

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ • REVIEWS

## СПАЗМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

Шевченко Ю.Л., Гудымович В.Г., Мирзахамдамов Ж.М.\*

ФГБУ «Национальный медико-хирургический  
Центр им. Н.И. Пирогова», Москва

DOI: 10.25881/20728255\_2023\_18\_1\_112

**Резюме.** Представлен обзор современных и ретроспективных тенденций в лечении пациентов со спазмом коронарных артерий при ЧКВ и открытых операций на сердце. Применяемые лечебно-диагностические алгоритмы не всегда позволяют решить вопрос о спазме коронарных артерий. Поиск путей уменьшения частоты спазма коронарных артерий является приоритетной задачей. В обзоре рассматриваются частота и факторы развития спазма коронарных артерий, применяемые методы профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** спазм коронарных артерий, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST.

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему является одной из ведущих причин временной нетрудоспособности, инвалидности и смертности населения как в мире, так и в РФ. По данным ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России в 2016 г. в РФ зафиксировано 187240 случаев острого инфаркта миокарда (ИМ) (включая повторный), из них во время госпитализации умерло 33185 пациентов, т.е. 17,7%. Этот же показатель в 2015 г. составил 18,6% (при 188511 зарегистрированных случаях острого ИМ). Представленные данные позволяют говорить о том, что на ИМ приходится около 90% всех острых форм ИБС (87,7 и 90,3% в 2015 и в 2016 г., соответственно), остальное составляют «другие формы острой ИБС» [1].

Спазм коронарных артерий (СКА) является важным патогенетическим фактором вариантной стенокардии и ИБС, а также других форм стенокардии и ОКС. Фактор, ответственный за СКА, очень часто остается неизвестным, и данные ряда исследователей и представленные в литературе клинические наблюдения свидетельствуют о том, что патогенез СКА частично отличается от патогенеза коронарного стеноза, вызванного атеросклерозом. Фактически, выраженный коронарный стеноз часто отсутствует ангиографически у пациентов с вазоспастической стенокардией, особенно у пациентов с многососудистым СКА. Так, по данным Пономаренко И.В., Сукмановой И.А. (2018) ОКС без

## SPASM OF THE CORONARY ARTERIES: MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND POSSIBILITIES FOR ITS CORRECTION

Shevchenko Yu.L., Gudymovich V.G., Mirzakhamdamov Zh.M.\*

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

**Abstract.** The article presents an overview of current and retrospective trends in the treatment of patients with coronary artery spasm during PCI and open heart surgery. The applied diagnostic and treatment algorithms do not always allow to solve the problem of spasm of the coronary arteries. Finding ways to reduce the frequency of coronary artery spasm is a priority. The review considers the frequency and factors of development of coronary artery spasm, the methods of prevention and treatment used.

**Keywords:** spasm of the coronary arteries, ischemic heart disease, STEMI.

атеросклеротического поражения коронарного русла («чистые» артерии) наблюдаются до 7% у пациентов моложе 45 лет [2–4].

Описанная еще в 1959 г. американским кардиологом М. Принцметалом «вариантная форма стенокардии» на протяжении многих десятилетий сохраняет некоторую «загадочность» в плане как диагностики, так и ее лечения. СКА может вызывать острую ишемию и проявляться в любом спектре: от стабильной стенокардии до ОКС. В сообщении М. Принцметала (32 наблюдения вариантная стенокардия, связанная с транзиторным подъемом сегмента ST, появлялась у пациента в состоянии покоя или при обычной активности, но не вызывалась физической нагрузкой. Из 32 обследованных пациентов у 12 развился ИМ. Поскольку патологоанатомическое исследование подтвердило, что коронарный атеросклероз был общим для обеих форм стенокардии, спонтанный сосудистый гипертенус или СКА были предложены в качестве причин вариантной стенокардии [5].

СКА представляется многофакторным заболеванием, но не связанным с традиционными факторами риска для коронарной болезни сердца. Его диагноз имеет важное терапевтическое значение, поскольку антагонисты кальция, а не  $\beta$ -блокаторы, являются краеугольным камнем медикаментозного лечения. Прогноз обычно считается благоприятным; однако часто наблюдаются повторяющиеся приступы стенокардии. СКА может

\* e-mail: westwoodjsr@gmail.com

быть вовлечен во многие клинические сценарии, такие как стабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, ОКС, аритмия или обмороки [6].

Распространенность СКА более высока в возрасте от 40 до 70 лет и имеет тенденцию к снижению после 70 лет. Распространение варьирует по всему миру, при этом самая высокая заболеваемость отмечена у японского населения по сравнению с западным. Кроме того, частота множественных спазмов, отмеченных при провокационном тестировании, также выше у японцев (23%), чем у представителей европеоидной расы (7,5%). Исследование, проведенное в Германии, показало, что у каждого четвертого пациента с подозрением на ИБС не было поражений коронарных артерий; из этих пациентов, протестированных с ацетилхолином, у 50% было подтверждено, что это связано с СКА [7].

Наиболее подверженными развитию СКА являются пожилые курильщики с дислипидемией, семейным анамнезом ИБС и сопутствующим коронарным эпикардиальным стенозом. Также факторами риска по данным исследования были: женский пол и умеренно выраженные поражения коронарных эпикардиальных артерий, которые коррелировали с паттерном диффузного спазма. Следует отметить, что выявлена лучшая 5-летняя выживаемость у пациентов с паттерном диффузного спазма по сравнению с пациентами с фокальным паттерном спазма [8].

Эпидемиологические данные показывают большие различия в распространенности СКА в разных странах. Например, частота СКА у японцев выше, чем у жителей западных стран, а диагноз вариантной стенокардии среди пациентов со стенокардией, направленных в японские медицинские учреждения, ставится в высоком процентном соотношении, 40%. Кроме того, частота множественных спазмов ( $\geq 2$  спастических коронарных артерий) при провокационном тестировании у тайваньцев (19,3%) и японцев (24,3%) заметно выше, чем у европеоидов (7,5%). В Восточной Азии, а также в западных странах СКА чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Большинство пациентов с СКА находятся в возрасте от 40 до 70 лет, а распространенность имеет тенденцию к снижению после 70 лет. Предыдущие азиатские исследования пациентов без обструктивной болезни коронарных артерий показали, что распространенность СКА составляет около 50% у пациентов со стенокардией и 57% у пациентов с ОКС [9]. Аналогичные результаты были получены в исследовании, проведенном в Германии. Следует отметить, что диагноз СКА зависит от коронароангиографии и нагрузочных проб, которые интерпретируются в разных клиниках неоднозначно. Премедикация спазмолитическими препаратами, такими как нитроглицерин или антагонисты кальция, и ежедневные или ежемесячные колебания активности заболевания могут привести к невозможности диагностировать СКА [10]. Таким образом, несмотря на наличие расовых различий в коронароконстрикторной

реакции, распространенность СКА в разных популяциях еще предстоит определить [7].

У пациентов со СКА часто наблюдаются 3–6-месячные кластеры повторяющихся приступов, разделенных относительно бессимптомными периодами. Возникающая во время этих эпизодов ишемия миокарда может привести к клиническим осложнениям различной степени тяжести, включая острый ИМ, острую сердечную недостаточность и кардиогенный шок. Ведение тяжелых и рецидивирующих приступов желудочковых тахикардий представляет собой сложную задачу, в последних кардиологических руководствах отсутствует конкретная рекомендация по фармакологической стратегии (инотропные/вазопрессорные средства), которую следует применять в этой острой клинической ситуации [11].

### Механизмы развития СКА

Патогенез СКА остается многофакторным. Первоначально считалось, что вегетативная нервная система играет важную роль в его развитии. Однако позже выяснилось, что эндотелиальная дисфункция, нагрузка окислительного стресса, дефицит магния и респираторный алкалоз, генетические факторы также вносят свой вклад в патогенез СКА [12]. В литературе выделяют несколько механизмов, которые могут быть в той или иной степени задействованы в развитии СКА.

**Генетические факторы.** Не обнаружено прямой генетической связи между СКА и генетическим полиморфизмом, однако у пациентов со СКА наблюдаются мутации или полиморфизм в гене эндотелиальной NO-синтазы и гене параоксоназы I. Также были описаны другие генетические мутации в адренергических и серотонинергических рецепторах, ангиотензинпревращающем ферменте и воспалительных цитокинах [12].

**Гиперсократимость гладкомышечных клеток:** усиленное фосфорилирование легкой цепи миозина играет центральную роль в СКА. Чувствительный к гидроксифасудилу Rho-киназный путь может быть ответственным за усиленное фосфорилирование легкой цепи миозина. Таким образом, ингибитор Rho-киназы потенциально может ингибировать вазоспастическую активность. Дальнейшие исследования показали другие пути, которые могут влиять на СКА, например, у мышей с мутацией K или с выпадением SUR2 K. Было показано, что потеря функции K-каналов вызывает гиперконтракцию гладкомышечных клеток при отсутствии атеросклеротического заболевания [13].

**Влияние вегетативной нервной системы.** Увеличение как парасимпатической, так и симпатической активности играет роль в индуцировании СКА (ночная активация парасимпатической нервной системы, выработка ацетилхолина, снижение тонуса блуждающего нерва с всплеском адренергической активности). Некоторые клинические исследования также показали, что повышенный уровень катехоламинов также может

индуцировать СКА. Однако, взаимосвязь вегетативной нервной системы со СКА сложна и все еще исследуется [12; 13].

**Эндотелиальная дисфункция** за счет нарушения эндотелиальной синтазы оксида азота (NO) и снижения высвобождения NO могут приводить к развитию СКА [12; 14].

**Окислительный стресс и воспаление** оказывают отрицательное влияние на состояние сосудистой стенки. Активные формы кислорода (АФК) при воспалении вызывают повреждение эндотелия и вазоконстрикцию, приводя к дисфункции и ремоделированию сосудов. Воспаление при СКА гистологически может проявляться инфильтрацией тучными клетками, лимфоцитами. Имеются данные о наличии тучных клеток в месте развития СКА, в адвентиции и в бляшках коронарных артерий у пациентов со СКА. Исследования выявили у пациентов со СКА высокий уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и повышенный уровень остаточного липопротеина в сыворотке крови как значимые факторы риска развития ВСА [2; 8; 15; 16]. Во многих случаях активация системного воспаления при ОКС является первичной, а не реакцией на повреждение миокарда, определяя интенсивность его прогрессирования [17].

**Липопротеинемия** может быть как отдельным фактором, так и влиять на прогноз пациентов со СКА после введения блокаторов кальциевых каналов. Высокий уровень холестерина и липопротеинов высокой/низкой плотности может быть непосредственно связан со СКА. Например, была выявлена положительная корреляция между СКА, общим холестерином и липопротеинами низкой плотности [18].

**Непосредственные эндоартериальные манипуляции при ангиопластике и стентировании** также могут приводить к развитию СКА, причем весьма стойкому и требующему даже повторного вмешательства [19] причинами возникновения могут быть как механическое воздействие на сосуд и его реакция, так и в результате воздействия покрытия стента, характер просвета после стентирования [20] и другие.

Отдельного внимания заслуживает развитие СКА после открытых коронарных вмешательств (АКШ). Периоперационный СКА в неманипулируемой коронарной артерии после АКШ представляет собой тяжелое или летальное состояние, о котором редко сообщают, что заслуживает пристального внимания клиницистов [21]. Среди пациентов, перенесших АКШ, СКА является известным осложнением с частотой 1–8% [22; 23]. Довольно редко у пациентов со СКА после АКШ в неманипулируемой коронарной артерии документируют ангиографически в периоперационном периоде [23]. Вследствие этого, вероятно, весьма большому количеству пациентов мужского пола после АКШ пришлось бы пройти ЧКВ [24]. Хотя на сегодняшний день этиология СКА после АКШ до сих пор точно не определена, неко-

торые послеоперационные факторы наиболее значимо влияют на развитие СКА, включая травму сосудов, активацию тромбоцитов, высокий локальный уровень калия [25].

### Диагностика СКА

Существует большая вариабельность симптоматики СКА. Если он длится достаточно долго, это может привести к стенокардии и даже ИМ. Однако короткие эпизоды СКА, которые остаются незамеченными, поскольку не вызывают никаких симптомов, могут привести к безболевой ишемии миокарда или вызвать опасные для жизни аритмии, приводящие к внезапной смерти. Частота бессимптомной ишемии миокарда более 2 раза выше, чем при симптоматической ишемии и ИБС, связанная со СКА, включает широкий спектр ишемии миокарда, включая безболевую ишемию миокарда, стабильную стенокардию, нестабильную стенокардию, острый ИМ и внезапную смерть. СКА может быть вызван физической нагрузкой, особенно утром у некоторых пациентов, и может проявляться депрессией сегмента ST, что позволяет предположить, что спастические артерии являются аномальными, поскольку нормальные коронарные артерии должны расширяться в ответ на нагрузку [10].

У пациентов с гемодинамически незначимым стенозированием коронарных артерий симптомы могут появляться при физической или эмоциональной нагрузке, которая незначительно превышает потребность миокарда в кровоснабжении; при значимом стенозировании усугубление ишемии миокарда может возникать в состоянии покоя, как новый феномен, свидетельствующий о нестабильном течении ИБС, при этом появление ишемии на ЭКГ может трактоваться как проявление вазоспастической стенокардии [6; 26].

СКА остается редко диагностируемым, и провокационные тесты проводятся редко. Диагноз СКА в большинстве случаев основывается на наличии ответа на инфузию нитратов — купирование стенокардии, связанной с преходящими ишемическими изменениями ЭКГ из-за СКА, либо спонтанного, либо индуцированного ацетилхолином, эргоновином или гипервентиляцией [27].

Диагноз СКА включает три составляющие: классические клинические проявления СКА; документирование ишемии миокарда во время спонтанных эпизодов; демонстрацию СКА. Золотой стандарт диагностического подхода — инвазивная коронарная ангиография для прямой визуализации СКА с использованием ацетилхолина, эргоновина или метилэргоновина в качестве провокационного стимула [6; 28].

Первым и основным методом, позволяющим заподозрить ишемические изменения, в том числе и на фоне возникшего СКА, является ЭКГ, которая должна быть зарегистрирована во время эпизода. Изменения, которые можно увидеть, представляют собой элевацию

ST, соответствующую окклюзии виновного поражения с депрессией ST в контралатеральных отведениях. В ряде случаев в смежных отведениях можно увидеть только депрессию ST. Другие находки на ЭКГ могут включать развитие отрицательных зубцов T в зоне поражения во время восстановления после ишемии и развитие отрицательных зубцов U во время активного спазма. Диагноз можно поставить, если во время эпизода СКА пациент получил быстродействующие нитраты, которые нивелировали изменения ЭКГ. О развитии СКА могут свидетельствовать и зарегистрированные нарушения ритма (желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия и др., [9]).

Проводилось изучение влияния типов вазомоторной реакции и развития СКА у пациентов путем индукции с помощью ацетилхолинового теста у 4644 больных типичной стенокардией, но без ангиографически значимого поражения коронарных артерий (стеноз <50%). Они выделили четыре типа вазомоторной реакции: нормальная вазомоторная функция (без стенокардии, без ишемических ЭКГ-изменений, без вазоконстрикции), микроваскулярный спазм (стенокардия с вазоконстрикцией <75%, купируемая инфузией нитроглицерина), эпикардиальный спазм (стенокардия с вазоконстрикцией  $\geq 75\%$ ) и ацетилхолиновый тест неубедительный (вазоконстрикция и/или ЭКГ-изменения, но нет стенокардии). При документировании рецидивов стенокардии у пациентов в дальнейшем в течение 5 лет авторы выявили, что она рецидивировала у 7,9% пациентов и в 2 раза чаще наблюдалась при аномальных (II, III и IV) типах вазомоторной функции (соответственно, 5,4; 9,8; 10,9 и 8,2%) [4; 14; 15; 46].

Случаи с начальными признаками СКА обычно демонстрируют острую гипертензию, а у некоторых пациентов (8%) вероятно преходящее повышение сегмента ST на 2 мм или более на ЭКГ, что признано наиболее важным диагностическим критерием для СКА [12].

Вторым этапом при развитии СКА является биохимическое исследование на высвобождение сердечных биомаркеров (тропонин I или C и креатининкиназу). Однако, динамика этих биомаркеров не всегда подтверждает наличие СКА [28].

Коронарная компьютерная ангиография (ККТА) в последнее время также используется с целью оценки визуализационных признаков коронароспазма. Изучена возможность применения этого метода в диагностике СКА. Авторами была проведена двойная ККТА: без сосудорасширяющего средства («базовый КТ») и с непрерывной внутривенной инфузией нитратов («нитрат КТ»). Для выявления больных с истинным СКА выполняли катетеризированный эргоновиновый провокационный тест. Положительные результаты СКА при провокационном тесте выявлены у 55,8% пациентов, причем, относительно больший процент СКА был представлен диффузным типом [29].

Использование перфузионной сцинтиграфии также является одним из этапов постановки диагноза СКА.

Проведение исследования с использованием провокационных проб может помочь в определении групп пациентов с высокой восприимчивостью к ишемии миокарда во время физических нагрузок или фармакологических стресс-тестов из-за снижения резерва коронарного кровотока. Неоднородный ответ на эндогенный аденозин может способствовать нарушениям сцинтиграфической перфузии и ишемии миокарда во время физической нагрузки у подгруппы пациентов с СКА [30].

Коронарная ангиография с провокационным тестом является единственным окончательным методом, который может подтвердить СКА. Спровоцированная СКА определяется как сужение просвета на 50% и более с сопутствующей клинической картиной и изменениями на ЭКГ. Затем следует интракоронарное введение нитроглицерина для устранения вазоспастических изменений в сосуде [31]. В настоящее время в США метилэргонин (форма эргоновина) и ацетилхолин используются в провокационных тестах, вызывающих СКА с эндотелиальной дисфункцией [32].

Одним из интересных методов, на наш взгляд, способных фиксировать изменения при СКА, является ЭКГ из венечного синуса [14; 15] которая по сравнению со стандартной поверхностной ЭКГ позволяет с гораздо более высокой точностью определить степень и локализацию ишемии миокарда при эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. Помещение воспринимающих электродов непосредственно внутрь сердца позволяет исключить влияние факторов, искажающих результирующий график поверхностной ЭКГ: особенностей расположения изменений в миокарде (например, в правом желудочке, предсердиях), рубцовых и дистрофических поражений сердечной мышцы, нарушений ритма и проводимости, конституциональных особенностей строения тела пациента, в том числе ожирения высоких степеней [15]. Вероятно, сочетание ЭКГ из венечного синуса и провокационных проб может более точно выявлять СКА у больных.

Тесты на провокацию спазма эргоновином и ацетилхолином применяются в рентгенэндоваскулярных лабораториях катетеризации сердца наиболее часто. Эргоновин действует через серотониновые рецепторы, тогда как ацетилхолин действует через мускариновые холинорецепторы. Различные медиаторы могут вызывать различные коронарные реакции. Однако имеется несколько сообщений о коронарном ответе между эргоновином и ацетилхолином у одних и тех же пациентов [31]. Ацетилхолин сверхчувствителен для женщин; спазм, вызванный эргоновином, является фокальным и проксимальным, тогда как спазм, вызванный ацетилхолином, является диффузным и дистальным. Следует использовать оба теста в качестве дополнительных в клинике, потому что эргоновин и ацетилхолин имеют самоограничение, чтобы вызвать СКА в повседневной жизни. Максимальные фармакологические дозы,

способы введения и ангиографическое положительное определение заметно различаются для каждого учреждения в мире. Многие специалисты рекомендуют фармакологические тесты провокации спазма как класс I в рекомендациях для пациентов с вазоспастической стенокардией во всем мире [31; 34].

### Медикаментозные и немедикаментозные корректоры СКА

Предложен ряд терапевтических подходов: высокие дозы блокаторов кальциевых каналов, нитратов, средств, открывающих калиевые каналы (никорандил) и ингибиторов ро-киназы (фасудил) [27].

Основой лечения пациентов со СКА, прежде всего, являются изменения образа жизни, отказ от вазоспастических средств и фармакотерапия, такая как блокаторы кальциевых каналов, нитраты, статины, аспирин, антагонисты альфа1-адренорецепторов, ингибиторы ро-киназы или никорандил [6; 31].

Целью лечения СКА является контроль боли в груди и предотвращение сердечного приступа. Лечение СКА в клинической практике в значительной степени зависит от нитратов, блокаторов кальциевых каналов и статинов [23]. Нитроглицерин мог расслабить гладкую мускулатуру и последующее купирование спазматической боли. У пациентов, получавших нитроглицерин, наблюдалось снижение артериального давления, поскольку он мог служить сосудорасширяющим средством, открывающим кровеносные сосуды для улучшения кровотока. На сегодняшний день основными являются три препарата блокатора кальциевых каналов: нифедипин, верапамил и дилтиазем. Они являются важным дополнением в лечении спазмов, контроле артериального давления и аритмии. Блокаторы кальциевых каналов благотворно влияют на снабжение миокарда кислородом у пациентов со СКА, а также применимы для профилактики классической стенокардии напряжения, вызванной фиксированной обструкцией [16]. В сравнительном исследовании, посвященном эффективности дилтиазема по сравнению с его комбинацией с нитратами, комбинация дилтиазема и нитратов не превосходила дилтиазем в снижении смертности и сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет наблюдения у пациентов со СКА, несмотря на тот факт, что комбинация способствовала улучшению функции эндотелия и облегчению симптомов СКА [29]. В этом исследовании СКА показал полный регресс, что было подтверждено ангиографическим исследованием, которое было проведено через 5 мин. после транскатетерной инфузии нитроглицерина.

Однако, ответы на лечение СКА нитроглицерином и антагонистами кальциевых каналов могут быть разными. Так, примерно в 10% случаев СКА может быть рефрактерным к оптимальной терапии сосудорасширяющими средствами и может потребовать очень высоких доз антагонистов кальция/нитратов, чтобы справиться с вазоспастической «бурей» [27].

Катехоламины, наиболее широко используемые инотропные средства у пациентов с кардиогенным шоком, могут усиливать вазоспазм. Кроме того, эти препараты оказывают хронотропное, проаритмическое и прямое токсическое действие на миоциты, могут повышать потребление кислорода миокардом и индуцировать коронарную гипоперфузию, что еще больше усугубляет несоответствие доставки/потребления кислорода при СКА [27].

Современным препаратом, который повышает контрактильность миокарда, обладая, в то же время, вазодилатирующим эффектом, является левосимендан — кальциевый сенсibilизатор и АТФ-зависимый открыватель калиевых каналов, который был разработан как инодилатирующий препарат для лечения острой сердечной недостаточности. В отличие от других инотропных препаратов, он обладает некоторыми уникальными характеристиками с точки зрения механизма действия, фармакодинамических свойств и гемодинамических эффектов [35; 36]. Левосимендан не повышает уровень внутриклеточного кальция, но избирательно связывается с насыщенным кальцием сердечным тропонином С, повышая чувствительность миофиламентов к кальцию [36]. Таким образом, вызванное левосименданом улучшение сокращения миокарда не связано с увеличением потребления кислорода. Открывая АТФ-чувствительные калиевые каналы в сосудистой сети, он также вызывает вазодилатацию и увеличивает тканевую перфузию во всех артериальных и венозных сосудистых сегментах, включая коронарные артерии [36].

Немедикаментозными стратегиями при развитии СКА являются селективная имплантация коронарного стента, аортокоронарное шунтирование с денервацией сердца и блокада левого звездчатого ганглия [27; 33].

### Возможности применения коронарных вазодилататоров и их эффективность во время выполнения ЧКВ у больных ОКС

Развитие СКА, как возникшее ранее, так и в ответ на коронарное вмешательство, требует принятия решения и использования медикаментозных средств. Наиболее широко применяемым является нитроглицерин, который по частоте использования, фактически является некоторым «стандартом» интракоронарной антиспастической терапии. Однако, возможны и другие схемы интракоронарного использования вазодилататоров. Так, введение верапамила или аденозина значительно улучшает коронарный кровоток после ЧКВ при ОКС. Коронарный кровоток и WMI (Wall motion index) существенно не различались между верапамилем и аденозином, но верапамил был связан с развитием временной блокады сердца [37].

У пациентов с ИМпST, получавших ЧКВ и ТА, дополнительное интракоронарное введение аденозина, но не нитропруссиды, приводило к значительному улучшению MVO (microvascular obstruction), по оценке STR (ST-segment resolution) [38].

Рутинное применение сосудорасширяющих средств у пациентов с ОКС или другим группам пациентов, подвергающихся ЧКВ, в настоящее время не могут быть рекомендованы. Однако в случае отсутствия рефлюкса после ЧКВ следует ввести интراكоронарно аденозин или верапамил. Интراكоронарное введение аденозина улучшало ЭКГ и ангиографические результаты у пациентов, перенесших первичное ЧКВ, и, по-видимому, было связано с более благоприятным клиническим течением [39].

Изучая влияние интراكоронарного введения эптифибатида с интراكоронарными вазодилататорами через катетер для аспирации тромба по сравнению с одной только аспирацией тромба на снижение риска no-reflow при остром ИМ с подъемом ST (STEMI) с диабетом и высокой тромботической нагрузкой, показали существенные преимущества сочетанного использования препаратов [40].

Использование сосудорасширяющих средств для лечения no-reflow было впервые описано Вильсоном и соавт. в 1989 г., которые сообщили о положительном ответе на папаверин у одного пациента. С этого времени было исследовано влияние нескольких различных вазодилататоров на лечение no-reflow. Чтобы понять потенциальную роль и ограничения вазодилататоров в предотвращении no-reflow и перипроцедурного повреждения миоцитов. Патогенез микрососудистой дисфункции, приводящей к no-reflow, сложен. Спазм микрососудов, дистальная эмболизация атеромы и тромба, эмболизация дистального русла тромбоцитами и лейкоцитами, набухание эндотелия, отек тканей, сдавливающий микроциркуляторное русло, окислительный стресс и воспаление — все это может играть определенную роль [41].

Многочисленные механизмы, способствующие развитию no-reflow делает вероятным, что одна терапевтическая стратегия будет лишь частично эффективна для предотвращения или лечения no-reflow. На фоне острого ИМ нарушение микроциркуляторного русла и окружающих тканей вследствие длительной ишемии играют заметную роль, тогда как при АКШ преобладающим механизмом является дистальная атероэмболия [42]. Эта вариация лежащая в основе патофизиологии повышает вероятность того, что терапевтическая стратегия, успешная в одном клиническом сценарии, не обязательно может быть эффективной в других. Опыт предыдущих клинических испытаний показывает, что это так. Например, было показано, что дистальные защитные устройства от эмболизации сохраняют функциональность дистального русла и уменьшают повреждение миоцитов во время вмешательств шунтирование, но не при первичном ЧКВ. Было показано, что антагонисты гликопротеина IIb/IIIa у пациентов с ОКС сохраняют функцию микроциркуляторного русла, уменьшают перипроцедурное повреждение миоцитов и улучшают клинические исходы, в то время как их использование

у пациентов, перенесших вмешательство АКШ, не ассоциировалось со значительными преимуществами. Несмотря на то, что есть основания ожидать, что сосудорасширяющие средства могут быть полезны при лечении no-reflow, их эффективность может варьировать в зависимости от различных клинических ситуаций и оптимального их выбора [43].

В литературе встречаются сообщения об использовании милринона у пациентов со стойким рецидивирующим СКА после ангиопластики и стентирования коронарных артерий [19].

Одним из препаратов выбора для интراكоронарного введения является левосимендан, схема применения которого отработана при выполнении АКШ и показала хорошие результаты при ОКС, проявляющемся ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST или нестабильной стенокардией. Интراكоронарное введение левосимендана ассоциировалось с быстрым улучшением интраоперационной гемодинамики и сократительной способности сердца [44].

Стратегия лечения пациентов с ИБС и, особенно, с СКА, в оптимальном варианте, должна разрабатываться «сердечной командой», состоящей из кардиолога, рентгеноваскулярного хирурга, кардиохирурга и анестезиолога-реаниматолога [45]. Одним из немаловажных преимуществ ее функционирования является возможность получения опыта и его систематизация, улучшающих как профессиональные навыки всего персонала, так и способствует обмену знаниями по смежным специальностям. При подозрении на СКА сердечная команда — эффективный вариант организации совместной работы врачей различных специальностей, а целесообразность внедрения мультидисциплинарного подхода у больных с СКА становится все более очевидной по мере совершенствования, разработки и внедрения различных применяемых методов обследования и лечения СКА, а также постоянного расширения доказательной базы [45; 47].

## Заключение

Таким образом, развитие СКА является весьма частой патологической реакцией коронарного русла. Диагностика ее трудна и основывается на комплексной оценке как клинических данных, так и применении различных диагностических инструментальных и лабораторных методов, среди которых основополагающим является рентгеноваскулярный. Медикаментозная терапия нитропрепаратами и блокаторами кальциевых каналов применяется наиболее часто и в большинстве случаев позволяет купировать ангиоспазм. В качестве альтернативы данным препаратам при возникновении осложнений может быть использован левосимендан. Возникновение СКА при манипуляциях на коронарных артериях требует использования интراكоронарной инфузии препаратов, блокирующих спазм гладкомышечной мускулатуры артериол.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).****ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Ogryzko E.V., Ivanova M.A., Odinetz A.V. et al. Динамика заболеваемости взрослого населения острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них в Российской Федерации в 2012–2017 гг. // Профилактическая медицина. — 2019. — №22(5). — С.23–26. [Ogryzko EV, Ivanova MA, Odinetz AV, et al. Dynamics of morbidity in the adult population with acute forms of coronary heart disease and mortality from them in the Russian Federation in 2012–2017. Preventive medicine. 2019; 22(5): 23–26. (In Russ.)]
- Soejima H, Irie A, Miyamoto S, Kajiwara I, et al. Preference toward a T-helper type 1 response in patients with coronary spastic angina. *Circulation*. 2003; 107: 2196–2200.
- Okumura K, Yasue H, Horio Y, et al. coronary spasm in patients with variant angina: a study with intracoronary injection of acetylcholine. *Circulation*. 1988; 77: 535–542.
- Пономаренко И.В., Сукманов И.А. Клинико-гемодинамические характеристики пациентов с острым коронарным синдромом молодого возраста // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. — 2018. — №1. — С.14–20. [Ponomarenko IV, Sukmanov IA. Clinical and hemodynamic characteristics of patients with acute coronary syndrome of young age. Complex problems of cervicovascular diseases. 2018; 1: 14–20. (In Russ.)]
- Beijk MA, Vlastra WV, Delewi R, van de Hoef TP, Boekholdt SM, Sjaun KD, Piek JJ. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: a focus on vasospastic angina. *Neth Heart J*. 2019; 27(5): 237–245.
- Picard F, Sayah N, Spagnoli V, et al. Vasospastic angina: A literature review of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019; 112(1): 44–55. doi: 10.1016/j.acvd.2018.08.002.
- Matta A, Bouisset F, Lhermusier T, et al. Coronary artery spasm: new insights. *J Interv Cardiol*. 2020; 2020: 5894586.
- Sato K, Kaikita K, Nakayama N, et al. Coronary Vasomotor Response to Intracoronary Acetylcholine Injection, Clinical Features, and Long-term Prognosis in 873 Consecutive Patients With Coronary Spasm: Analysis of a Single-Center Study Over 20 Years. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2(4): e000227.
- Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of vasospastic angina patients who survived out-of-hospital cardiac arrest: multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011; 4: 295–302.
- Ogawa H, Akasaka T, Hattori R, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version. *Circ J*. 2010; 74: 1745–1762.
- Moltrasio M, Cosentino N, Conte E, et al. Treatment of refractory vasospastic angina complicated by acute pulmonary oedema with levosimendan: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2019; 3(1): ytz002. doi: 10.1093/ehjcr/ytz002.
- Yasue H, Mizuno Y, Harada E. Coronary artery spasm — clinical features, pathogenesis and treatment. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2019; 95(2): 53–66.
- Gaetano Antonio Lanza, Giulia Careri, Filippo Crea Mechanisms of Coronary Artery Spasm. *Circulation*. 2011; 124: 1774–1782. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037283.
- Шевченко Ю.Л., Ермаков Д.Ю. Электрокардиография из венозного синуса. М.: Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова. 2022. — 136 с. [Shevchenko YuL, Ermakov DYu. Electrocardiography from the coronary sinus. M., 2022. 136 p. (In Russ.)]
- Hung MJ, Cherng WJ, Yang NI, Cheng CW, Li LF. Relation of high-sensitivity C-reactive protein level with coronary vasospastic angina pectoris in patients without hemodynamically significant coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005; 96: 1484–1490.
- Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, et al. Inflammatory and Cholesterol Risk in the FOURIER Trial. *Circulation*. 2018; 138(2): 131–140. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034032.
- Nedeljkovic MA, Ostojic MC, Beleslin BD, et al. Ergonovine-induced changes of coronary artery diameter in patients with nonsignificant coronary artery stenosis: relation with lipid profile. *Herz*. 2007; 32(4): 329–35.
- Singh A, Arya RC, Mohan B. Milrinone infusion: a therapeutic option in coronary vasospasm after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Ann Card Anaesth*. 2009; 12(1): 67–70. doi: 10.4103/0971-9784.45017.
- Takei Y, Mori H, Sone H, Tashiro K, Sasai M, Sato T, Suzuki H. Polygon-like luminal configuration captured by intracoronary optical frequency domain imaging of a spontaneous coronary spasm in an ST-elevation myocardial infarction patient. *Coron Artery Dis*. 2019; 30(4): 314–315. doi: 10.1097/MCA.0000000000000728.
- Yunpeng B, Yiming B, Nan J, et al. Perioperative coronary artery spasm after off-pump coronary artery bypass grafting in the non-manipulated coronary artery. *BMC Cardiovascular Disorders*. 22; 166(2022).
- Carneiro JD, Lima JA, Simões RM, Stolf NA. Coronary-artery spasm after coronary artery bypass graft surgery without extracorporeal circulation: diagnostic and management. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010; 25(3): 410–4.
- He GW, Taggart DP. Spasm in arterial grafts in coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*. 2016; 101(3): 1222–9.
- Spirito A, Gragnano F, Corpataux N, et al. Sex-based differences in bleeding risk after percutaneous coronary intervention and implications for the academic research consortium sawam high bleeding risk criteria. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10(12): e021965.
- Mehta PK, Thobani A, Vaccarino V. Coronary artery spasm, coronary reactivity, and their psychological context. *Psychosom Med*. 2019; 81(3): 233–6.
- Митьковская Н.П., Ласкина О.В., Тифи П. Нестабильная стенокардия или нестабильные коронарные синдромы? // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. — 2020. — Т.4. — №1. — С.816–849. [Mitkovskaya NP, Laskina OV, Tifi P. Unstable angina or unstable coronary syndromes? Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks. 2020; 4(1): 816–849. (In Russ.)]
- Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. The who, what, why, when, how and where of vasospastic angina. *Circ J*. 2016; 80: 289–298.
- Ong P, Athanasiadis A, Hill S, et al. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients With Acute Coronary Syndrome). Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 523–527.
- Jae YP, Eun-Ju K, Moo HK, et al. Assessment of coronary spasms with transluminal attenuation gradient in coronary computed tomography angiography. *PLoS One*. 2022; 17(7): e0271189. doi: 10.1371/journal.pone.0271189.
- Inobe Y, Kugiyama K, Morita E, et al. Role of adenosine in pathogenesis of syndrome X: assessment with coronary hemodynamic measurements and thallium-201 myocardial.
- Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Ochi N, Kawada H, Hayashi Y, Uraoka T. Induction of coronary artery spasm by two pharmacological agents: comparison between intracoronary injection of acetylcholine and ergonovine. *Coron Artery Dis*. 2003; 14: 451–457.
- JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J*. 2014; 78(11): 2779–801. doi: 10.1253/circj.cj-66-0098.
- Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э. Стенозная хирургия / Под ред. Ю.Л. Шевченко, О.Э. Карпова. — М.: ДПК Пресс, 2020. — 368 с. [Shevchenko YuL, Karpov OE. Stent surgery. Yu.L. Shevchenko, O.E. Karpov, editors. M.: DPK Press, 2020. 368 p. (In Russ.)]
- Shozo S, Hiroaki K, Takaaki O, et al. Overview of the pharmacological spasm provocation test: Comparisons between acetylcholine and ergonovine. *J Cardiol*. 2017; 69(1): 57–65. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.09.012.
- Еременко А.А., Рыбка М.М. Противоишемические и кардиопротекторные эффекты левосимендана // Вестник интенсивной терапии. — 2016. — 4. — 27–33. [Eremenko AA, Rybka MM. Anti-ischemic and cardioprotective effects of levosimendan. Herald of Intensive Care. 2016; 4: 27–33. (In Russ.)]
- Nieminen MS, Buerke M, Cohen-Solal A, et al. The role of levosimendan in acute heart failure complicating coronary syndrome: a review and expert consensus opinion. *Int J Cardiol*. 2016; 218: 150–157.
- Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Kunadian B, Graham J, Wright RA, Hall JA, Sutton A, de Belder MA. *Heart*. 2006; 92(9): 1278–84. doi: 10.1136/hrt.2005.075077.
- Niccoli G, Rigattieri S, De Vita MR, et al. Open-Label, Randomized, Placebo-Controlled Evaluation of Intracoronary Adenosine or Nitroprusside

- After Thrombus Aspiration During Primary Percutaneous Coronary Intervention for the Prevention of Microvascular Obstruction in Acute Myocardial Infarction: The REOPEN-AMI Study (Intracoronary Nitroprusside Versus Adenosine in Acute Myocardial Infarction). *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2013; 6(6): 580-589. doi: 10.1016/j.jcin.2013.02.009.
38. Grygier M, Araszkievicz A, Lesiak M, Grajek S. Effect of New Method of Intracoronary Adenosine Injection during Primary Percutaneous Coronary Intervention.
39. Hamza M, Elgendy I. Intracoronary eptifibatid with vasodilators to prevent no-reflow in diabetic STEMI with high thrombus burden. A randomized trial. *Rev Esp Cardiol*. 2021; 75(9): 701-776. doi: 10.1016/j.rec.20-21.10.012.
40. Huang X, Zheng W, Zhao XD, et al. CHA2DS2-VASc score predicts the slow flow/no-reflow phenomenon in ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(21): e26162.
41. Caiazzo G, Musci RL, Frediani L, et al. State of the Art: No-Reflow Phenomenon. *Cardiol Clin*. 2020; 38(4): 563-573.
42. Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, et al. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10(3): 215-223.
43. Marinov V, Karanovic N, Carev M, et al. Intracoronary administration of levosimendan in patients with acute coronary syndromes and decreased left ventricular ejection fraction undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Signa Vitae*. 2017; 13(2): 25-28.
44. Петросян К.В. Мультидисциплинарный подход в формате Heart Team — вектор оптимизации лечения пациентов с поражениями коронарного русла // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2018. — Т.60. — №4. — С.287-293. doi: 10.24022/0236-2791-2018-60-4-287-293. [Petrosyan KV. A multidisciplinary approach in the Heart Team format is a vector for optimizing the treatment of patients with coronary lesions. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2018; 60(4): 287-293. doi: 10.24022/0236-2791-2018-60-4-287-293. (In Russ.)]
45. Eun ML, Man HC, Hong SS, et al. Impact of vasomotion type on prognosis of coronary artery spasm induced by acetylcholine provocation test of left coronary artery. *Atherosclerosis*. 2017; 257: 195-200. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.015.
46. Holmes DR, Rich JB, Zoghbi WA, Mack MJ. The heart team of cardiovascular care. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 61(9): 903-7. doi:1016/j.jacc.2012.08.1034.