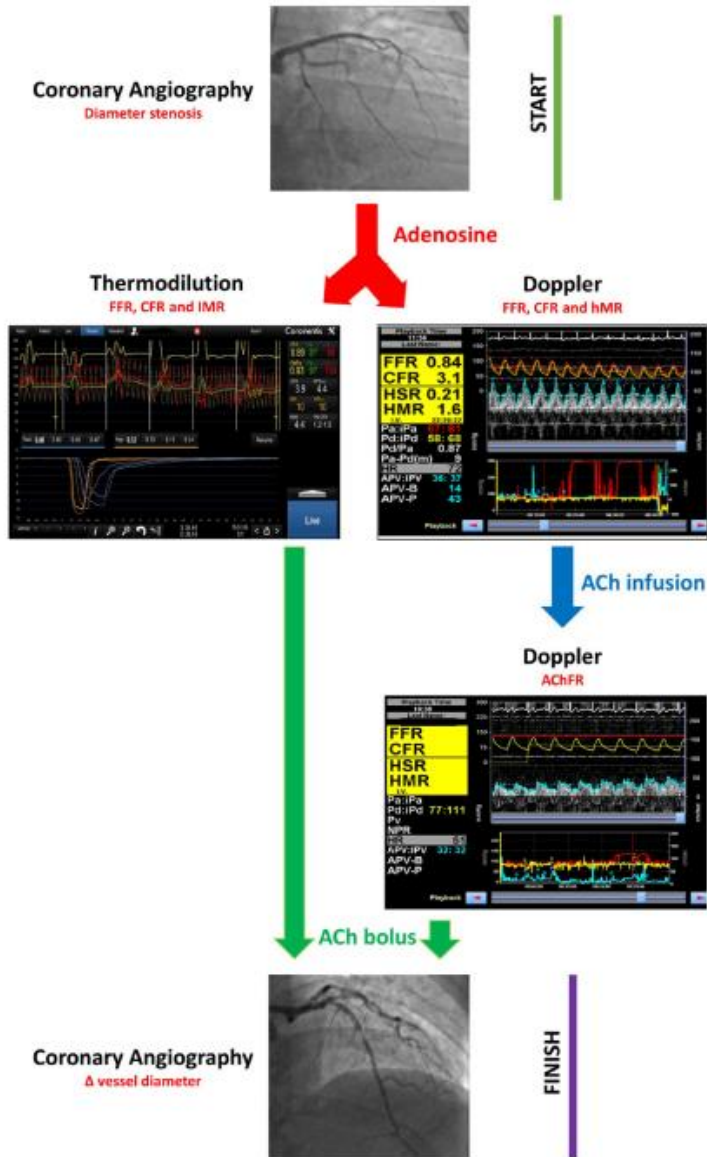
Критерий	Доказательства	Диагностические параметры
1	Симптомы ишемии миокарда	Стенокардия напряжения/покоя Одышка при нагрузке (а)
2	Отсутствие обструктивной коронарной болезни сердца (<50% стенозирование или FFR>0.8)	Коронарография МСКТ коронарных артерий
3	Объективные доказательства ишемии миокарда (б)	Наличие обратимого нарушения миокардиального кровотока по данным функциональных визуализирующих методик
4	Доказательства коронарной микроваскулярной дисфункции	•Нарушение <u>резерва коронарного кровотока</u> (<2.0-2.5) – инвазивное или неинвазивное исследование (CFR) •Коронарный <u>микроваскулярный спазм</u> , определяемый как: появление симптомов, ишемические изменения ЭКГ и отсутствие спазма эпикардиальных коронарных артерий при проведении теста с ацетилхолином •Нарушение коронарного <u>микроваскулярного сопротивления</u> (индекс микроциркуляторного сопротивления ≥ 25)

«Определенная» МВС диагностируется при наличии всех 4 критериев

(а) Для дифференциальной диагностики клинической картины с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ оценка конечно-диастолического давления ЛЖ и МНУП

(б) Признаки ишемии могут присутствовать, но их наличие не обязательно, в то время как **доказательства микроваскулярной дисфункции должны присутствовать**

Алгоритм обследования пациента с ANOCA



КАГ

Нет обструкции/минимальная обструкция КА

Оценка коронарной микроваскулярной функции в ПМЖВ

IV Adenosine 140mcg/kg/min

Pd/Pa 0.98

FFR 0.90

CFR 1.8

Оценка коронарной эндотелиальной функции в ПМЖВ

IC Acetylcholine infusion 18.2mcg/min

AChFR 1.2

Оценка эпикардального спазма в ПМЖВ

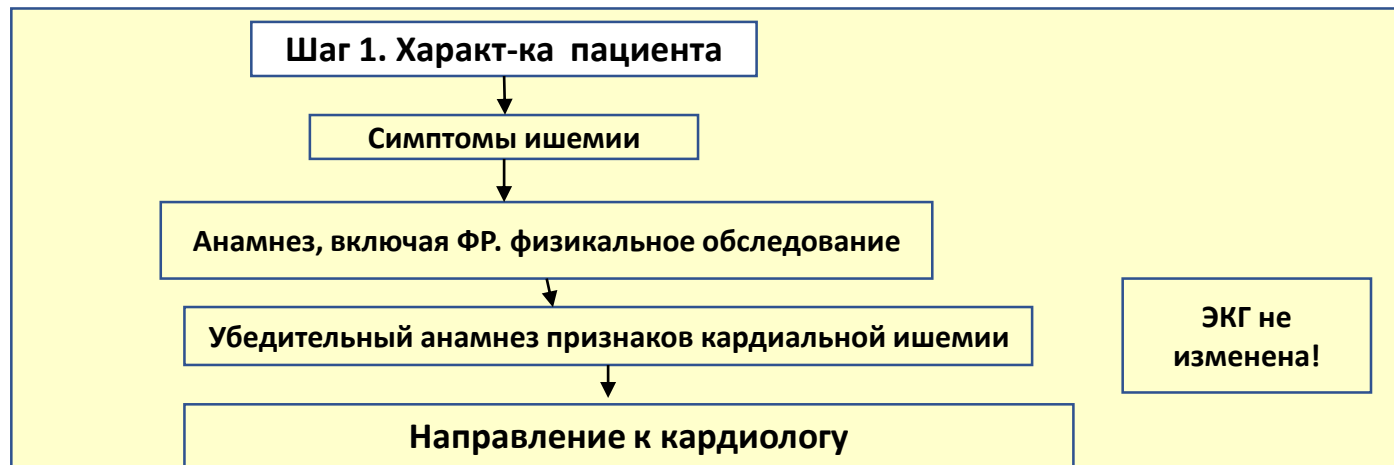
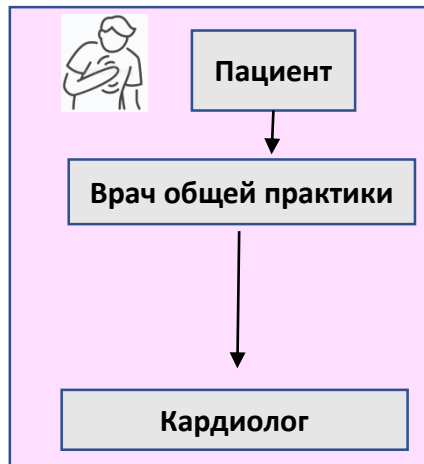
IC Acetylcholine bolus 100mcg over 20s

No epicardial vasospasm

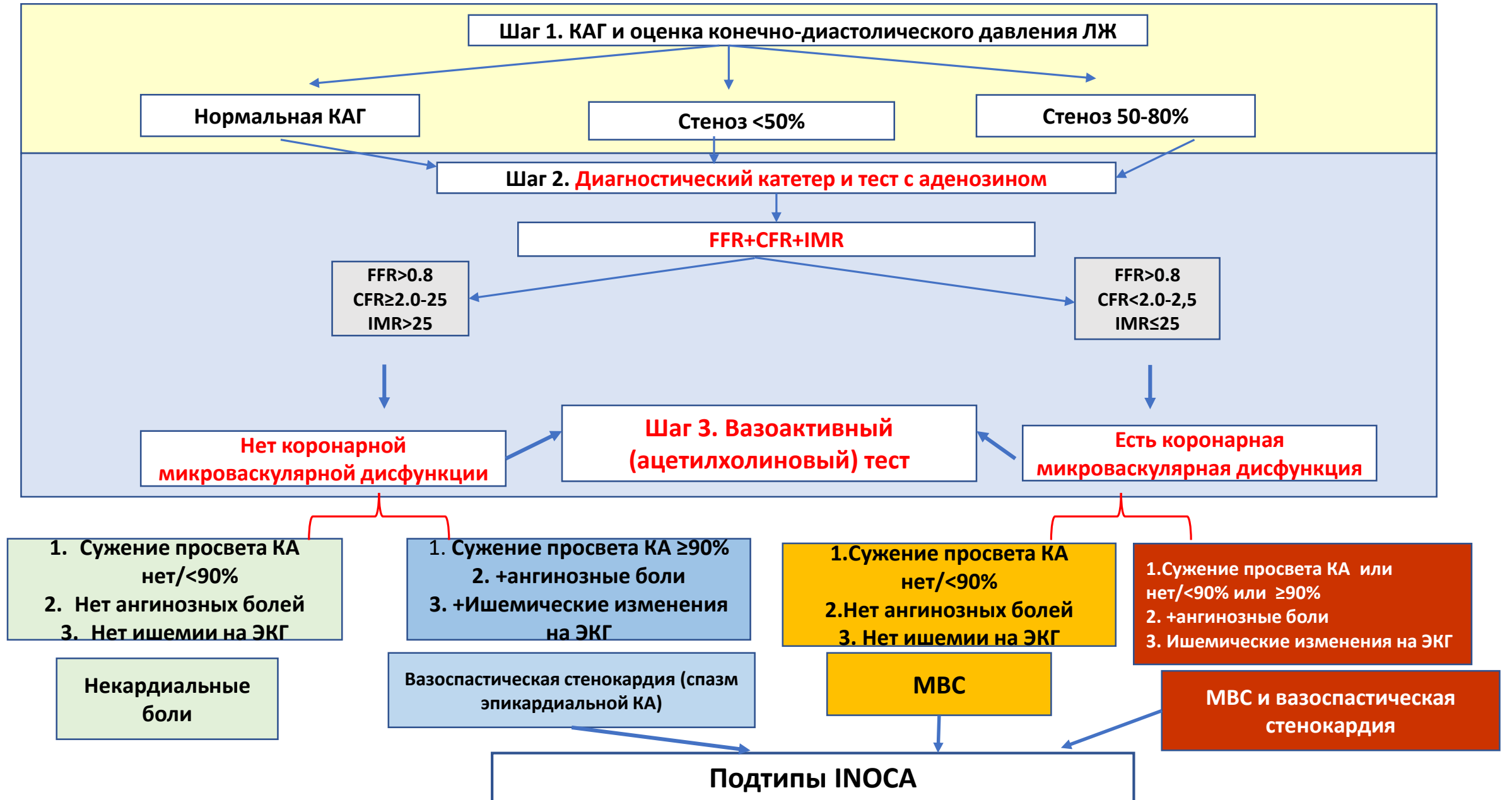
Заключение

1. Нет обструкции КА (LAD FFR 0.90)
2. Доказательства МВД (CFR<2.5)
3. Доказательства ЭД (AChFR<1.5)
4. Нет эпикардального спазма

Неинвазивная оценка МВС



Инвазивная оценка МВС



Микроваскулярная стенокардия и прогноз

- Долгое время считалось, что прогноз при МВС хороший, однако качество жизни существенно снижено из-за стойкого болевого синдрома и повторных госпитализаций
- Ежегодный риск смерти - 2,5% (наполовину меньше чем при обструктивной ИБС, но в 3 раза больше, чем у асимптомных субъектов)

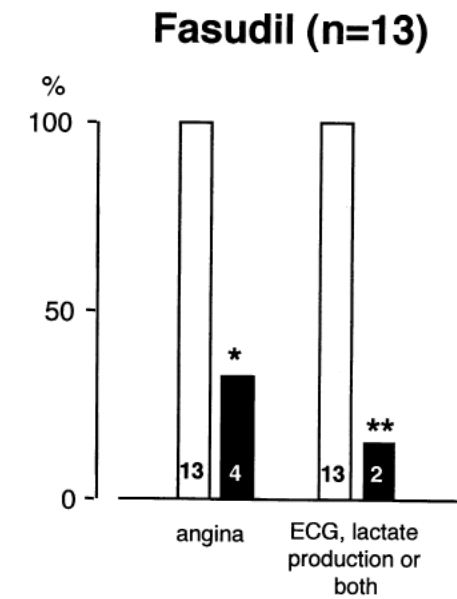
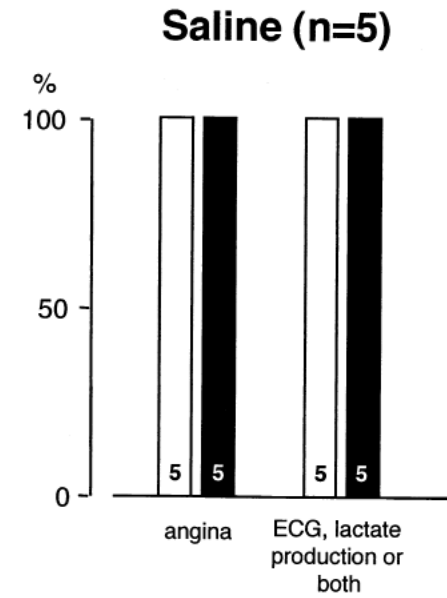
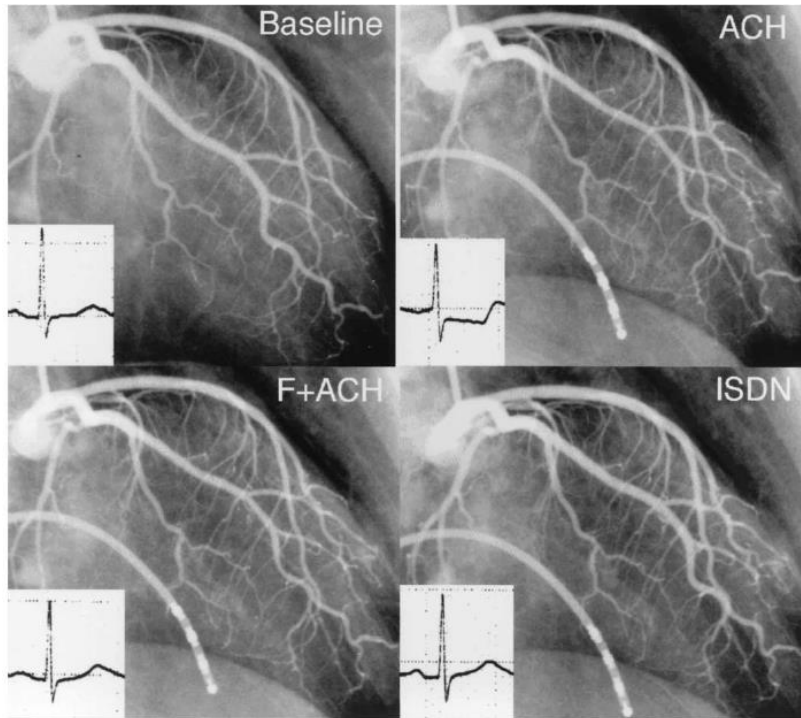
Антиангинальная терапия INOCA

«Лечение ангинозных симптомов у пациентов с INOCA/ANOCA является сложной задачей, поскольку пациенты представляют гетерогенную группу и рандомизированных КИ крайне мало. Стандартная антиишемическая терапия часто малоэффективна»

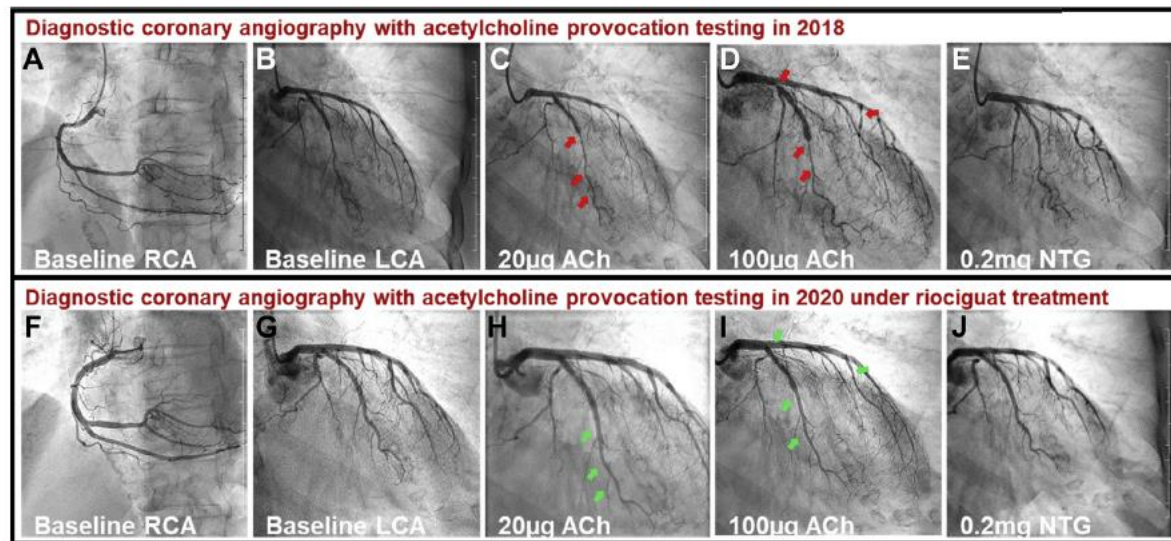
An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries

- **Пролонгированные нитраты** – у части пациентов малоэффективны, плохо переносятся, могут приводить к ухудшению симптомов у пациентов с МВС за счет эффекта обкрадывания
- **Блокаторы кальциевых каналов** – у пациентов с доказанным при пробе с АЦХ эпикардальным или микрососудистым спазмом рассматриваются как препараты 1-й линии. У больных с вазоспастической терапией могут быть применены очень высокие дозы (дилтиазем 400 мг в сутки) или комбинация дилтиазема и амлодипина
- У пациентов со снижением CFR/повышением IMR, что отражает ремоделирование резистивных сосудов, следует применять **бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, иАПФ**
- У женщин в перименопаузе с INOCA комбинация низких доз альфа-бета-адреноблокатора или селективного бета-адреноблокатора (небиволол, бисопролол) и блокаторов кальциевых каналов (дилтиазем) может быть эффективной в отношении уменьшения ангинозных болей, так как снижение уровня эстрогенов часто вызывает вегетативную дисфункцию с быстрым увеличением ЧСС при ФН
- Терапия первой линии особенно у пациентов с низким CFR может быть дополнена **никорандилом и/или ранолазином**
- Терапия второй линии, направленная на уменьшение симптомов может включать в себя **триметазидин, ивабрадин, трициклические антидепрессанты (имипрамин)**

Ингибитор Rho-киназы фазудил



Перспективы лечения



Клинический случай успешного лечения риоцигуатом пациентки с 30-летним анамнезом рефрактерной стенокардии (стенокардия напряжения и покоя) и доказанным нарушением вазомоторной функции КА

Сравнение данных АЦХ теста до (2018) и на фоне лечения риоцигуатом (2020) пациентки с рефрактерной стенокардией вследствие спазма КА

Риоцигуат является стимулятором растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), фермента сердечно-легочной системы и рецептора оксида азота (NO). При связывании NO с рГЦ фермент катализирует синтез сигнальной молекулы циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Риоцигуат имеет двойной механизм действия. Он сенсibiliзирует рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ. Риоцигуат также напрямую стимулирует рГЦ через другой участок связи, независимо от NO.

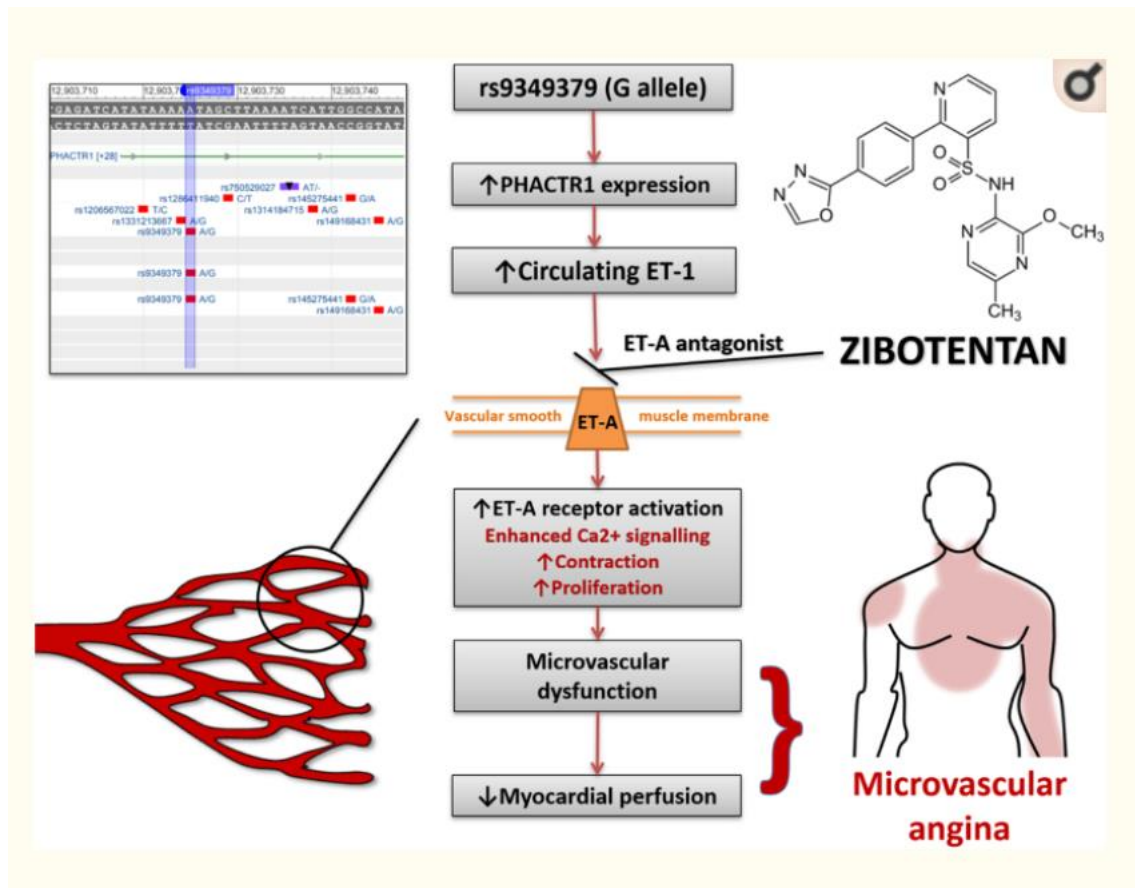
Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO-рГЦ-цГМФ и вызывает увеличение продукции цГМФ с последующей вазодилатацией.

Repurposing Riociguat for Treatment of Refractory Angina Resulting From Coronary Spasm A C C : C A S E R E P O R T S , VOL . 3 , NO. 3 , 2 0 2 1 Martínez Pereyra et al. M A R C H 2 0 2 1 : 3 9 2 – 6

Перспективы лечения

Rationale and design of the Medical Research Council's Precision Medicine with Zibotentan in Microvascular Angina (PRIZE) trial

Минорный аллель G некодирующего однонуклеотидного полиморфизма (SNP) rs9349379 усиливает экспрессию гена эндотелина 1 в сосудистых клетках человека, увеличивая концентрации циркулирующего ET-1. Распространенность этого аллеля выше у пациентов с ИБС. Увеличение ET-1 лежит в основе патогенеза МВС. Зиботентан - мощный селективный ингибитор рецептора ET_A.



Перспективы лечения

- Ингибитор фосфодиэстеразы 3 типа цилостазол – в пилотных исследованиях был эффективен у пациентов с доказанным спазмом КА, толерантных к терапии БКК/нитратами
- Ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа силделафил у женщин с INOCA и CFR <2.5 приводил к улучшению CFR
- Исследование новых длительно-действующих БКК (бенидипин) у пациентов с INOCA (в том числе за счет уменьшения воспаления и улучшения функции эндотелия)
- В связи с положительным влиянием на функцию эндотелия противовоспалительных препаратов, применяемых в ревматологии (колхицин, IL-1b ингибиторы рилонацепт и канакинумаб, IL-1a-анакира, IL-6-тоцилизумаб, блокаторы ФНО-альфа)
- Перспективным представляется изучение влияния на функцию эндотелия ингибиторов SGLT1 и 2
- Ингибиторы нейротропного фактора Y могут нивелировать его негативное влияние, заключающееся в вазоконстрикции микроциркуляторного русла
- Учитывая важную роль в развитии ангинозных болей серотонина, возможно использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина
- Изучение возможности противовоспалительного и антиапоптотического эффекта «малых молекул», в частности заместителя фтора ТТ-10
- Проводится многоцентровое исследование WARRIOR (Womens Ischemia Trial to Reduce Events in NOCAD)
- Крупные исследования ранее предлагаемых для лечения МВС метформина, L-аргинина, ЗГМТ, аминофиллина

Вазоспастическая стенокардия

- МКБ-10: I20.1
«Стенокардия с документально подтвержденным спазмом»
- **Синонимы: вазоспастическая стенокардия (ВС), стенокардия Принцметала (Prinzmetal M. et al., 1959), вариантная стенокардия, спонтанная стенокардия**
- **COVADIS, 2013: критерии диагностики ВС**
- **6-10% ОКС без обструкции КА; 33% STEMI; 27% ИМБОКА – вазоспазм (Pasupathy S. et al., 2015), 46% ИМБОКА – вазоспазм (Tamis-Holland J.E. et al., 2019). 50% INOCA (Matta A. et al. 2020)**

Критерии диагностики вазоспастической стенокардии (COVADIS, 2013)

1. Приступы купируются нитратами хотя бы с одним из следующих признаков:

- Ночью или ранним утром**
- Снижение толерантности к ФН утром**
- Гипервентиляция провоцируют приступ**
- Антагонисты кальция (но не бета-блокаторы) предупреждают приступы**

2. Транзиторные ишемические изменения на ЭКГ во время приступа, включая любое в двух смежных отведениях:

- Элевация ST $\geq 0,1$ мм**
- Депрессия ST $\geq 0,1$ мм**
- Новые отрицательные зубцы U**

3. Спазм КА по данным КАГ (сужение КА $> 90\%$ с ангинозной болью и ишемическими изменениями на ЭКГ спонтанно или в ответ на провокационный фактор)

Распространенность ВС

Страна	Всего ИБС, n	Всего ИНОСА, n	Мужчины, %	ВС, %	МВС, %	ВС+МВС, %
Британия (Ford T.J. et al., CorMica, 2018)	450 (ХИБС)	151	26,5	16,6	51,7	20,5
Япония (Suda, A. et al., 2019)	699 (ОКС, ХИБС)	187	60	68,4	12,0	33,7 (IMR>18) 2,6 (IMR>25)

Этиопатогенез вазоспастической стенокардии



Рекомендации по диагностике (ESC, 2019)

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется запись ЭКГ, по возможности, во время приступа стенокардии.	I	C
Рекомендуется КАГ или МСКТ-коронарография для выявления коронарного атеросклероза у пациентов с типичными приступами стенокардии покоя и изменениями сегмента ST, которые купируются нитратами и/или БКК.	I	C
Проведение амбулаторного мониторинга сегмента ST должно быть рассмотрено для выявления отклонения сегмента ST при отсутствии увеличения частоты сердечных сокращений.	IIa	C
Проведение внутрикоронарного провокационного теста для выявления локализации и вида спазма должно быть рассмотрено у пациентов с нормальными артериями и необструктивными изменениями на КАГ и клинической картиной коронарного спазма [412, 414, 438-440].	IIa	B

Рекомендации по диагностике (ВНОК, 2009)

Рекомендации	Класс	Уровень
ЭКГ во время приступа (по возможности)	I	B
КАГ у больных с характерными приступами стенокардии и изменениями ST, которые проходят под влиянием нитратов и/или антагонистов кальция, для оценки поражения коронарных сосудов	I	B
Интракоронарные провокационные пробы для идентификации коронароспазма у больных с клиническими его проявлениями, если при ангиографии отсутствуют изменения или определяется нестенозирующий коронарный атеросклероз	IIa	B
Амбулаторное мониторирование ЭКГ для выявления сдвигов сегмента ST	IIa	C

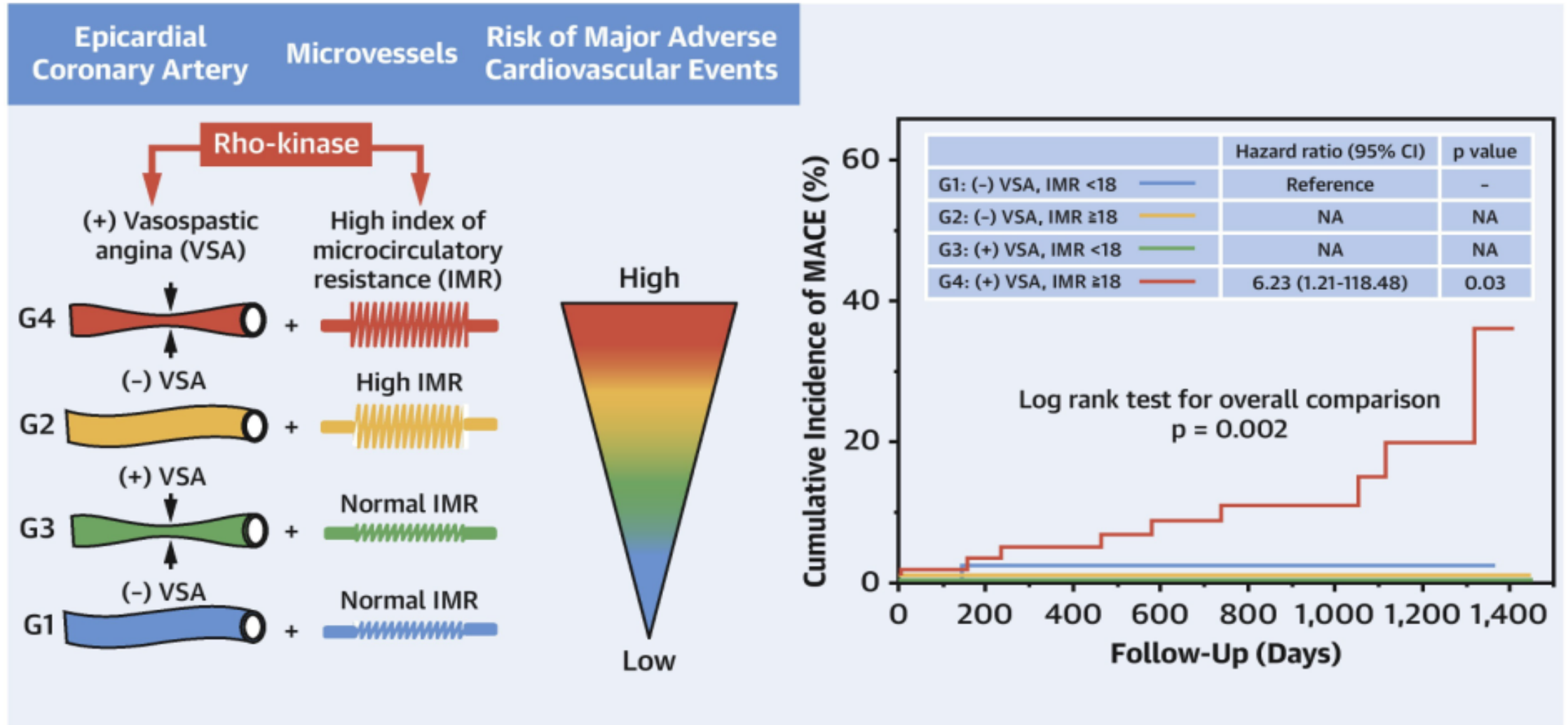
Клинические рекомендации Минздрава РФ, 2020

- Проведение КАГ или МСКТА КА рекомендуется при подозрении на вазоспастическую стенокардию пациентам с характерными изменениями сегмента ST и клиникой стенокардии покоя, купирующейся приемом органических нитратов и/или АК, для исключения атеросклеротического поражения коронарных артерий [70, 71]. ЕОК I C (УУР C, УДД 5).
- При подозрении на вазоспастическую стенокардию у лиц с нормальными или малоизмененными, по данным КАГ, коронарными артериями рекомендуется проведение провокационных внутрикоронарных фармакологических проб для выявления спазма КА во время КАГ [57, 66-69, 72]. ЕОК IIa C (УУР B, УДД 2).
- *Основные пробы для выявления вазоспастической стенокардии — внутрикоронарное введение ацетилхолина хлорида (S01EB09), аденозина фосфата (C.01.E.B.10) , допамина гидрохлорид (C01CA04) [70].*

Прогноз при ВС

- Первые 3 месяца – самый высокий риск сердечно-сосудистых событий.
- В течение 12 месяцев:
- Рецидив стенокардии - 3,9% (Ong P., et al., 2011) до 18,6% (Ahn J.-M. et al., 2016)
- ВСС - от 0 до 10% (Bory M., et al.,1996; Freedman S. B., et al.,1986)
- ИМ, аритмии – 25% (Ruisi M. et al., 2013)
- Аритмии - 7% (Mizutani H., et al., 2022)

CENTRAL ILLUSTRATION: Vasospastic Angina and High Index of Microcirculatory Resistance: Prognostic Impact of Coexistence



Лечение

1. **Коррекция факторов риска!**
2. **БКК – препараты выбора**
3. **Нитропрепараты – профилактика/купирование приступа**

Изучаются: никорандил, статины, ингибитор Rho-киназы, магний, витамины С и Е, илопрост, альфа-адреноблокаторы, селективные ингибиторы рецепторов серотонина и селективное ингибирование синтетазы тромбоксана A2

- **Стентирование - ?**
- **Имплантация ИКД - ?**

Заключение

Ишемия без обструкции коронарных артерий – ИБОКА (INOCA)

Микроваскулярная стенокардия/вазоспастическая стенокардия

Неинвазивная
оценка

1 шаг - Оценка клинической картины

2 шаг - Неинвазивное обследование:
функциональные визуализирующие методики ±МСКТ КА

Инвазивная
оценка

1 шаг - Инвазивная КАГ

2 шаг - Интракоронарный гиперемический тест (тест с аденозином)

3 шаг - Интракоронарный вазореактивный тест (тест с ацетилхолином)

Вазоспастическая стенокардия (спазм
эпикардиальной КА)

МВС

МВС и вазоспастическая стенокардия

Подтипы ИБОКА

Лечение ИБОКА

Изменение образа жизни

Коррекция факторов риска

Антиангинальная,
гиполипидемическая,
антиагрегантная терапия