

Учитывая небольшое количество наблюдаемых пациентов ($n = 15$), динамика этих показателей была проанализирована отдельно у каждого больного.

Бессимптомное повышение АСТ и АЛТ в 1,5 и 2 раза соответственно выше максимальных значений было зафиксировано в 3 случаях. Увеличение содержания КФК на 30% выше максимально допустимого предела имело место у 1 больного. Повышение уровня мочевины, креатинина, билирубина, мочевой кислоты не было ни в одном случае.

Переносимость препарата была хорошей. Некоторые нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (подташнивание, незначительные боли в правом подреберье) носили умеренно выраженный непостоянный характер и не потребовали отмены препарата.

За время наблюдений (6 месяцев) в группе из 15 больных зарегистрировано 3 сердечно-сосудистых события:

- 1) нестабильная стенокардия — 2;
- 2) нефатальный инфаркт миокарда — 0;
- 3) смерть от сердечно-сосудистых причин — 1;
- 4) повторная операция реваскуляризации миокарда — 0.

Выводы

1. Медостатин в суточной дозе 20 мг в сутки в течение 6 месяцев применения у лиц, перенесших реконструктивные операции на коронарных сосудах, показал выраженную гиполипидемическую активность, в результате чего были достигнуты целевые уровни ОХ — у 73,3%, ЛПНП — у 66,6% больных.

2. В процессе лечения медостатин не вызвал тяжелых побочных эффектов.

3. Медостатин может назначаться для коррекции нарушений липидного обмена у лиц, перенесших реконструктивных операций на коронарных артериях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Острая эндотелиальная дисфункция при проведении коронарной ангиопластики и стентирования / М. Г. Гомельяненко [и др.]; Российский Национальный конгресс кардиологов «От исследований к стандартам лечения». — М., 2003. — С. 238.
2. Влияние лечения симвастатином на предупреждение рестеноза после ангиопластики коронарных артерий: данные 6-месячного наблюдения / И. Е. Чернышова [и др.] // Кардиология. — 2004. — № 6. — С. 13–18.
3. Early changes in plasma antioxidant and lipid peroxidation level following coronary artery bypass surgery: a complex response / L. Hadjnikolaou [et al.] // Eur. J. Cardiothorac Surg. — 2003. — Vol. 23. — P. 969–975.
4. Estimation of the LDL cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge / W. Friedwald [et al.] // Clin Chem. — 1972. — Vol. 18. — P. 499–502.
5. Оценка липидных показателей и индексов при ишемической болезни сердца / А. М. Климов [и др.]. — Кардиология. — 1983. — № 10. — С. 82–83.
6. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans / O. Tamai [et al.]. — Circulation. — 1997. — Vol. 95. — P. 76–82.
7. Beneficial effects of cholesterol lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease / C. B. Treasure [et al.] // N Engl. J. med. — 1995. — Vol. 332. — P. 481–487.
8. Влияние терапии розувастатином на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца / И. В. Сергиенко [и др.] // Кардиология. — 2006. — № 5. — С. 4–8.

Поступила 22.05.2007

УДК 616.12-009.72-07-08

ВАЗОСПАСТИЧЕСКАЯ СТЕНОКАРДИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С. Ю. Гороховский

Гомельский государственный медицинский университет

Болезни коронарных артерий остаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в развитых странах. Вариантная стенокардия представляет собой форму ИБС, связанную с коронарным спазмом. Ранняя диагностика вазоспастической стенокардии — ключевой момент в профилактике ее тяжелых осложнений (внезапная смерть, инфаркт

миокарда). При недостаточной эффективности нитратов, кальциевых антагонистов рассматриваются возможности новых препаратов и интервенционных методов лечения.

Ключевые слова: вазоспастическая стенокардия, коронарный спазм, чрескожная коронарная ангиопластика и стентирование, коронарография.

VASOSPASTIC ANGINA: CONTEMPORARY DIAGNOSTICS AND TREATMENT STRATEGIES (LITERATURE REVIEW)

S. Y. Gorokhovskiy

Gomel State Medical University

Coronary artery disease has been remaining a leading cause of morbidity and mortality in developed countries. Vasospastic angina indicates a form of angina caused by coronary artery spasm. Early diagnosis of variant angina is crucial to avoid major cardiac events (sudden death, myocardial infarction). Therapy with calcium-antagonists and nitrates is effective in the vast majority of patients. In refractory patients potential interventions include the newest generations of drugs and coronary stenting.

Key words: vasospastic angina, coronary artery spasm, percutaneous coronary angioplasty and stenting, coronarography.

Введение

В 1959 г. Принцметал (Prinzmetal) и соавт. описали группу больных с приступами болей в грудной клетке, которые в отличие от стенокардии напряжения возникали преимущественно в покое и сопровождались преходящим подъемом сегмента ST на электрокардиограмме. Эта форма стенокардии была названа вариантной, чтобы подчеркнуть ее отличие от классической стенокардии напряжения, впервые описанной в 1772 г. британским врачом В. Геберденом (W. Geberden). В литературе вариантная стенокардия известна также под другими названиями: стенокардия Принцметала, спонтанная стенокардия, ангиоспастическая стенокардия и т. д. [1].

Широкое применение инвазивных методов диагностики и лечения ИБС внесло существенные коррективы в классические взгляды на патогенез, методы диагностики и лечения заболевания, сформировало представление о многообразии форм и клинико-ангиографических корреляций коронарного вазоспазма [2].

Патогенез

Согласно оригинальной гипотезе Prinzmetal и соавт., вариантная стенокардия является результатом транзиторного увеличения коронарного тонуса, или вазоспазма, что убедительно демонстрируется при коронарной ангиографии. Вазоспазм вызывает кратко-

временное, внезапное, заметное уменьшение диаметра эпикардиальной (или крупной септальной) артерии и, как следствие, миокардиальную ишемию. Эти события происходят в отсутствие предшествующего увеличения потребности миокарда в кислороде, причем как в неизмененных, так и пораженных артериях [1].

Отсутствие видимых ангиографических изменений коронарных артерий часто соответствует находкам минимальных атеросклеротических изменений, выявляемых при внутрисосудистой ультрасонографии [3].

У пациентов со стенокардией Принцметала часто повышен базальный тонус коронарных артерий. Хотя ответ на различные вазоконстрикторные субстанции, такие как катехоламины, тромбоксан А₂, серотонин, эндотелин, вазопрессин выше в спазмированных сегментах артерии, гиперчувствительность к вазоконстрикторным стимулам также отмечается на протяжении всего коронарного русла, вероятно, как манифестация генерализованного ответа на вазоактивную стимуляцию. Точные механизмы этого процесса до настоящего момента не установлены, но существенная роль отводится системной альтерации в выработке NO и дисбалансе эндотелиальных факторов констрикции и релаксации [4].

У большей части пациентов зона спазма тесно сопряжена с атеросклеротической бляшкой. В этих случаях гиперконтрак-

тельность артериальной стенки связана непосредственно с атеросклеротическим процессом. Предположительным механизмом этого процесса является эндотелиальная дисфункция (которая выражается в реверсии дилататорной реакции на такие субстанции, как ацетилхолин) и гиперконтрактильность гладкомышечных клеток, связанная с высокими концентрациями кровяных вазоконстрикторов-лейкотриенов, серотонина, эндотелина, ангиотензина II, гистамина в зоне атеросклеротической бляшки [5].

Последствием ангиоспазма может быть, в свою очередь, ускорение атерогенеза и поддержание собственно ангиоспазма. Механизм этот включает высвобождение тромбоцит-связанных факторов роста в дополнение к активации коагуляционной системы. Комбинация редукции кровотока и увеличения тромбоцитарной активации может ускорить развитие атеросклеротического процесса. Гистологические находки у пациентов, подвергшихся коронарной атерэктомии, подтверждают, что повторяющийся коронарный ангиоспазм может провоцировать повреждение эндотелия и вести к неинтимальной гиперплазии в зоне спазма. В этом отношении коронарный спазм у ряда пациентов имеет ключевую роль в быстрой прогрессии атеросклероза [6].

Вазоспазм у пациентов с вариантной стенокардией может индуцировать стаз в коронарной артерии и в результате конверсию фибриногена в фибрин с увеличением уровня плазменного фибринопептида А, индикатора формирования фибрина. Концентрация последнего в плазме имеет четкую циркадную вариацию с пиками от полуночи до раннего утра, что коррелирует с клиникой ишемических атак у таких пациентов [5, 6].

Современные подходы к диагностике вариантной стенокардии

Клинические проявления вариантной стенокардии подробно описаны и практически не претерпели существенных изменений за последние десятилетия. Однако, по мнению Braunwald E., типичная клиническая картина в последние годы стала встречаться реже, по крайней мере в Северной Америке, вероятно, в связи с широким применением нитратов и кальциевых антагонистов [2]. Распространенность стенокардии Принцметала выше среди пациентов более молодой возрастной группы

по сравнению с пациентами с нестабильной стенокардией, связанной с коронарным атеросклерозом. Многие из этой группы пациентов не имеют классических факторов риска ИБС за исключением того, что заболевание чаще встречается у сигаретных курильщиков [6].

Ангинозные приступы протекают чаще довольно тяжело, ощущения оцениваются преимущественно как «боль» и могут сопровождаться синкопальными состояниями в сочетании с изменениями сегмента ST на ЭКГ и частыми нарушениями ритма от АВ-блокады до асистолии и желудочковых тахикардий [1].

Пациенты с вариантной стенокардией обычно характеризуются сохраненной толерантностью к физической нагрузке, однако некоторые испытывают типичную боль в сочетании с элевацией сегмента ST не только в покое, но и в связи и после физической нагрузки. Встречаются и смешанные формы, проявляющиеся ST-депрессией, связанной с физической нагрузкой, и стенокардией покоя с ST-элевацией. В ряде случаев вазоспастическая стенокардия развивается после операции аорто-коронарного шунтирования, описаны ангинозные приступы в связи с аспириновой бронхиальной астмой. Коронарный спазм с фибрилляцией желудочков зафиксирован при тиреотоксикозе. Связь с ангиоспазмом отмечается при эмоциональном стрессе, отмене алкоголя и, наоборот, алкогольной интоксикации, назначении 5-фторурацила и циклофосфамида [2].

Ключ к диагностике вариантной стенокардии лежит в выявлении элевации сегмента ST в сочетании с болевым синдромом. У серии пациентов со стенокардией Принцметала и ангиографически неизменными коронарными артериями при точном мониторинговании ЭКГ было определено, что около 90% отметок пациента о неблагоприятии сопровождалось элевацией ST в сочетании с нарушениями ритма у 19%; в меньшей пропорции отмечались эпизоды депрессии ST без связи с нарушениями ритма. У ряда пациентов эпизоды депрессии ST сменялись элевацией с изменениями зубца T, включая его пиковое увеличение или псевдонормализацию. Изменения сегмента ST, зубца T в сочетании с удлинением интервала QT могут быть предикторами потенциально летальных желу-

дочковых аритмий. У некоторых пациентов продемонстрированы множественные эпизоды асимптомной элевации ST (безболевая ишемия).

Девиация сегмента ST может быть представлена в любых отведениях. Наличие элевации сегмента ST одновременно в передних и нижних отведениях ассоциируется с высоким риском внезапной смерти. Во время эпизодов ишемии часто встречаются преходящие изменения проводимости. Желудочковая эктопическая активность чаще регистрируется во время длительных эпизодов ишемии. У ряда пациентов желудочковая эктопическая активность имеет отношение скорее к реперфузии, чем собственно к ишемии [7, 8].

Повреждение кардиомиоцитов, отраженное в приросте МВ-фракции креатинфосфокиназы, может возникать и в отсутствие персистирующих ЭКГ изменений; транзиторные зубцы Q свидетельствуют о преходящей потере нормальной клеточной мембранной электрической активности во время вазоспазма. В ряде случаев коронарный спазм является причиной развития инфаркта миокарда [7, 8].

Разнообразие патоморфологических вариантов, клинических проявлений и преходящий характер изменений коронарного русла обуславливает трудности в диагностике и объективизации коронарного ангиоспазма. Различные авторы придерживаются различных мнений относительно протоколов диагностики и расходятся в части необходимости применения инвазивных провокационных тестов [9].

Накао К. и соавт. сообщают о достаточно высокой (62%) чувствительности гипервентиляционного теста при 100% специфичности для диагностики коронарного спазма [9, 10]. Sueda S. с соавт. разработали новый неинвазивный протокол для диагностики вариантной стенокардии. Первоначально пациенту предлагали выполнить гипервентиляционную пробу, за которой следует симптом-лимитированный нагрузочный тест на велоэргометре с начальной нагрузкой 25 Вт и ежеминутным инкрементом в 25 Вт. Чувствительность комбинированного теста, по данным авторов, составила до 84%, что эквивалентно пробе с интракоронарной инфузией ацетилхолина [9, 11].

По данным Shimuzu H. с соавт., последовательное выполнение гипервентиляционного и холодового тестов повышает чувствительность каждого из них в отдельности [9]. Nirano Y. и соавт. отмечают высокую чувствительность и специфичность (в пределах 91%) описанного выше комбинированного теста при стресс-эхокардиографическом контроле [9, 12].

Высокими показателями чувствительности и специфичности характеризуется стресс-эхокардиография с эргометрином, претендующая на роль скринингового теста при подозрении на вазоспастический генез стенокардии [9].

Вместе с тем отмечают существенные различия в данных о чувствительности и специфичности различных неинвазивных тестов в руках различных авторов.

Достоверность инвазивных провокационных тестов вызывает значительно меньше сомнений. Среди них «золотым стандартом» является внутривенное введение возрастающих доз метилэргометрина с обратной зависимостью между необходимой дозой для провокации ангиоспазма и частотой спонтанных эпизодов вариантной стенокардии. Для обеспечения информативности теста необходима отмена нитратов и антагонистов кальция как минимум за 48 часов. Интракоронарный путь введения метилэргометрина для провокации ангиоспазма является безопасным, чувствительным и специфичным, позволяет отдельно произвести оценку правой и левой коронарной артерии, произвести ангиографическую верификацию спазма и атеросклеротических изменений коронарного русла [13]. Интракоронарное введение ацетилхолина не уступает по чувствительности метилэргометриновому тесту, но по данным René A. и соавт., является более безопасным и пригодным для рутинного применения [14].

Для применения фармакологических провокационных проб, имеющих наибольшую диагностическую ценность при вариантной стенокардии, необходимым условием является исключение мультифокального коронарного атеросклероза или критического стеноза ствола левой коронарной артерии, а, следовательно, выполнение коронароангиографии для оценки состояния коронарного русла. Другими противопоказаниями для проведения фармакологических проб являются беременность, неконтролируемая

гипертензия, тяжелая дисфункция левого желудочка, умеренный или тяжелый аортальный стеноз, острый инфаркт миокарда [13].

Основным показанием, согласно данным Американского кардиологического общества, являются возвратные эпизоды болей в области сердца в покое у пациентов с нормальными или близкими к нормальным коронарными артериями по данным ангиографии, у которых не было клинических наблюдений, подтверждающих диагноз вариантной стенокардии, т. е. элевации сегмента ST во время болевого приступа [13].

Лечебная тактика при вариантной стенокардии

Медикаментозное лечение является основной стратегией при вазоспастической стенокардии и разработано наиболее полно. Краеугольным камнем является назначение антагонистов кальциевых каналов изолированно либо в комбинации с нитратами пролонгированного действия. Пациенты как с вариантной, так и с классической стенокардией напряжения обычно хорошо отвечают на нитропрепараты, в то же время назначение β-адреноблокаторов, оправданное при стенокардии напряжения, может вызвать неоднозначный эффект при стенокардии вазоспастической [17]. При наличии ангиоспазма, связанного с зонами стенозирующего коронарного атеросклероза, последние способствуют уменьшению потребности миокарда в кислороде, однако могут оказывать и негативный эффект, позволяя реализовываться α-адренорецептор-опосредованному вазоконстрикторному влиянию. Клинически это проявляется увеличением частоты и длительности ишемических атак.

Множество исследований показали высокую эффективность блокаторов кальциевых каналов первого и второго поколений, таких как нифедипин (40 мг в сутки), верапамил (240 мг в сутки), дилтиазем (180 мг в сутки), амлодипин (5–10 мг в сутки), фелодипин (5 мг в сутки). Пролонгированные кальциевые ингибиторы высоко эффективны в лечении бессимптомной ишемии, связанной с коронарными спазмами [15].

Аспирин, повсеместно применяемый при стенокардии напряжения, может удлинять и увеличивать интенсивность коронарного ангиоспазма вследствие ингибирования биосинтеза простаглицина — естественной вазодилатирующей субстанции [15].

На стадии клинических испытаний, с обнадеживающими предварительными результатами, находится препарат троглитазон, увеличивающий чувствительность к инсулину, и денопамид, α1-агонист. Также эффективной для купирования пароксизмов вариантной стенокардии оказалась инфузия V-типа натрий-уретического пептида [18].

Значительно меньше разработаны вопросы, связанные с чрескожными интервенционными вмешательствами (ЧКВ) при коронарном вазоспазме. ЧКВ и, в редких случаях, хирургическая реваскуляризация могут быть полезны при дискретных стенозирующих поражениях проксимального коронарного русла в сочетании с вариантной стенокардией.

Немногочисленные литературные сообщения о случаях выполнения баллонной коронарной ангиопластики и стентирования коронарного вазоспазма в зоне атеросклеротической бляшки определяют основные положения данной лечебной тактики [16, 17, 18, 19, 20]:

- достигается высокая частота технического успеха процедуры;
- осложнения, включая индуцированный процедурой баллонной ангиопластики ангиоспазм, не более часты, чем при ЧКВ при любых других коронарных поражениях;
- частота рестенозов при коронарной ангиопластике без имплантации стента не выше таковой при ангиопластике прочих типов поражений;
- рецидивы ангиоспазма и стенокардии покоя встречаются крайне редко и, как правило, хорошо отвечают на медикаментозную терапию. Существенно улучшается качество жизни пациентов после коронарной ангиопластики;
- по данному вопросу отсутствуют данные исследований, касающиеся сравнительной эффективности с фармакотерапией и хирургической коррекцией в части выживаемости без ишемических событий в отдаленном периоде.

Таким образом, инвазивный подход к лечению коронарного вазоспазма вызывает все больший интерес, учитывая, что, по некоторым оценкам, у 25% таких пациентов сохраняются ангинозные приступы, несмотря на применение максимальных доз кальциевых антагонистов и пролонгированных нитропрепаратов [16].

Выводы

1. Современный подход к диагностике и лечению вазоспастической стенокардии требует выполнения коронароангиографии для оценки состояния коронарного русла и выявления собственно коронарного ангиоспазма, при необходимости с выполнением провокационных проб.

2. Необходимо дальнейшее изучение вопроса о показаниях к выполнению интервенционных рентгенэндоваскулярных процедур при лечении атеросклеротических поражений коронарных артерий, осложненных вазоспазмом.

3. Целесообразно более широкое применение комбинированных методов лечения вариантной стенокардии как с использованием фармакотерапии, так и современных рентгенэндоваскулярных технологий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Prinzmetal, M.* Angina pectoris. A variant form of angina pectoris. Preliminary report / M. Prinzmetal, R. Kenamer, R. Merliss // *Am. J. Med.* — 1959. — Vol. 27. — P. 375.
2. *Cohen, M.* Variant angina pectoris / M. Cohen // *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease.* — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. — P. 1367–1376.
3. Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments / M. Yamagishi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1994. — Vol. 23. — P. 352.
4. *Okumura, K.* Diffuse disorder of coronary artery vasomotility in patients with coronary spastic angina. Hyperreactivity to the constrictor effects of acetylcholine and the dilator effects of nitroglycerin / K. Okumura, H. Yasue, K. Matsuyama // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1996. — Vol. 27. — P. 45.
5. *Mayer, S.* Prinzmetal's variant angina / S. Mayer, L. D. Hillis // *Clin. Cardiol.* — 1998. — Vol. 21. — P. 243.
6. *Vandergoten, P.* Prinzmetal's variant angina: Three case reports and a review of the literature / P. Vandergoten, E. Benit, P. Dendale // *Acta Cardiol.* — 1999. — Vol. 54. — P. 71.
7. *Onaka, H.* Clinical observation of spontaneous anginal attacks and multivessel spasm in variant angina pectoris with normal coronary arteries: Evaluation by 24-hour 12-lead electrocardiography with computer analysis / H. Onaka, Y. Hirota, S. Shimada // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1996. — Vol. 27. — P. 38.
8. *Berman, N. D.* Prinzmetal's angina with coronary artery spasm. Angiographic, pharmacologic, metabolic and radionuclide perfusion studies / N. D. Berman, P. R. McLaughlin, V. F. Huckell // *Am. J. Med.* — 1976. — Vol. 60. — P. 727.
9. *Дупляков, Д. В.* Неинвазивная диагностика спазма коронарных артерий / Д. В. Дупляков // *Функциональная и ультразвуковая диагностика.* — 2002. — № 1. — С. 134–136.
10. Hyperventilation as a specific test for diagnosis of coronary artery spasm / K. Nakao [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 80. — P. 545–549.
11. *Sueda, S.* Usefulness of accelerated exercise following mild hyperventilation for the induction of coronary artery spasm: comparison with an acetylcholine test / S. Sueda [et al.] // *Chest.* — 2001. — Vol. 119. — P. 155–162.
12. Induction of coronary artery spasm by combined cold pressor and hyperventilation test in patients with variant angina / H. Shimizu [et al.] // *J. Cardiol.* — 1994. — Vol. 24. — P. 257–261.
13. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography) / P. J. Scanlon [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1999. — Vol. 33. — P. 1756.
14. Safety evaluation of routine intracoronary acetylcholine infusion in patients undergoing a first diagnostic coronary angiogram / A. René, [et al.] // *J. Invest. Med.* — 2002. — Vol. 50(2). — P. 133–139.
15. *Lombardi, M.* Efficacy of isosorbide-5-mononitrate versus nifedipine in preventing spontaneous and ergonovine-induced myocardial ischaemia. A double-blind, placebo-controlled study / M. Lombardi, M. A. Morales, C. Michelassi // *Eur. Heart J.* — 1993. — Vol. 14. — P. 845.
16. *Gasparone, A.* Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment / A. Gasparone, F. Tomai, F. Versaci // *Am. J. Cardiol.* — 1999. — Vol. 84. — P. 96.
17. *De Cesare, N.* Facilitation of coronary spasm by propranolol in Prinzmetal's angina: Fact or unproven extrapolation? / N. De Cesare, S. Cozzi, A. Apostolo // *Coron. Artery Dis.* — 1994. — Vol. 5. — P. 323.
18. *Murakami, T.* Effects of troglitazone on frequency of coronary vasospastic-induced angina pectoris in patients with diabetes mellitus / T. Murakami, S. Mizuno, K. Ohsato // *Am. J. Cardiol.* — 1999. — Vol. 84. — P. 92.
19. *Lopez, J. A.* Gianturco-Roubin stent placement for variant angina refractory to medical treatment / J. A. Lopez, P. Angelini, D. R. Leachman // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* — 1994. — Vol. 33. — P. 161–165.
20. *Nakamura, T.* Stent placement for recurrent vasospastic angina resistant to medical treatment / T. Nakamura, K. Furukawa, H. Uchiyama // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* — 1997. — Vol. 42. — P. 440–443.

Поступила 20.06.2007