

Стенокардия Принцметала. Новый взгляд на патогенез и подходы к лечению

И.Г. Фомина, В.В. Матвеев, Н.А. Галанина, Е.А. Перская

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

Prinzmetal angina: new approaches to pathogenesis and treatment.

I.G. Fomina, V.V. Matveev, N.A. Galanina, E.L. Perskaya

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

В статье представлены современные сведения об этиологии и патогенезе вазоспастической стенокардии с указанием наиболее вероятных генетических факторов заболевания, влияния нейрогуморальных факторов. Особое внимание уделено роли фермента Rho-киназы в механизмах коронарospазма; с патогенетических позиций освещены новые медикаментозные подходы к терапии стенокардии Принцметала, а также возможности ее хирургического лечения.

Ключевые слова: стенокардия Принцметала, патогенез коронарospазма, Rho-киназа, фазудил, коронарная ангиопластика.

The article contains modern data on vasospastic angina etiology and pathogenesis, discussing possible genetic and neuro-humoral factors. Rho-kinase role in coronary spasm mechanisms is emphasized. New pharmaceutical approaches to Prinzmetal angina treatment, as well as perspectives of its surgery correction, are reviewed.

Key words: Prinzmetal angina, coronary spasm pathogenesis, Rho-kinase, fasudil, coronary angioplasty.

В 1959г Майрон Принцметал впервые описал приступы загрудинных болей, возникающие, в отличие от стабильной стенокардии напряжения (СН), преимущественно в покое и сопровождающиеся временным подъемом сегмента ST выше изолинии. Он отметил, что данная форма может сочетаться со СН и атеросклерозом коронарных артерий (КА); эту форму стенокардии М. Принцметал назвал «вариантной» [1]. В литературе она известна как ангиоспастическая, спонтанная стенокардия, стенокардия покоя, стенокардия Принцметала [1-4].

Точная частота распространения вариантной формы стенокардии (ВСК) не установлена, но известно, что она встречается значительно реже СН и других форм нестабильной стенокардии (НС). В США ВСК диагностируют у 2-3% всех пациентов, подвергающихся диагностической коронароангиографии (КАГ) по поводу загрудинных болей [5]. В европейской популяции из всех форм НС стенокардия Принцметала составляет ~ 2% [6,7]. В Японии распространенность ВСК выше, чем в Европе [8]. Диагноз вазоспастической стенокардии устанавливается у 20-30% всех пациентов, которым проводится КАГ по поводу загрудинных болей [9,10]. До 69-91% пациентов с ВСК составляют мужчины в возрасте 51-57 лет. У 2/3 обследуемых отсутствуют признаки атеросклеротического поражения КА

[11]. Столь высокая частота распространения ВСК в Японии, вероятно, обусловлена генетически [12]. В исследовании с участием 2188 больных японской популяции, из которых 593 имели доказанные спазм КА и ВСК, был типирован ген NADH/NADPH-оксидазы — p22 rhoх, ответственный за спазм КА у мужчин [13]. У женщин генами коронарospазма являются последовательности, кодирующие стромелизин-1 и интерлейкин-6 [9,13].

Патогенез

Как показали патофизиологические и КАГ исследования в основе болевых приступов, возникающих при ВСК, лежит спазм КА [1,8-10,14]. Сужение просвета КА до 70-75% приводит к снижению кровотока в миокарде и ишемии [2]. Спазм может возникать как в пораженных атеросклерозом КА, так и в интактных сосудах [15]. Однако известно, что спазм КА играет важную роль не только в патогенезе ВСК, но и в развитии других форм СН и НС, острого инфаркта миокарда (ОИМ), внезапной сердечной смерти (ВСС) [5,8]. В связи с этим была выделена смешанная форма ВСК, при которой имеется сочетание СН и вазоспастической стенокардии [5,16]. У таких пациентов, как правило, днем развиваются приступы СН, провоцирующиеся

физической нагрузкой (ФН), эмоциональным перенапряжением, подъемом артериального давления (АД), характерными изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ); в то время как ночью возникают приступы ВСК без провоцирующих факторов и признаков предшествующей повышенной потребности миокарда в кислороде [16].

Исследования последних лет показали, что даже нормальные по данным КАГ КА при более тщательном исследовании могут иметь минимальные признаки атеросклероза. Используя внутрисосудистое ультразвуковое исследование, было продемонстрировано, что участки неизмененных по данным КАГ артерий могут иметь признаки умеренного атеросклероза [17].

Патогенез спазма КА очень сложен и до конца не изучен. В последние годы большое значение придается эндотелиальной дисфункции (ЭД) КА при ВСК [18]. Эндотелий — высокоактивный клеточный слой с множественными метаболическими функциями, играющий важную роль в регуляции сосудистого тонуса, функции тромбоцитов, коагуляции, а также пролиферации и миграции сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК). ЭД ведет к нарушениям в локальной регуляции сосудистого тонуса и коагуляции крови и является важной составляющей патогенеза заболеваний КА [19-20].

С целью изучения ЭД как независимого фактора развития вазоспастической стенокардии было проведено исследование 30 больных подтвержденной вазоспастической стенокардией. В качестве группы контроля взяты 30 пациентов с ангиографически подтвержденным отсутствием поражения КА. В качестве основного показателя функции эндотелия использовалась поток-зависимая дилатация (flow-mediated dilatation) легочной артерии (ЛИА). Исследование показало, что величина поток-зависимой дилатации достоверно ниже у пациентов с вазоспастической стенокардией по сравнению с контрольной группой при одинаковых показателях толщины комплекса «интима-медия» в обеих группах, что указывало на ЭД как независимый фактор риска (ФР) коронароспазма [21,22].

Важную роль в патогенезе спазма КА играет дисбаланс между констрикторными и дилатирующими факторами, продуцируемыми эндотелием. Вазодилатирующими веществами являются эндотелиальный релаксирующий фактор — оксид азота (NO), простациклин и фактор гиперполяризации [23,24]. Основное значение в регуляции сосудистого тонуса придается NO [24]. В просвете сосуда это химически нестабильное соединение быстро инактивируется растворенным кислородом и бисупероксидными анионами, в эритроцитах — гемоглобином, что предотвращает действие NO на расстоянии от места его высвобождения и объясняет его локальное регулирующее влияние на сосудистый тонус. Именно с этим связана невозможность компенсации нарушения продукции эндотелиального релаксирующего фактора при ЭД высвобождением его здоровыми эндотелиальными клетками пограничной области [24,25].

В исследовании пациентов японской популяции с коронарным вазоспазмом были обнаружены 3 различные мутации гена NO-синтетазы, приводящие к значительному снижению выработки NO и спазму артерий [26]. Именно мутации гена NO-синтетазы являются наиболее достоверными причинами развития вазоспастической стенокардии [26,27]. Было показано, что лица, гомозиготные по мутантному аллелю NO-синтетазы, страдают более тяжелыми формами вазоспастической стенокардии, и некоторые из них переносят ИМ при отсутствии органического стеноза по данным КАГ [26]. Эти мутации, возможно, влияют не только на коронарный кровоток, но вызывают аналогичные вазоспастические изменения в других тканях. Вероятно, поэтому многие исследователи отмечали, что у пациентов с ВСК довольно часто имеет место феномен Рейно, мигрени и спазм глазных артерий [26,27]. Все это свидетельствует об общей измененной функции эндотелия и сосудистой реактивности организма [27]. Роль ЭД была продемонстрирована в исследовании женщин с ВСК в пременопаузальном периоде, у которых частота приступов менялась в зависимости от фазы цикла и уровня эстрогенов в крови. Эпизоды стенокардии чаще возникали на фоне низкого уровня эстрогенов в конце лютеальной — начале менструальной фазы. Вероятно, это связано со способностью эстрогенов блокировать Ca^{2+} каналы [28].

Спазм КА связан не только с дисбалансом гуморальных факторов, но и с повышенной чувствительностью КА к вазоконстрикторным агентам. Прежде всего, это можно объяснить чрезмерной чувствительностью α -адренорецепторов КА к катехоламинам, которая может приводить к развитию спазма даже при отсутствии дисбаланса между сосудосуживающими и сосудорасширяющими факторами. При вазоспастической стенокардии вероятно сочетание дисбаланса между сосудосуживающими и сосудорасширяющими факторами и повышенной чувствительностью сосудов к сосудосуживающим агентам [6,29]. Тем не менее, вопрос гиперсенситизации α -адренорецепторов при вазоспастической стенокардии остается спорным, т.к. применение блокаторов α -адренорецепторов у таких пациентов не всегда дает положительный эффект [29].

Повышенная чувствительность КА к вазоконстрикторам может быть связана с повышением общего тонуса вегетативной нервной системы (ВНС) у пациентов с ВСК [30,31]. Единое мнение по данному вопросу отсутствует. С точки зрения ряда авторов, важнейшим механизмом развития спазма КА служит повышенная активность симпатического звена ВНС, другие эту теорию опровергают [29-31]. С одной стороны, частое появление приступов ночью и в ранние утренние часы, во время минимальной симпатической активности, а также возможность вызвать спазм с помощью применения холиномиметиков, свидетельствуют о значительной роли блуждающего нерва в развитии коронароспазма [30-32]. С другой стороны, для медикаментозной провокации спазма КА необходимо превышение

физиологической концентрации вазоконстрикторов в сосудах. Ночные приступы ВСК обычно возникают в REM-фазу сна, во время которой усиливается симпатикотония [33]. О роли гиперсимпатикотонии в развитии спазма также свидетельствуют положительные результаты лечения с помощью полной симпатической денервации сердца у пациентов с ВСК, рефрактерной к лекарственным средствам [30,31].

Таким образом, вопрос влияния ВНС на развитие спазма КА при ВСК требует дальнейшего изучения.

Представление о патогенезе коронареспазма у больных ВСК изменилось после открытия в 1996г фермента Rho-киназы [34,35]. Rho-киназа — фермент группы серин-тирозинкиназ, снижающих активность миозин-фосфатазы. Фосфорилируя миозин-связанную субъединицу этого фермента, он приводит к повышению сократимости гладких миоцитов и повышению их чувствительности к ионам Ca^{2+} [34]. На основании этого среди клеточных и молекулярных механизмов развития спазма при ВСК важнейшим в настоящее время считается повышенное содержание фермента Rho-киназы у таких пациентов [36]. Молекулярные исследования показали, что непосредственно в области спазма КА наблюдается явление up-регуляции Rho-киназы (увеличение числа рецепторов к Rho-киназе), что вызывает ингибирование фосфатазы легких цепей миозина и, как следствие, спазм сосуда [37,38]. Существует предложение рассматривать повышенный уровень фермента Rho-киназы в качестве одного из основных пусковых механизмов развития спазма КА [14].

Определенное значение в развитии вазоконстрикции также имеет повышенная активность Na^+ - H^+ -каналов, являющихся основными регуляторами внутриклеточной pH [39]. Повышенная активность изоформы-1 Na^+ - H^+ -помпы в ГМК приводит к защелачиванию внутриклеточной среды и повышению концентрации Ca^{2+} , что способствует вазоконстрикции. Повышенный уровень эндотелина-1 может приводить к увеличению количества самих Na^+ - H^+ -каналов в клеточной мембране, усугубляя спазм [39,40]. Ранее было показано, что перекисное окисление липопротеидов низкой плотности (ЛНП) способствует повышению сосудистой реактивности и чувствительности сосудов к вазоконстрикторным факторам. Это позволило предположить, что спазм КА может быть связан также с недостаточностью главного физиологического антиоксиданта — витамина Е [41]. Повторяющиеся эпизоды ишемии и последующая реперфузия миокарда приводят к продукции свободных радикалов и истощению запасов витамина Е. Исследования показали, что уровень витамина Е плазмы крови у пациентов с ВСК значительно ниже, чем у здоровых людей [42]. Тем не менее, роль недостаточности витамина Е в развитии спазма КА остается пока неясной.

Среди других важных факторов, способствующих развитию спазма, необходимо отметить курение. В исследовании 1993г с включением 351 па-

циента (175 пациентов с подтвержденным КАГ спазмом КА и 176 пациентов контрольной группы с другими заболеваниями КА). У всех пациентов основной группы наблюдался спазм КА с сужением просвета сосуда не $< 75\%$ и с фиксированным атеросклеротическим стенозом не $> 25\%$. Различия между индексом массы тела (ИМТ), содержанием холестерина (ХС), ЛНП и липопротеидов высокой плотности (ЛВП), уровнем глюкозы в крови, величиной артериального давления (АД) в основной и контрольной группах отсутствовали. Анализ ФР показал, что 91% пациентов основной группы курили по сравнению с 51% в контрольной группе [43]. Известно также неблагоприятное влияние курения на прогноз у больных ВСК [44]. Однако влияние никотина и механизм развития спазма КА при курении требуют дальнейшего изучения.

Диагностика

В настоящее время в отечественной кардиологии не существует единого алгоритма диагностики ВСК.

Физикальные методы обследования при вазоспастической стенокардии мало информативны и в случае отсутствия сочетанной патологии, как правило, не выявляют каких-либо изменений. Некоторые исследователи отмечают, что во время ангинозного приступа могут выслушиваться четвертый сердечный тон и систолический шум митральной регургитации [47].

Инструментальное исследование больных ВСК начинается с анализа ЭКГ. В межприступный период она остается неизменной у 50% больных. При наличии изменений на ЭКГ следует помнить, что они не специфичны и могут наблюдаться при других заболеваниях, в частности при ССН. ЭКГ, зарегистрированная во время приступа ВСК, часто имеет характерные признаки важные для диагностики, но на практике регистрация ЭКГ во время приступа не всегда возможна [2,48].

Наиболее характерным ЭКГ признаком ВСК является подъем сегмента ST выше изолинии, свидетельствующий о наличии выраженной трансмуральной ишемии миокарда, обусловленной преходящей динамической окклюзией крупной КА [2,47,48]. В более редких случаях наблюдается ишемическая депрессия сегмента ST ниже изолинии, что указывает на возникновение субэндокардиальной ишемии, связанной с неполным перекрытием крупной КА или спазмом более мелких интрамуральных КА — мелких артерий и артериол, при хорошем развитии коллатералей. После купирования приступа ВСК сегмент ST возвращается к изоэлектрической линии [2,48].

В процессе установления диагноза необходимо четкое разграничение ССН и спонтанной стенокардии. Это достаточно трудная задача по нескольким причинам [45]:

- у большинства больных имеется сочетание ССН, обусловленной атеросклеротическим поражением КА, и вазоспастической стенокардии;

- у трети пациентов приступы вазоспастической стенокардии могут провоцироваться ФН в утренние часы;
- не все приступы сопровождаются изменениями на ЭКГ в виде преходящего подъема сегмента ST;
- у больных со ССН III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов и выраженным атеросклерозом КА нередко ангинозные приступы возникают в покое;
- при ЭКГ-исследовании в условиях проб с дозированной ФН у женщин, главным образом молодого возраста (30-45 лет), в 24% случаев проявляются ложноположительные результаты проб, что может быть обусловлено гипервентиляцией, электролитными нарушениями, курением, приемом пищи, климактерической кардиопатией и тем, что женщины хуже переносят ФН и не всегда могут освоить ее для получения достоверных результатов теста. У мужчин частота ложноположительных результатов не превышает 5-10% [45,46].

Разграничение больных ССН и ВСК имеет большое значение, т.к. влияет на выбор тактики лечения и на прогноз.

Более информативным методом диагностики ВСК является метод холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ. Характерными особенностями суточного мониторирования (СМ) ЭКГ при ВСК являются:

- развитие приступов в покое, чаще ночью или в ранние утренние часы;
- приступы не сопровождаются увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) > 5 уд/мин., что отличает ВСК от ССН, обусловленной повышением потребности миокарда в кислороде;
- смещение сегмента ST в начале приступа происходит очень быстро и так же быстро исчезает после окончания спастической реакции [2,48].

ХМ — удобный, безопасный, информативный метод, но изменения на ЭКГ не являются специфичными, что затрудняет диагностику ВСК только по результатам СМ ЭКГ [2,48].

Золотым стандартом диагностики ВСК служит КАГ [49-51]. Она проводится, прежде всего, для исключения атеросклеротического поражения КА, а также с целью обнаружения локального спазма. Выявление атеросклеротического поражения КА при имеющейся клинике ВСК указывает на смешанную форму стенокардии [47]. При отсутствии изменений тонуса КА в покое для диагностики коронарспазма с 80-х годов прошлого века используются провокационные пробы [48-50]. В России в повседневной кардиологической практике у больных с подозрением на ВСК для провоцирования коронарспазма наиболее широко применяются пробы с гипервентиляцией, холодные пробы, а также тесты с ФН, выполняемые в ранние утренние часы [41]. Эти провокационные пробы вполне безопасны, однако они недостаточно чувствительны для целей диагностики коронарного спазма [52].

В настоящее время в странах Европы, Америке и Японии используют фармакологические пробы с вазоспастическими веществами. Наиболее чувствительными для диагностики ангиоспастической стенокардии считают пробу с внутривенным (в/в) введением производных лизергиновой кислоты или пробу с внутрикоронарным введением ацетилхолина. Из производных лизергиновой кислоты в США чаще применяют эргоновин, в Европе — эргометрин [55-57]. В ответ на введение эргоновина здоровым людям отмечается постепенный умеренный спазм всех КС. У больных ВСК наблюдается быстрое развитие локального спазма [54]. Проба с в/в введением эргоновина (эргометрина) отличается высокой чувствительностью и специфичностью для провокации коронарного спазма [55]. Однако она не может считаться достаточно безопасной: при в/в введении эргоновина (эргометрина) может вызвать одновременно спазм нескольких КА и привести к возникновению тяжелой ишемии вплоть до развития ИМ [59]. Особенно опасно развитие множественного спазма у больных с многососудистым поражением коронарного русла. Небезопасность пробы с эргоновином заставила сузить показания к ее применению [55,58]. Абсолютными противопоказаниями к введению метилэргоновина относятся беременность, тяжелая АГ, выраженный стеноз аорты, стеноз левой КА высокой степени [48]. К относительным противопоказаниям относятся другие формы НС, желудочковые аритмии, недавний ИМ, прогрессирующий атеросклероз КА. В настоящее время пробу с эргоновином назначают главным образом для диагностики коронарного спазма лишь в тех случаях, когда у больного с ангинозными болями в грудной клетке при КАГ не обнаруживают стенозирующий атеросклероз КА [48]. При наличии противопоказаний рекомендуется выполнять тест с ацетилхолином (АХ) [53]. Проба с внутрикоронарным введением АХ отличается столь же высокой чувствительностью, как и проба с эргоновином (~ 70%), но превосходит по специфичности (99%) [59]. К тому же проба с АХ более безопасна, поскольку при внутрикоронарном введении АХ можно вызвать изолированный коронарный спазм левой или правой КА [53,59].

Таким образом, наиболее достоверным и приемлемым методом в диагностике ВСК является КАГ с функциональными тестами.

Лечение

Медикаментозное лечение ВСК имеет некоторые отличия по сравнению с лечением ССН и включает использование двух основных групп препаратов — блокаторов Ca^{2+} каналов (БКК) и пролонгированных форм нитратов [59].

Используются БКК всех подгрупп дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда: нифедипин, амлодипин, дилтиазем, верапамил. Если применение БКК одной подгруппы не дает эффекта, показана замена его на препарат из другой подгруппы [2,11]. При недостаточной эффективности

монотерапии БКК, когда количество приступов стенокардии уменьшается, но они не исчезают полностью, рекомендуется комбинированное лечение БКК + пролонгированными нитратами, особенно у пациентов с частыми приступами и вовлечением нескольких крупных ветвей КА [2]. В случае неэффективности применения БКК различных подгрупп назначаются пролонгированные формы нитратов [2,60]. Для купирования ночных приступов стенокардии возможно использование короткодействующих нитратов — нитроглицерина [2,11].

Блокаторы β -адренорецепторов (БАБ), являющиеся препаратами первой линии у больных с другими формами стенокардии, не рекомендуются пациентам с ВСК, т.к. они могут увеличить частоту приступов и их продолжительность вследствие вазоспазма, обусловленного преобладанием стимуляции α -адренорецепторов при блокаде β -адренорецепторов [2,29,48]. Тем не менее, при смешанной форме стенокардии у больных с доказанным атеросклеротическим стенозом КА возможно применение БАБ [48].

В исследованиях 1982г было показано, что ~20% больных ВСК не дают адекватного ответа на лечение БКК и пролонгированными формами нитратов [61]. Это заставило обратиться к поиску других препаратов, эффективных для профилактики и купирования приступов вазоспастической стенокардии. В 80-х годах делались попытки применять амиодарон, гуанетидин и клонидин в случаях ВСК, не поддающейся лечению стандартными группами препаратов [61,62].

В 2001г было проведено исследование 24 больных с подтвержденной вазоспастической стенокардией, в котором гуанетидин, ослабляя окислительный стресс, значительно снижал повышенную реактивность КА [57]. Масштабные работы по оценке эффективности и безопасности указанных препаратов в терапии ВСК не проводились. Было показано, что в/в инфузия сульфата магния, являющегося антагонистом Ca^{2+} , позволяет быстро купировать приступ, приводя к вазодилатации всех КА [21]. Возможность профилактики приступов с помощью пролонгированных форм сульфата магния требует дальнейшего изучения [63].

Открытие фермента Rho-киназы и установление его роли в патогенезе коронаростенотического обеспечили новые перспективы в лечении ВСК [36]. В исследовании 2002г была продемонстрирована эффективность назначения ингибитора фермента Rho-киназы фазудила для профилактики приступов ВСК, ранее используемого в Японии для профилактики и лечения спазма церебральных сосудов. Фазудил, применяемый в/в, снижал активность фермента Rho-киназы и вызывал релаксацию гладких миоцитов КА [36,64]. В настоящее время ведутся разработки пероральной пролонгированной формы препарата для эффективной профилактики приступов.

Таким образом, несмотря на прогресс в изучении патогенеза и разработки методов диагностики, в настоящее время сохраняется необходимость со-

здания наиболее эффективных схем и новых препаратов для лечения ВСК.

Прогноз

По результатам исследований, выживаемость пациентов с ВСК составляет в течение 1, 2 и 3 года после начала заболевания 95%, 90% и 87% соответственно. Максимальное количество неблагоприятных событий — ИМ, ВС, возникали в течение первых 3 месяцев после начала заболевания. У 20 из 22 пациентов с ИМ и 8 из 14 коронарных ВС развивались в течение первых 3 месяцев от начала заболевания [4,66].

С целью определения отдаленного прогноза жизни в течение 15 лет оценивали выживаемость 277 больных ВСК. Диагноз ВСК был поставлен на основании спазма КА, подтвержденного КАГ у 157 (56,7%) больных, у 113 (40,8%) — после проведения пробы с метилэргометрином, у 7 (2,5%) — спазм был зафиксирован во время мониторинга ЭКГ; при этом по данным КАГ у них отсутствовали признаки окклюзионного поражения КА. У всех больных стеноз КА составил < 50% или имелись неровности внутреннего просвета. Из включенных в исследование 246 (88,8%) больных получали БКК. По истечении 15 лет наблюдения были получены следующие результаты: 20 (7,2%) пациентов умерли, в т.ч. 3,6% от кардиальных причин, 18 (6,5%) — перенесли ИМ, у 109 (39%) больных сохранялись приступы стенокардии, несмотря на лечение. Только у 95 (34%) пациентов отсутствовала клиническая симптоматика коронарного спазма [11].

В ряде работ показано, что ФР развития ИМ, жизнеугрожающих аритмий и ВСС смерти у больных ВСК является гипертоническая болезнь (ГБ), многососудистое поражение, курение и употребление алкоголя [11,65-69]. Наблюдая за 383 пациентами в течение 3 лет, установили, что фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с ВСК служит одновременный спазм нескольких сосудов. В этом случае ВС имела место у 12,5% больных, в то время как при однососудистом поражении — только у 1% больных [3].

Таким образом, несмотря на относительно благоприятный прогноз, на фоне проводимой терапии симптомы стенокардии сохраняются у трети больных ВСК, что ухудшает качество жизни (КЖ) пациентов и требует разработки новых подходов к лечению. Для лечения фокальных, резистентных к консервативной терапии спазмов КА, как и в случаях ишемической болезни сердца (ИБС), обусловленной атеросклеротическим поражением КА, используются хирургические методы [5,70]. Но применение коронарной ангиопластики, стентирования, особенно в сочетании с брахитерапией описано на небольшом числе наблюдений, что не позволяет адекватно оценить эффективность этих методов [71-74]. Основываясь на результатах собственных наблюдений, одни авторы указывают на ограниченные возможности коронарной ангиопластики и стентирования в лечении ВСК в сочетании с атеросклеротическим пораже-

ем КА [74]. Результаты работ других авторов свидетельствуют о равной эффективности стентирования в лечении ВСК и ССН [10].

Заключение

Среди многих заболеваний сердечно-сосудистой системы стенокардия Принцметала занимает совершенно особое место как по клинике, так по диагностике и лечению, оставаясь важной проблемой современной кардиологии. Исследования последних лет показали, что в основе пато-

генеза ВСК лежат генетические изменения, приводящие к нарушениям гуморальной, нервной регуляции сосудистого тонуса с изменениями на уровне мембран и рецепторов. Детальное изучение патогенеза данного заболевания расширяет возможности диагностики и своевременного адекватного лечения. Необходима разработка четких алгоритмов и критериев постановки диагноза вазоспастической стенокардии с целью выбора наиболее адекватной терапии, улучшения прогноза и КЖ пациентов.

Литература

1. Prinzmetal M, Kennamar R, Merliss R, et al. Angina pectoris. A variant form of angina pectoris. *Am J Med* 1959; 27: 375-88.
2. Hillis LD, Braunwald E. Coronary artery spasm. *N Engl J Med* 1978; 229: 695-702.
3. Koyanagi S, Takeshita A, Nakamura N. Clinical characteristics of sudden cardiac death in patients with vasospastic angina. *Jpn Circ J* 1989; 53(12): 1541-5.
4. David PR, Waters DD, Scholl JM, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with variant angina. *Circulation* 1982; 66: 695-702.
5. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Committee on the management of patients with unstable angina. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 51(4): 505-21.
6. Lanza GA, Pedrotti P, Pasceri V, et al. Autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm in patients with variant angina. *JACC* 1996; 28(5): 1249-56.
7. Bauters C. Angina pectoris. Epidemiology, etiology, physiopathology, diagnosis, course, treatment. *Rev Prat* 1996; 46(20): 2471-7.
8. Yasue H, Omote S, Takizawa A, et al. Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its pathogenesis. *Circ Res* 1983; 52(Suppl I): 147-52.
9. Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A. Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients. *JACC* 1999; 33(6): 1442-52.
10. Sueda S, Suzuki J, Watanabe K, et al. Comparative results of coronary intervention in patients with variant angina versus those with non-variant angina. *Jpn Heart J* 2001; 42(6): 657-67.
11. Bory M, Pierron F, Panagides D, et al. Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. *Eur Heart J* 1996; 17: 1015-21.
12. Delacretaz E, Kirshenbaum JM, Friedman PL. Prinzmetal's angina. *Circulation* 2000; 101(11): E107-8.
13. Murase Y, Yamada Y, Hirashiki A, et al. Genetic risk and gene-environment interaction in coronary artery spasm in Japanese men and women. *Eur Heart J* 2004; 25(11): 970-7.
14. Shimokawa H. Cellular and molecular mechanisms of coronary artery spasm: lessons from animal models. *Jpn Circ J* 2000; 64: 1-12.
15. Kaski JC, Crea F, Meran D, et al. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation* 1986; 74: 1255-65.
16. Igawa A, Miwa K, Miyagi Y, et al. Comparison of frequency of magnesium deficiency in patients with vasospastic angina and fixed coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 75(10): 728-31.
17. Hong MK, Park SW, Lee CW, et al. Intravascular ultrasound findings of negative arterial remodeling at sites of focal coronary spasm in patients with vasospastic angina. *Am Heart J* 2000; 140: 395-401.
18. Fujita H, Hiroshi Y, Mitsuhiro Y. Dipyridamole-induced reversible Thallium-201 defect in patients with vasospastic angina and nearly normal coronary arteries. *Clin Cardiol* 2000; 23: 24-30.
19. Teragawa H, Kato M, Kurokawa J, et al. Endothelial dysfunction is an independent factor responsible for vasospastic angina. *Clin Sci* 2001; 101: 707-13.
20. Miller D, Waters DD, Warnica W, et al. Is variant angina the coronary manifestation of a generalized vasospastic disorder? *N Engl J Med* 1981; 304(13): 763-6.
21. Teragawa H, Kato M, Yamagata T, et al. The preventive effect of magnesium on coronary spasm in patients with vasospastic angina. *Chest* 2000; 118: 1690-5.
22. Teragawa H, Ueda K, Matsuda K, et al. Relationship between endothelial function in the coronary and brachial arteries. *Clin Cardiol* 2005; 28(10): 460-6.
23. Bryan RM, You J, Golding EM, et al. Endothelium-derived hyperpolarizing factor: a cousin to nitric oxide and prostacyclin. *Anesthesiology* 2005; 102 (6): 1261-77.
24. Triggle CR, Hollenberg M, Anderson TJ, et al. The endothelium in health and disease — a target for therapeutic intervention. *J Smooth Muscle Res* 2003; 39(6): 249-67.
25. Poredos P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32(5-6): 274-7.
26. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, et al. AT-786 C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation* 1999; 99: 2864-70.
27. Luscher TF, Georg N. Is It All in the Genes? Nitric oxide synthase and coronary vasospasm. *Circulation* 1999; 99: 2855-7.
28. Kawano H, Motoyama T, Ohgushi M, et al. Menstrual cyclic variation of myocardial ischemia in premenopausal women with variant angina. *Ann Intern Med* 2001; 135: 977-80.
29. Chierchia S, Davies G, Berkenboom G, et al. Alpha-adrenergic receptors and coronary spasm: An elusive link. *Circulation* 1984; 69: 8-14.
30. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, et al. Diffuse disorder of coronary vasomotility in patients with coronary spastic angina: Hyperreactivity to the constrictor effects of acetylcholine and dilator effects of nitroglycerin. *JACC* 1996; 27: 45-52.
31. Bertrand ME, Lablanche JM, Tilmant PY, et al. Complete denervation of the heart (autotransplantation) for treatment of severe, refractory coronary spasm. *Am J Cardiol* 1981; 47: 1375-80.
32. Nademanee K, Intarachot V, Josephson MA, et al. Circadian variation in occurrence of transient overt and silent myocardial ischemia in chronic stable angina and comparison with Prinzmetal's angina in men. *Am J Cardiol* 1987; 60: 494-8.
33. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, et al. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-7.

34. Matsui T, Amano M, Yamamoto T, et al. Rho-associated kinase, a novel serine/threonine kinase, as a putative target for small GTP binding protein Rho. *EMBO J* 1996; 15(9): 2208-16.
35. Kimura K, Ito M, Amano M, et al. Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase). *Science* 1996; 273(5272): 245-8.
36. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, et al. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation* 2002; 105(13): 1545-7.
37. Niino N, Nishimura J, Sakihara C, et al. Up-regulation of rho A and rho-kinase mRNAs in the rat myometrium during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 230(2): 356-9.
38. Greijer AE, van der Groep P, Kemming D, et al. Up-regulation of gene expression by hypoxia is mediated predominantly by hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1). *J Pathol* 2005; 206(3): 291-304.
39. Kawano H., Ogawa H. Endothelial function and coronary spastic angina. *Intern Med* 2005; 44(2): 91-9.
40. Lanza GA, De Candia E, Romagnoli E, et al. Increased platelet sodium-hydrogen exchanger activity in patients with variant angina. *Heart* 2003; 89: 935-6.
41. Esterbauer H, Dieber-Rotheneder M, Striegl G, et al. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low-density lipoprotein. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(Suppl): 314S-21.
42. Miwa K, Miyagi Y, Igawa A, et al. Vitamin E deficiency in variant angina. *Circulation* 1996; 94: 14-8.
43. Sugiishi M, Takatsu F. Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation* 1993; 87: 76-9.
44. Miwa K, Fujita M, Miyagi Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol level and smoking modify the prognosis of patients with coronary vasospasm. *Clin Cardiol* 1995; 18(5): 267-72.
45. Козлов Ю.С., Кузнецов С.И., Морева Е.Ю., Бессонова О.А. Диагностика вазоспастической стенокардии: современные подходы. Воронежская областная клиническая больница. Кафедра терапии № 1 ФПК и ППС, 2004. 16 с.
46. Дупляков Д.В. Неинвазивная диагностика спазма коронарных артерий. *Функц ультразвук диаг* 2002; 1: 134-6.
47. Keller KB, Lemberg L. Prinzmetal's angina. *Am J Crit Care* 2004; 13(4): 350-4.
48. Orford J. Coronary artery vasospasm. *Emedicine files*, 2004. <http://www.emedicine.com/med/topic447.htm>.
49. Mohlenkamp S, Eggebrecht H, Ebralidze T, et al. Normal coronary angiography with myocardial bridging: a variant possibly relevant for ischemia. *Herz* 2005; 30(1): 37-47.
50. Gowda RM, Khan IA, Patlola RR, et al. Multivessel coronary spasm during coronary angiography: coronary vasospastic disease. *Int J Cardiol* 2003; 89(2-3): 301-2.
51. Auer J, Berent R, Weber T, et al. Angiographic results of "atypical" chest pain. *Herz* 2002; 27(8): 772-9.
52. Henpler FA. Provocative testing for coronary artery spasm: risk, method and rationale. *Am J Cardiol* 1980; 46: 335-7.
53. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, et al. Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *GACC* 1988; 12: 883-8.
54. Conti CR. Coronary artery spasm: provocative testing. *Clin Cardiol* 1994; 17: 353.
55. Li CC, Tamai H, Xu YS. Ergometrine provocative test for diagnosing variant angina pectoris. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2000; 25(1): 93-4.
56. Cheng T. Ergonovine maleate and beta-blockers for Prinzmetal's angina. *Circulation* 2001; 103(6): E30.
57. Kugiyama K, Miyao Y, Sakamoto T, et al. Glutathione attenuates coronary constriction to acetylcholine in patients with coronary spastic angina. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H264-71.
58. Hayashi Y, Ibe T, Kawato H, et al. Postpartum acute myocardial infarction induced by ergonovine administration. *Intern Med* 2003; 42(10): 983-6.
59. Sueda S, Kohno H, Fukuda H. Clinical and angiographical characteristics of acetylcholine-induced spasm: relationship to dose of intracoronary injection of acetylcholine. *Coron Artery Dis* 2002; 13(4): 231-6.
60. Kijima M. Treatment and prognosis of vasospastic angina. *Nippon Rinsho* 2003; 61(Suppl 5): 159-66.
61. Rutizky B, Girotti AL, Rosenbaum MB. Efficacy of chronic amiodarone therapy in patients with variant angina pectoris and inhibition of ergonovine coronary constriction. *Am Heart J* 1982; 103: 38-43.
62. Frenneaux M, Kaski JC, Brown M, et al. Refractory variant angina relieved by guanethidine and clonidine. *Am J Cardiol* 1988; 62: 832-3.
63. Sueda S, Saeki H, Otani T. Limited efficacy of magnesium for the treatment of variant angina. *J Cardiol* 1999; 34(3): 139-47.
64. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, et al. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation* 2002; 105(13): 1545-7.
65. Waters DD, Miller DD, Szychcic J, et al. Factors influencing the long-term prognosis of treated patients with variant angina. *Circulation* 1983; 68: 258-65.
66. Walling A, Waters D, Miller D, et al. Long term prognosis of patients with variant angina. *Circulation* 1987; 5: 990-7.
67. Costa J, Pereira MA, Correia A, et al. Sudden death and variant angina. *Rev Port Cardiol* 2002; 21(11): 1305-14.
68. Kaku B, Mizuno S, Ohsato K, et al. Plasma endothelin-1 elevation associated with alcohol-induced variant angina. *Jpn Circ J* 1999; 63(7): 554-8.
69. Kim HS, Lee MM, Oh BH, et al. Variant angina is not associated with angiotensin I converting enzyme gene polymorphism but rather with smoking. *Coron Artery Dis* 1999; 10(4): 227-33.
70. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21(17): 1406-32.
71. Serrador A, Roman JA, Duran JM, et al. Successful treatment of vasospastic angina with a coronary stent. *J Invasive Cardiol* 2000; 12(11): 586-8.
72. Cheng TO. Percutaneous coronary intervention for variant angina: balloon vs. stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 56(1): 21.
73. Tanabe Y, Itoh E, Suzuki K, et al. Limited role of coronary angioplasty and stenting in coronary spastic angina with organic stenosis. *JACC* 2002; 39(7): 1120-6.
74. Erne P, Jamshidi P, Juelke P, et al. Brachytherapy: potential therapy for refractory coronary spasm. *JACC* 2004; 44(7): 1415-9.

Поступила 13/01-2006