

Ю.П. Мелень¹, М.П. Ігнацевич²,
В.А. Скибчик³

¹Комунальне некомерційне підприємство «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова»

²КНП «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр»

³Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

ОСОБЛИВОСТІ СТЕНОКАРДІЇ В ПАЦІЄНТІВ БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО УРАЖЕННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

Резюме. У статті описано основні механізми виникнення ішемії міокарда і появи нападів стенокардії в пацієнтів без обструктивного ураження коронарних артерій (ischemic non-obstructive coronary artery, INOCA) на основі проведеної коронарографії. Подано алгоритм інвазивних діагностичних тестів, які допомагають визначити ендотипи INOCA, що в подальшому відіграє важливу роль у призначенні оптимальної медикаментозної терапії, яка покращує показники якості життя в даній категорії пацієнтів.

Ключові слова: стабільна стенокардія, обструктивне ураження коронарних артерій, вазоспастична стенокардія, мікроvasкулярна стенокардія, коронарографія.

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

Як відомо, наявність обструктивного ураження КА є частим явищем і в багатьох випадках призводить до ішемії міокарда, проте багато стенозів, які при візуальній ангіографічній оцінці вважаються важкими, насправді не обмежують потік крові і не викликають ішемію. Згідно з результатами досліджень FAME-2, функціонально помилкова класифікація уражень КА часто трапляється в діапазоні 40-80% ступеня вираженості стенозу, особливо висока в пацієнтів із багатосудинним

коронарним ураженням [4]. Проте слід врахувати, що ішемія серця також може бути спричинена судинною дисфункцією без наявності обструктивного ураження КА, що зумовлює стан, який називається INOCA (ischemic non obstructive coronary artery) [5]. У даній когорти пацієнтів з INOCA невідповідність між кровопостачанням і потребою міокарда в кисні може бути спричинена мікроvasкулярною дисфункцією (МВД) та/або спазмом епікардіальних коронарних артерій, як правило, в умовах відсутності стенотичного коронарного атеросклерозу [3]. Слід зазначити, що ці механізми також можуть траплятися і в пацієнтів із наявним стенотичним ураженням КА та атеросклерозом, проте дані випадки не класифікуються як INOCA. Одними з додаткових факторів, здатних провокувати розвиток INOCA, є структурні патологічні серцеві зміни, викликані гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ), виражена діастолічна дисфункція (псевдонормального або рестриктивного характеру), що зумовлює субендокардіальну ішемію, яка внаслідок ураження артеріол у тканинах міокарда зумовлює вкорочення тривалості діастолі та провокує звуження внаслідок систолічного перенапруження міокарда, що зменшує фізіологічний градієнт перфузії міокарда [6]. Одним з останніх базових досліджень є CorMica, завданням якого було визначити причини стенокардії в пацієнтів без обструктивного ураження КА за допомогою інвазивного вимірювання показників мікроvasкулярної дисфункції (тест з аденозином) і провокації вазоспастичного компонента (тест з ацетилхоліном), на основі

чого призначалося відповідне специфічне лікування [7]. У дослідження було включено 391 пацієнта. Отримані результати продемонстрували через 6 місяців більш виражене покращення показників ЯЖ, визначених за допомогою опитувальника SAQ, на 11,7 бала в групі інтервенції (інвазивні діагностичні тести) порівняно з групою контролю (не проводилося додаткових інвазивних методів для визначення причин стенокардії і, відповідно, призначалося стандартне лікування) ($p < 0,001$) [8]. Подібна позитивна динаміка відзначалася і за іншими шкалами, що характеризують якість життя EQ-5D ($p < 0,024$). Хоча достовірної різниці через 6 місяців у серцево-судинних ускладненнях між порівнювальними групами не було (2,6% група контролю проти 2,6% група інтервенції, $p = 1,0$). Висновки цього дослідження свідчать про необхідність додаткового інтервенційного дослідження в пацієнтів із симптомами стенокардії без гемодинамічно значущого стенотичного ураження КА, яке дозволяє оптимізувати медикаментозну терапію, що достовірно покращує показники ЯЖ пацієнтів [8].

Поширеність

У більшості пацієнтів, яких скеровують для проведення коронарографії з приводу наявності симптомів стенокардії, немає вираженого стенотичного ураження коронарних артерій. Згідно з даними досліджень, серед загальної популяції виявляють обструктивну ІХС менше ніж у 10% обстежуваних осіб [3]. Масштабне багаточентрове дослідження в США показало, що майже 39% пацієнтів, відібраних для коронарографії через підозру на стенокардію та/або позитивний неінвазивний стрес-тест, мають необструктивну ІХС [9]. Ця частота вища серед жінок (приблизно 50-70%) порівняно з чоловіками (30-50%). У ретроспективному реєстрі Данії, який включає 11 223 пацієнтів із стенокардією, скерованих на коронарографію в період 1998-2009 років, у 65% жінок проти 33% чоловіків відзначали необструктивну ІХС [10]. Подібні результати отримано в дослідженні WISE, де майже в 62% жінок, скерованих на коронарографію, не спостерігалось стенотичного ураження в КА, також зазначено, що ці пацієнтки були молодшими за жінок з обструктивною ІХС [11]. Багато уваги приділяється таким факторам ризику, як куріння, вік, діабет, гіпертонія та дисліпідемія, які були пов'язані з МВД, у дослідженнях iPower і WISE [12]. Інші дослідження продемонстрували, що діабет траплявся рідше серед пацієнтів із стенокардією та необструктивними захворюваннями ІХС, тоді як гіпертонія та дисліпідемія відзначалися частіше [13]. Важливу роль у патогенезі МВД відіграють прозапальні маркери [10]. У когорті пацієнтів дослідження WISE ризику, що пов'язані із запаленням, відігравали певну роль у розвитку МВД [12]. Після

менопаузи запальні захворювання частіше трапляються в жінок порівняно з чоловіками, що може свідчити про гендерну відмінність і більш виражений прозапальний механізм у розвитку ІНОСА [14]. Також з'являється все більше доказів того, що психосоціальний стрес значною мірою провокує розвиток коронарних вазомоторних порушень, які зумовлюють вазоспастичний характер ІХС [15]. Поширеність спазму КА відзначається більше серед азіатського та японського населення, що супроводжується вищою поширеністю вазоспастичної стенокардії [16], порівняно із західними країнами. Крім того, частота множинних коронарних спазмів (> 2) шляхом провокаційного тестування відзначена у 24,3% японців та 19,3% тайванців [11], що значно вище, ніж в європейського населення (7,5%) [17]. Попередні азіатські дослідження в пацієнтів із необструктивною ІХС показали, що поширеність коронарних вазомоторних порушень становить близько 50% у пацієнтів із стенокардією [18]. Цікавим є факт, що вазоспастична стенокардія більш притаманна пацієнтам віком від 40 до 70 років, і її поширеність, як правило, зменшується після 70 років [19].

Мікрovasкулярна стенокардія

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

Епікардіальна вазоспастична стенокардія

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

Патофізіологічні основи вазомоторної коронарної дисфункції

Розлади механізмів коронарної авторегуляції можуть бути зумовлені як структурними, так і функціональними змінами [20]. Ішемічна судинна дисфункція (підвищений опір) може виникнути внаслідок патологічної перебудови судинної стінки, її запалення або змін у складі та об'ємі

позасудинного (інтерстиціального) матриксу [15], а також системних змін, зокрема підвищеної капілярнопроникності й порушення функції артеріол [8]. Є дані, які підтверджують порушення функції судин у різних коронарних басейнах, що зазвичай не призводять до загального зниження показників коронарного кровоплину, проте свідчать про початок розвитку патологічних процесів авторегуляції [23]. Спазм КА характеризується гострим розвитком зі значним зменшенням коронарного кровонаповнення. У дослідженні J. Kaski та співавт. продемонстровано, що коронарна гіперреактивність (спазм гладеньком'язових клітин) переважно має фокальний, а не дифузний характер і виникає внаслідок дії відповідних подразників (холод, ацетилхолін) [12]. Ендотеліальна дисфункція пов'язана зі спазмом КА, посилює його ймовірність і тяжкість, але не є основним пусковим механізмом [29]. Серед механізмів, здатних викликати вазоспазм, також є серцево-судинні фактори ризику: запалення, оксидативний стрес, генетичні та етнічні схильності [15]. Підтвердженням описаного вище є зображення КА за допомогою позитронно-емісійної томографії з ¹⁸F-фтордезоксиглюкозою, де виявлено локалізоване запалення в коронарній адвентиції та периваскулярній жировій тканині в пацієнтів зі схильністю до вазоспастичної стенокардії [19]. У дослідженнях визначено підвищений вміст прокінази, яка є медіатором, що спричиняє епікардіальний і мікроvasкулярний коронарний спазм, особливо у хворих із мікроvasкулярною дисфункцією [28]. Вегетативний дисбаланс, гіпервентиляція та активація тромбоцитів також слугують потенційними тригерами розвитку коронарних спазмів [24]. Ендотеліальна дисфункція, як правило, випереджає і провокує ризик розвитку атеросклерозу [4].

Клінічна картина

У пацієнтів з ІНОСА спостерігаються симптоми, які є досить схожими на стенокардію, що виникає при обструктивній ІХС [22]. Хоча можливі й інші клінічні варіанти перебігу, такі як задишка, біль між лопатками, розлад травлення, нудота, сильна втома, слабкість, блювота та/або порушення сну. Важливо визнати, що в клінічних проявах як обструктивної, так і необструктивної ІХС спостерігаються гендерні відмінності [26]. Ці відмінності особливо важливі для жінок молодого та середнього віку, у яких не спостерігається класична ангінозна симптоматика [25]. Важливо розуміти, що ІНОСА асоціюється із значними варіаціями клінічних проявів, і симптоми можуть змінюватися з часом [30]. Ці симптоми не слід автоматично класифікувати як несерцеві за походженням, особливо з огляду на той факт, що в жінок набагато вища поширеність ІНОСА, ніж серед чоловіків [27].

Прогноз

Пацієнти з невизначеним наявним больовим синдромом у грудній клітці (включаючи тих, хто пройшов серцеві дослідження) мають підвищений ризик серцево-судинних подій упродовж щонайменше 5 років [11]. Жінки із симптомами стенокардії мають особливо обтяжений перебіг захворювання навіть при отриманні негативних результатів після проведеної стандартної інвазивної коронарографії. Представлені вище дані підтверджують результати дослідження WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation), які показали гірший прогноз у пацієнтів з ІНОСА: 5-річний ризик MACE становив 16,0% у жінок із необструктивною ІХС, 7,9% — з інтактними КА та 2,4% — без симптомів у контрольній групі (p=0,002) [17]. Після спостереження тривалістю 5,4 року наявність у пацієнтів низького рівня CFR виявилася надійним незалежним передвісником MACE (відношення ризиків (ВР), 1,20; 95% довірчий інтервал (ДІ), 1,05-1,38; p<0,008). Подібні висновки отримали в проведеному Danish Register (n=11 223), у якому відзначено збільшення ризику розвитку MACE в пацієнтів зі стенокардією і нормальними КА за даними коронарографії (ВР, 1,85 і 1,52 відповідно), порівняно із загальною популяцією [6]. Цікавими виявилися результати дослідження V. Taqueti та співавт., які показали важливість визначення інвазивного показника CFR, що підвищує ризик розвитку MACE в жінок із необструктивною ІХС порівняно з групою пацієнтів із нормальним рівнем CFR та інтактними КА (ВР, 1,69; 95% ДІ, 1,04-2,76; p<0,03) [30]. Несприятливий прогноз у пацієнтів із розладами вазомоторної функції КА виявлено в метааналізі 6 досліджень (n=1192), у яких зафіксовані 243 серцево-судинні події протягом періоду спостереження від 3,8 до 9,7 року (ВР, 2,38; 95% ДІ, 1,74-3,25), а ризик був вищим у 1048 пацієнтів (кількість MACE 209 випадків), у яких були позитивні результати при проведенні провокаційної проби з ацетилхоліном [2].

Інвазивна діагностика

За матеріалами Європейських рекомендацій щодо ведення пацієнтів із хронічним коронарним синдромом 2019 р., слід проводити додаткові методи дослідження в пацієнтів із гемодинамічно незначним стенозом в КА згідно з результатами коронарографії за наявності симптомів стенокардії [35]. Серед запропонованих інвазивних методів дослідження є вимірювання резерву коронарного кровоплину (CFR) та індексу мікроциркуляторного опору (IMR) (рівень рекомендацій IIa). Також рекомендована оцінка спазму епікардіальних судин і мікроциркуляторного русла за допомогою провокаційного внутрішньокоронарного введення ацетилхоліну (рівень рекомендацій IIb). Дані

методи діагностичного тестування надають інформацію про дисфункцію КА, включаючи порушення вазодилатації або спазму судин, та свідчать про виражені патологічні структурні зміни в мікроциркуляторному компоненті за рахунок збільшення IMR [21]. Залежно від отриманих результатів виділяють такі ендотипи INOCA: мікровазюлярна стенокардія, вазоспастична стенокардія, поєднана (мікровазюлярний+вазоспастичний компоненти), несерцевий біль у грудях і тип ІХС, який не обмежує кровотік, наприклад при дифузному атеросклеротичному ураженні КА. Структуру розподілу ендотипів INOCA серед пацієнтів представлено на рис. 1.

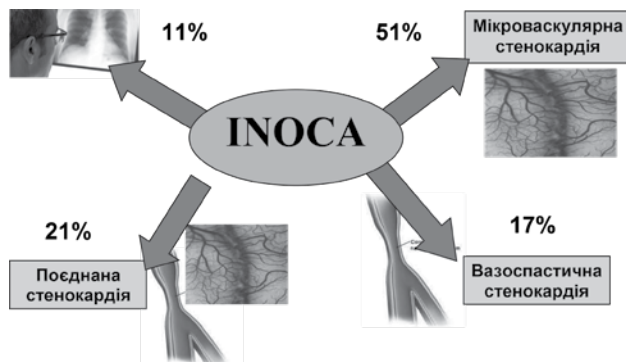


Рис. 1. Структура розподілу ендотипів INOCA

Інвазивна функціональна коронарографія (ІФК) — це комбінована інтервенційна процедура, що включає безпосереднє інвазивне вимірювання коронарної вазомоторної функції за допомогою внутрішньокоронарного вимірювання параметрів при фармакологічному навантаженні (аденозин, ацетилхолін) [35]. Для визначення даних параметрів, як правило, застосовують коронарні провідники, що мають датчики для вимірювання тиску й температури (PressureWire XTM, Abbott Vascular, США), або доплерівську техніку (ComboWire XT або Flowire, Philips Volcano Corporation, США). Для досягнення стійкої гіперемії використовують внутрішньокоронарне введення аденозину (140 мг/кг/хв), альтернативним варіантом є його внутрішньокоронарне введення (100 мг для правої КА і 200 мг — для лівої КА) [31]. Одним з основних параметрів, які демонструють прогностичне значення, є резерв коронарного кровообігу у вигляді показника CFR, норма якого становить >2,0 [32]. Цей показник характеризує функціональну активність мікровазюлярного компонента [36]. Також із метою визначення мікроциркуляторного опору визначають індекс міокардіальної резистентності (IMR), який розраховується як добуток дистального коронарного тиску на максимальну гіперемію, помножену на середній час гіперемії [37]. Збільшення IMR (>25) вважається репрезентативним показником

мікровазюлярної дисфункції [38]. Точне підтвердження ішемічної складової за наявності стенотичного ураження в КА на рівні 40-90% вираховується за допомогою визначення фракційного резерву коронарного кровообігу (FFR), що є відношенням середнього дистального коронарного тиску на тлі максимальної гіперемії, викликаній аденозином, до середнього аортального тиску, що в нормі становить >0,80, або за допомогою коефіцієнта не гіперемічного тиску (iFR), що в нормі становить >0,89 [39]. З метою визначення схильності до вазоспастичного компонента стенокардії проводять вазореактивний тест з ацетилхоліном. Тоді як у малих дозах ацетилхолін посилює вивільнення оксиду азоту і призводить до розслаблення гладкої мускулатури та посилення кровопостачання, у більших дозах у пацієнтів із дисфункцією ендотелію він зумовлює вазоспазм епікардіальних або мікровазюлярних судин [34]. Алгоритм здійснення діагностичного інвазивного пошуку й визначення ендотипів INOCA представлено на рис. 2.



Рис. 2. Алгоритм проведення інвазивних тестів і визначення ендотипів INOCA

Примітка. FFR — фракційний резерв коронарного кровообігу; CFR — резерв коронарного кровоплину; IMR — індекс мікровазюлярного опору. ^ — негативні неінвазивні або інвазивні тести на епікардіальну ішемію; * — Combo-провідник для визначення FFR, CFR та IMR.

Ведення пацієнтів з INOCA

В основі вибору лікування повинен бути мультидисциплінарний підхід, який може бути найбільш оптимальним і корисним для даної когорти пацієнтів.

Контроль факторів ризику та модифікація способу життя

У всіх пацієнтів із встановленою INOCA часто спостерігається дифузний коронарний атеросклероз і дисфункції ендотелію, тому посилений контроль факторів ризику та їх вчасна модифікація мають важливе значення з метою запобігання подальшому прогресуванню основного захворювання для зменшення симптомів стенокардії й поліпшення показників ЯЖ та прогнозу захворювання. Особлива увага приділяється дотриманню конкретних дієт, таких як веганська або середземноморська, які покращують функцію ендотелію й нормалізують вуглеводний і жировий обміни [40]. Важливою умовою є зменшення індексу маси тіла, управління факторами ризику серцево-судинних захворювань (гіпертонія, дисліпідемія, куріння, цукровий діабет), які сприяють прогресуванню мікрovasкулярної та вазоспастичної дисфункції [41].

Антиангінальні препарати в лікуванні стенокардії

Лікування ангінозних симптомів у пацієнтів з INOCA є складним завданням, оскільки пацієнти становлять неоднорідну групу і відсутні на даному етапі великі рандомізовані дослідження. Стандартне фармакологічне антиішемічне лікування часто не досягає потрібних результатів [43]. Так, ефективність нітратів короткої дії може змінюватися і часто потребує повторення, що призводить до появи толерантності. Нітрати тривалої дії часто неефективні, погано переносяться і можуть посилити симптоми стенокардії в пацієнтів із МВС через виражений феномен обкрадання [44]. У пацієнтів, у яких спостерігаються вазоспастичний епікардіальний або мікрovasкулярний компоненти після проведення вазореактивного тесту з ацетилхоліном, антагоністи кальцію слід розглядати як препарати першої лінії [45]. У пацієнтів із МВС і зниженим CFR та підвищеним IMR (що може відображати патологічне ремоделювання артеріол) поєднання бета-блокаторів із блокаторами кальцію дигідропіридинового ряду та іАПФ має позитивні результати [46]. У дослідженні CorMicA застосовували оптимальну медикаментозну терапію на основі інвазивного вимірювання кровоплину в коронарних артеріях, що продемонструвало покращення якості життя і зменшення симптомів стенокардії в пацієнтів з INOCA через 6 місяців та через 1 рік [35]. У жінок у період менопаузи за наявності симптомів стенокардії без обструктивного ураження КА застосовували комбіновану

терапію із низькими дозами бета-адреноблокаторів (небіволол, бісопролол) та антагоніста кальцію (дилтіазем), які продемонстрували високу ефективність для зменшення ангінозних симптомів, оскільки втрата естрогенів часто спричиняє вегетативну дисфункцію зі швидким підвищенням частоти серцевих скорочень під час фізичних вправ [40].

Також до препаратів першої лінії можуть бути приєднані блокатори Na-каналів (ранолазин), антиангінальний засіб, який покращує розслаблення міоцитів та шлуночкову відповідність за рахунок зменшення перевантаження натрієм і кальцієм, що підтверджено за результатами досліджень, які відзначали позитивний ефект цього препарату в пацієнтів із МВС і низьким рівнем CFR [42]. Деякі пацієнти зі стійкими і резистентними ангінозними нападами на тлі стандартних препаратів можуть отримати користь від використання івабрадину, який зменшує частоту серцевих скорочень як у спокої, так і під час фізичних навантажень, не впливаючи на скоротливу функцію ЛШ [33]. Останні Європейські рекомендації в пацієнтів із хронічним коронарним синдромом 2019 р. рекомендують триметазидин як препарат другої лінії, якщо симптоми стенокардії недостатньо контролюються іншими лікарськими засобами або наявна їх непереносимість [35]. Алгоритм ведення пацієнтів з INOCA представлено на рис. 3.



Рис. 3. Алгоритм ведення пацієнтів з INOCA

Список використаної літератури

1. Wang H, Naghavi M, Allen C et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and causespecific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1459-544. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61682-2); PMID: 27733281.
2. Cook S, Walker A, Hugli O et al. Percutaneous coronary interventions in Europe: prevalence, numerical estimates, and projections based on data up to 2004. *Clin Res Cardiol*. 2007;96:375-82. <https://doi.org/10.1007/s00392-007-0513-0>; PMID: 17453137.
3. Patel MR, Peterson ED, Dai D et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010;362:886-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907272>; PMID: 20220183.
4. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012;33:734-44. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr331>; PMID: 21911339.
5. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2014;312:1754-63. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.14681>; PMID: 25369489.
6. Tavella R, Cutri N, Tucker G et al. Natural history of patients with insignificant coronary artery disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016;2:117-24. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcv034>; PMID: 29474626.
7. Ford TJ, Corcoran D, Sidik N et al. MINOCA: requirement for definitive diagnostic work-up. *Heart Lung Circ*. 2019;28:4-6. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.04.001>; PMID: 30654950.
8. Ford TJ, Stanley B, Good R et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2841-55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.006>; PMID: 30266608.
9. Mygind ND, Michelsen MM, Pena A et al. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:3064. <https://doi.org/10.1161/jaha.115.003064>; PMID: 27068634.
10. Summers MR, Lerman A, Lennon RJ et al. Myocardial ischaemia in patients with coronary endothelial dysfunction: insights from body surface ECG mapping and implications for invasive evaluation of chronic chest pain. *Eur Heart J*. 2011;32:2758-65. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr221>; PMID: 21733912.
11. Taqueti VR, Shaw LJ, Cook NR et al. Excess cardiovascular risk in women relative to men referred for coronary angiography is associated with severely impaired coronary flow reserve, not obstructive disease. *Circulation*. 2017;135:566-77. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.023266>; PMID: 27881570.
12. Pauly DF, Johnson BD, Anderson RD et al. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: A double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J*. 2011;162:678-84. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.07.011>; PMID: 21982660.
13. Hoffman JI, Buckberg GD. The myocardial oxygen supply:demand index revisited. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:285. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000285>; PMID: 24449802.
14. Gould KL, Johnson NP. Coronary physiology beyond coronary flow reserve in microvascular angina: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2642-62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.106>; PMID: 30466522.
15. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Coronary artery disease: physiology and prognosis. *Eur Heart J*. 2017;38:1990-2. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx226>; PMID: 28549103.
16. Ford TJ, Berry C, De Bruyne B et al. Physiological predictors of acute coronary syndromes: emerging insights from the plaque to the vulnerable patient. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:2539-47. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.08.059>; PMID: 29268883.
17. Raphael CE, Cooper R, Parker KH et al. Mechanisms of myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy: insights from wave intensity analysis and magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1651-60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.751>; PMID: 29268883.
18. Ahn JH, Kim SM, Park SJ et al. Coronary microvascular dysfunction as a mechanism of angina in severe aortic stenosis: prospective adenosine-stress CMR study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1412-22. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.013>; PMID: 27012401.
19. Gould KL, Johnson NP. Imaging coronary blood flow in AS: let the data talk, again. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1423-6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.053>; PMID: 27012402.
20. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart*. 2018;104:284-92. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311446>; PMID: 29030424.
21. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2625-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.042>; PMID: 30466521.
22. Van't Veer M, Pijls N, Hennigan B et al. Comparison of different diastolic resting indexes to iFR: are they all equal? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:3088-96. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.066>; PMID: 29268922.
23. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation*. 2014;129:2518-27. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507>; PMID: 24787469.
24. Lee BK, Lim HS, Fearon WF et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2015;131:1054-60. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.012636>; PMID: 25712205.
25. Teunissen PF, de Waard GA, Hollander MR et al. Doppler-derived intracoronary physiology indices predict the occurrence of microvascular injury and microvascular perfusion deficits after angiographically successful primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:1786. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.114.001786>; PMID: 25717044.
26. Sueda S, Kohno H, Ochi T. Overview of the acetylcholine spasm provocation test. *Clin Cardiol*. 2015;38:430-8. <https://doi.org/10.1002/clc.22403>; PMID: 26175183.
27. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101:948-54. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.9.948>; PMID: 10704159.
28. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y et al. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1445-53. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.06.017>; PMID: 26404197.
29. Ford TJ, Corcoran D, Oldroyd KG et al. Rationale and design of the British Heart Foundation (BHF) Coronary Microvascular Angina (CorMicA) stratified medicine clinical trial. *Am Heart J*. 2018;201:86-94. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.03.010>; PMID: 29803987.
30. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2017;38:2565-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351>; PMID: 26245334.
31. Ong P, Camici PG, Beltrame JF et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*. 2018;250:16-20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.068>; PMID: 29031990.
32. Chan PS, Jones PG, Arnold SA. Development and validation of a short version of the Seattle angina questionnaire. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7:640-7. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.114.000967>; PMID: 25185249.
33. Kirtane AJ. ORBITA2. *Circulation*. 2018;138:1793-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035331>; PMID: 29789301.
34. Crea F, Bairey Merz CN, Beltrame JF et al. The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift. *Eur Heart J*. 2017;38:473-7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw461>; PMID: 27907892.
35. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U et al. 2019 ESC guidelines on the management of chronic coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2019;40:2949-3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296>; PMID: 23996286.
36. Houghton JL, Pearson TA, Reed RG et al. Cholesterol lowering with pravastatin improves resistance artery endothelial function: report of six subjects with normal coronary arteriograms. *Chest*. 2000;118:756-60. <https://doi.org/10.1378/chest.118.3.756>; PMID: 10988199.

37. Russo G, Di Franco A, Lamendola P et al. Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013;27:229-34. <https://doi.org/10.1007/s10557-013-6439-z>; PMID: 23338814.
38. Beltrame JF, Horowitz JD. Why do nitrates have limited efficacy in coronary microvessels? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013;27:187-8. <https://doi.org/10.1007/s10557-013-6454-0>; PMID: 23519684.
39. Gould KL, Johnson NP. Nitroglycerine and angina: evolving clinical coronary physiology beyond fractional flow reserve and coronary flow reserve. *Circulation.* 2017;136:35-8. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.028791>; PMID: 28674091.
40. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA et al. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2015;373:2314-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510774>; PMID: 26549714.
41. Shah NR, Cheezum MK, Veeranna V et al. Ranolazine in symptomatic diabetic patients without obstructive coronary artery disease: impact on microvascular and diastolic function. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:5027. <https://doi.org/10.1161/jaha.116.005027>; PMID: 28473401.
42. Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL et al. A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *Eur Heart J.* 2016;37:1504-13. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv647>; PMID: 26614823.
43. Corcoran D, Ford TJ, Hsu L-Y et al. Rationale and design of the Coronary Microvascular Angina Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CorCMR) diagnostic study: the CorMicA CMR substudy. *Open Heart.* 2018;5:924. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000924>; PMID: 30687508.
44. Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y et al. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina — a meta-analysis. *Circ J.* 2010;74:1943-50. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0292>; PMID: 20668353.
45. Kajihara H, Tachiyama Y, Hirose T et al. Eosinophilic coronary periarteritis (vasospastic angina and sudden death), a new type of coronary arteritis: report of seven autopsy cases and a review of the literature. *Virchows Arch.* 2013;462:239-48. <https://doi.org/10.1007/s00428-012-1351-7>; PMID: 23232800.
46. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2018;39:840-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx721>; PMID: 29293969.

Надійшла до редакції 18.04.2022

FEATURES OF ANGINA PECTORIS IN PATIENTS WITHOUT OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERY DISEASE

Y.P. Melen, M.P. Ihnatsevych, V.A. Skybchyk

Abstract. The article describes the main mechanisms of myocardial ischemia and angina pectoris in patients without ischemic non-obstructive coronary artery (INOCA) based on coronary angiography. An algorithm of invasive diagnostic tests is described, which helps to determine INOCA endotypes, which further plays an important role in prescribing optimal drug therapy that improves quality of life in this category of patients.

Keywords: stable angina pectoris, obstructive coronary artery disease, vasospastic angina pectoris, microvascular angina pectoris, coronary angiography.